

Aus dem Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim  
Institut für Neurophysiologie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Rolf-Detlef Treede)

Humanexperimentelle Untersuchungen zu geschlechtsabhängigen  
Effekten von Schlafentzug auf Nozizeption und Ängstlichkeit und ihre  
Korrelation mit (neuro)endokrinen Parametern

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Nicole Eichhorn

aus  
Stuttgart  
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Sigrid Schuh-Hofer

Für eine beeindruckende Ärztin und Mutter

**Fürchte dich nicht vor langsamen Veränderungen,  
fürchte dich vor dem Stillstand.**

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1 Einführung in das Thema .....	3
1.2 Schmerz und Nozizeption.....	5
1.2.1 Nozizeptoren .....	6
1.2.2 Aszendierende Schmerzbahnen.....	7
1.2.3 Zentrale deszendierende Schmerzkontrolle .....	9
1.2.4 Hyperalgesie.....	11
1.2.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede von Schmerz .....	12
1.3 Schlaf .....	13
1.3.1 Schlafstadien .....	15
1.3.2 Insomnie .....	16
1.3.3 Schlafentzug .....	18
1.3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede von Schlaf.....	20
1.4 Die Rolle von Oxytocin bei der Interaktion von Schlaf und Schmerz .....	21
<b>2 FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>23</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>24</b>
3.1 Probanden.....	24
3.2 Experimentelles Design.....	25
3.2.1 Studiendesign .....	25
3.2.2 Versuchsablauf .....	27
3.2.3 Quantitative sensorische Testung (QST).....	29
3.2.4 Cold Pressor Test (CPT) .....	36
3.2.5 Psychophysische Tests .....	36
3.2.6 Untersuchung hormoneller Parameter.....	39
3.3 Datenaufarbeitung und statistische Auswertung .....	40

3.3.1	QST – Datenaufbereitung.....	40
3.3.2	Cold Pressor Test – Datenaufarbeitung.....	41
3.3.3	Psychophysische Testung – Datenaufarbeitung.....	42
3.3.4	Datenaufarbeitung der hormonellen Parameter.....	42
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
4.1	Patientenkollektiv.....	43
4.2	Anamnestic Angaben.....	43
4.3	Quantitativ sensorische Testung (QST).....	44
4.3.1	Effekt von Schlafentzug auf QST Parameter des Gesamtkollektivs ...	44
4.3.2	Geschlechtsspezifische Effekte von Schlafentzug auf Hyperalgesie .	45
4.3.3	Mechanische Schmerzsensitivität.....	47
4.4	Cold Pressor Test – deszendierendes schmerzmodulierendes System.....	48
4.5	Psychophysische Tests .....	49
4.5.1	STAI-S – State Angst Inventar - S .....	50
4.5.2	PANAS - Positive and Negative Affect Schedule.....	51
4.5.3	PVT.....	52
4.5.4	Digit Span .....	53
4.6	Hormonelle Parameter .....	54
4.6.1	Oxytocin.....	54
4.6.2	Korrelationsanalysen und hierarchische Regressionsanalysen.....	55
4.6.3	Cortisol .....	58
4.6.4	Testosteron.....	59
4.6.5	Östradiol .....	59
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
5.1	Quantitative sensorische Testung .....	60
5.1.1	Effekt von totalem Schlafentzug auf thermische Reize.....	60
5.1.2	Effekt von totalem Schlafentzug auf mechanische Reize .....	61
5.2	CPM .....	64
5.2.1	Geschlechtsspezifischer Effekt von Schlafentzug auf die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) .....	64
5.3	Effekt von Schlafentzug auf Ängstlichkeit.....	67
5.3.1	STAI-S.....	67

5.3.2	PANAS .....	67
5.4	Hormonelle Veränderungen bei Schlafentzug .....	68
5.4.1	Oxytocin.....	68
5.4.2	Cortisol .....	72
5.4.3	Testosteron.....	73
5.4.4	Östradiol .....	74
5.5	Auswirkungen von Schlafentzug auf kognitive Fähigkeiten .....	74
5.5.1	PVT.....	74
5.5.2	Digit Span .....	75
5.6	Pathomechanismus .....	75
5.7	Methodische Anmerkungen.....	77
5.8	Ausblick.....	78
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	80
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	100
9	TABELLENVERZEICHNIS .....	101
10	ANHANG.....	102
10.1	Demographische Daten.....	102
10.2	Auffällige Empfindungen nach Schlafentzug .....	102
10.3	Übersicht über alle QST Parameter .....	103
10.4	Statistische Ergebnisse (gepaarte t-tests) und Effektstärken .....	104
10.5	Überblick RM-ANOVA für verschiedene Zielparameter.....	105
10.6	RM-ANOVA für die MPS aufgeteilt nach PinPrick Stärken.....	105
10.7	RM-ANOVA zum Effekt von Oxytocin auf verschiedene Zielparameter .	106
10.8	Regressionsanalysen.....	106
10.9	Ergebnisse des Eiswassertestes.....	107
10.10	Übersicht der Ergebnisse der psychologischen und hormonellen Testungen .....	108

10.11	Einverständniserklärung .....	109
10.12	Screening Fragebogen .....	110
10.13	Schlafprotokoll (Beispiel Tag 1) .....	114
10.14	Lerche, Kolibri oder Eule Fragebogen – Chronobiologischer Test.....	115
10.15	PSQI Schläfrigkeitbogen .....	116
10.16	Beck's Depressions – Fragebogen .....	118
10.17	STAI – G X1 (Aktueller Zustand), X2 (Im Allgemeinen) .....	121
10.18	PANAS – Positive and Negative Affective Schedule .....	122
10.19	Digit Span Test - Zahlennachsprechen .....	123
11 LEBENSLAUF .....		124
12 DANKSAGUNG .....		126

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>BDI:</b>	Beck Depressions-Fragebogen (Beck Depression Inventory)
<b>CDT:</b>	Kälteerkennungsschwelle (cold detection threshold)
<b>CPM:</b>	Conditioned Pain Modulation
<b>CPT:</b>	Kälteschmerzschwelle (cold pain threshold)/ Cold Pressor Test
<b>CRPS:</b>	Komplexes regionales Schmerzsyndromen
<b>DMA:</b>	Dynamische mechanische Allodynie (dynamic mechanical allodynia)
<b>DNIC:</b>	Diffuse Noxious Inhibitory Control
<b>DSM- IV:</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, 1994
<b>GABA:</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>HPT:</b>	Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold)
<b>HS:</b>	Habitueeller Schlaf
<b>ICHD:</b>	International Classification of Headache Disorders
<b>ISAP:</b>	International Association for Study of Pain
<b>IMI:</b>	Innovative Medicines Initiative
<b>M:</b>	Männlich
<b>MDT:</b>	Mechanische Detektionsschwelle (mechanical detection threshold)
<b>MPT:</b>	Mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold)
<b>MPS:</b>	Mechanische Schmerzsensibilität (mechanical pain sensitivity)
<b>NMDA:</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>NREM:</b>	Non Rapid Eye Movement
<b>NSAR:</b>	Nicht steroidale Antirheumatika
<b>PAG:</b>	Periaquäduktales Grau
<b>PANAS:</b>	Positive and Negative Affect Schedule
<b>PHS:</b>	Paradoxes Hitzeempfinden (paradoxical heat sensations)
<b>PPT:</b>	Druckschmerzschwelle (pressure pain threshold)
<b>PSD:</b>	Paradoxe Schlafdeprivation
<b>PVT:</b>	Psychomotorische Vigilanzmessung
<b>QST:</b>	Quantitative sensorische Testung (Quantitative Sensory Testing)
<b>REM:</b>	Rapid Eye Movement
<b>SD:</b>	Standardabweichung (Standard Deviation)
<b>SE:</b>	Schlafentzug (1 Nacht totale Schlafdeprivation)
<b>S.E.M.:</b>	Standardfehler (Standard error of the mean)

<b>STAI:</b>	State and Trait Angstinventar
<b>SWS:</b>	Slow-Wave-Sleep (Schlaf mit langsamen Wellen)
<b>TNF- <math>\alpha</math>:</b>	Tumornekrosefaktor $\alpha$
<b>TSD:</b>	Totale Schlafdeviation
<b>TSL:</b>	Thermische Unterschiedsschwelle (thermal sensory limen)
<b>VDT:</b>	Vibrationsschwelle (vibration detection threshold)
<b>W:</b>	Weiblich
<b>WDT:</b>	Wärmedetektionsschwelle (heat detection treshold)
<b>WUR:</b>	Wind-up Ratio

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung in das Thema

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen der westlichen Gesellschaft (Chilcott and Shapiro, 1996; Mai and Buysse, 2008; Ohayon et al., 1998). Wissenschaftliche Untersuchungen haben eine Vielzahl negativer Effekte von Schlafstörungen auf die Gesundheit aufgedeckt. Hierzu gehören Auswirkungen auf die emotionale Stimmungslage, auf Gedächtnis und Konzentrationsleistung und auf die Reaktionsfähigkeit. Stellen Schlafstörungen schon für den gesunden Organismus ein wesentliches Gesundheitsproblem dar, so gilt dies in noch weit größerem Maß für Patienten mit chronischen Erkrankungen. Ein besonders gravierendes Beispiel hierfür sind die negativen Auswirkungen von Schlafstörungen für chronische Schmerzpatienten (Finan et al., 2013; Nijs et al., 2018; Taylor et al., 2007). In Deutschland leiden ca. 17% der Bevölkerung an chronischen Schmerzen (Breivik et al., 2006; Rice et al., 2016). Hiervon klagen wiederum bis zu 80% über Ein- oder Durchschlafprobleme (Cole et al., 2007; Finan et al., 2013; Landis, 2011; Lavigne et al., 2011). Die Ursachen für die Schlafstörungen von Schmerzpatienten sind dabei vielfältig: Zunächst hindern starke Schmerzen bereits per se viele Schmerzpatienten daran, abends in den Schlaf zu finden. Einmal eingeschlafen, kann der Schmerzpatient durch ‚Schmerzspitzen‘ in der Nacht wieder aufgeweckt werden (Lavigne et al., 2000; Mahowald et al., 1989; Olsen et al., 2013). In vielen Fällen ist nicht der Schmerz allein Ursache für den gestörten Schlaf: So können die bei Schmerzpatienten häufigen psychischen Komorbiditäten wie Angststörungen und Depressionen zusätzlich einen negativen Einfluss auf die Schlafqualität haben (Campbell et al., 2013; Generaal et al., 2016).

Negative Effekte von Schlafentzug auf das Schmerzempfinden und die emotionale Stimmungslage lassen sich humanexperimentell untersuchen. Dabei mehren sich experimentelle Hinweise, nach denen Schlafentzug einen eigenständigen "schmerzverstärkenden Faktor" darstellt (Sivertsen et al., 2015; Smith and Haythornthwaite, 2004). Trotz intensiver Forschung sind die hierfür verantwortlichen Pathomechanismen bisher nur sehr unzureichend verstanden. Um den Zusammenhang zwischen Schlafstörung und Schmerz systematisch zu untersuchen, wurden in der Vergangenheit verschiedene humanexperimentelle Modelle entwickelt. Diese Modelle unterscheiden sich vor allem in Bezug auf die Dauer des Schlafentzugs

und auf die experimentelle Art der Schlafunterbrechung (Kundermann et al., 2004a). Am Institut für Neurophysiologie der Medizinischen Fakultät Mannheim wurde vor mehreren Jahren ein humanexperimentelles Modell etabliert, bei dem sich Probanden unter Supervision einem kompletten Schlafentzug für die Dauer einer Nacht unterziehen. Mithilfe dieses Modells konnte in einem gemischt-geschlechtlichen Probandenkollektiv ein signifikanter Einfluss von Schlafentzug auf die thermische und mechanische Schmerzempfindlichkeit nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich anhand eines standardisierten Fragebogens, dass die Probanden im Rahmen des Schlafentzugs eine deutlich erhöhte Ängstlichkeit entwickelten (Schuh-Hofer et al., 2013). Aufbauend auf dieser deskriptiven Arbeit werden in der hier vorliegenden Dissertation die pathophysiologischen Auswirkungen von Schlafentzug weiter untersucht. Einer der Schwerpunkte meiner Arbeit liegt dabei auf dem Einfluss von Schlafentzug auf das deszendierende schmerzmodulierende System, wobei durch ein entsprechend ausgewähltes Probandenkollektiv der Einfluss des Geschlechts besondere Berücksichtigung erfährt. Auf neuroendokriner Ebene adressiert die hier vorliegende Arbeit vor allem die bisher unbekannte Rolle von Oxytocin für die neurobiologischen Auswirkungen von Schlafentzug. Das Neuropeptid Oxytocin spielt neben seiner zentralen Bedeutung für soziales Bindungsverhalten eine wichtige Rolle bei der Angstbewältigung, da es anxiolytisch wirken kann. Darüber hinaus wird in der Schmerzforschung derzeit intensiv die Bedeutung von Oxytocin für die Schmerzwahrnehmung untersucht (Gonzalez-Hernandez et al., 2014; Goodin et al., 2015b). Aufgrund der dualen Bedeutung von Oxytocin für Schmerz und Ängstlichkeit soll in der vorliegenden Arbeit die Beteiligung des Neuropeptids bei den negativen Auswirkungen von Schlafentzug auf Schmerzempfinden und affektive Stimmungslage untersucht werden. Zuletzt sollen zudem die Effekte von Schlafentzug auf kognitive Parameter (Arbeitsgedächtnis und Reaktionsvermögen) und weitere hormonellen Einflussfaktoren untersucht werden.

Nachfolgende Kapitel der Einleitung geben zunächst einen Überblick über physiologische Grundlagen zum Thema 'Schmerz' bzw. 'Schlaf' sowie über pathophysiologische Aspekte zum Zusammenhang zwischen Schlafstörung und Schmerz. Dabei wird die Rolle des Geschlechts jeweils gesondert dargestellt. Weiterhin wird im letzten Abschnitt der Einleitung der Schwerpunkt dieser Studie in Bezug auf die Rolle von Oxytocin bei der Frage nach dem Zusammenhang von Schmerz und Schlaf beschrieben.

## 1.2 Schmerz und Nozizeption

Die „International Association for the Study of Pain (IASP)“ definiert Schmerz wie folgt:

*„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“*

Der akute Schmerz dient dem Menschen als Warnsignal. Diese Schutzfunktion ist lebenserhaltend und ermöglicht über spinale Reflexbögen ein reflektorisches Fluchtverhalten mit minimalen Reaktionszeiten (Deetjen et al., 2005). Schmerzzustände, die mit einer dauerhaften oder intervallartigen Aktivierung des nozizeptiven Systems einhergehen, können in chronische Schmerzzustände übergehen, die dann oft von psychologischen Komplikationen – und nicht zuletzt von Schlafstörungen - begleitet werden. Nach der aktuellen ICD11 Klassifikation wird zwischen sechs verschiedenen chronischen Schmerzformen unterschieden. Zu den chronischen Schmerzformen gehören der primär chronische Krebschmerz, der chronisch-postchirurgische Schmerz, der chronisch-neuropathische Schmerz, der chronische Kopfschmerz, der chronische viszerale Schmerz und zuletzt der chronische muskuloskelettale Schmerz. Chronifiziert der Schmerz, kann das folgende Schonverhalten zum Beispiel zur Progredienz der Schmerzen durch Muskelabbau und Versteifung führen (Vlaeyen and Linton, 2012).

Vom Schmerz als subjektive, unangenehme Sinneswahrnehmung ist die Nozizeption als objektives Korrelat zu unterscheiden. Unter Nozizeption wird die Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize durch das Nervensystem verstanden (Schmidt, 2011). Unter noxischen Reizen versteht man sowohl chemische, als auch mechanische und thermische Reize, die das Gewebe potenziell schädigen können. Bezüglich des Entstehungsortes von Schmerz wird zwischen dem Oberflächenschmerz, der von oberflächlich in der Haut gelegenen Nozizeptoren wahrgenommen wird, und dem Tiefenschmerz (aus Viszeralorganen, Bewegungsapparat) unterschieden. Weiterhin wird zwischen dem klassischen Nozizeptorschmerz und neuropathischen Schmerzen unterschieden. Der nozizeptive Schmerz wird durch einen äußeren Reiz, wie zum Beispiel einem Gewebstrauma, hervorgerufen. Die peripheren und zentralen Nervenstrukturen der Nozizeption sind dabei unbeschädigt und kommen ihrer vorgesehenen Funktion nach. Beispiele hierfür sind Ischämieschmerzen, primäre

Kopfschmerzen, Entzündungsschmerz, viszerale Schmerzen oder – sofern Nervenstrukturen nicht beschädigt sind – auch Tumorschmerzen. Hingegen entstehen neuropathische Schmerzen durch einen Defekt im Bereich des peripheren oder zentralen afferenten Nervensystems. Periphere Schädigungen entstehen zum Beispiel im Rahmen von Phantomschmerz, Herpes zoster, Polyneuropathien oder im Rahmen eines Engpasssyndroms. Neuropathische Schmerzen durch zentrale Schädigungen finden wir zum Beispiel bei entzündlichen Prozessen des ZNS (Multiple Sklerose), Hirninfarkten oder Rückenmarksschädigungen (Baron, 2013).

### **1.2.1 Nozizeptoren**

Bis zur Entstehung der bewussten Sinneswahrnehmung von Schmerz muss ein komplexes System zur Verarbeitung des jeweiligen Reizes durchlaufen werden. Das nozizeptive System beinhaltet zum einen die peripheren Nozizeptoren, freie Nervenendigungen, in denen die Transduktion, also die Umwandlung von noxischen Reizen in elektrische Potentiale stattfindet. Nozizeptoren sind Bestandteil afferenter Neurone, deren spezialisierte Nervenendigungen im Gewebe noxische Reize in einem bestimmten rezeptiven Feld wahrnehmen, in elektrische Reize umwandeln und über die Nervenfasernach proximal weiterleiten. Bei dieser Reizumwandlung kennen wir ionotrope und metabotrope Mechanismen.

TRPV1-Rezeptoren, die beispielsweise durch Capsaicin, noxische Hitzereize oder durch Azidose aktiviert werden, sind den ionotropen Mechanismen zuzuordnen. Hier wird über nicht-selektive Kationenkanäle die Leitfähigkeit für Natrium, Kalium und Calcium erhöht, was zur Depolarisation führt. Beim metabotropen Signalweg hingegen werden z.B. durch Entzündungsmediatoren wie Bradykinin oder Prostaglandin über G-Protein gekoppelte Rezeptoren intrazelluläre Signalwege aktiviert. Die Weiterleitung der nozizeptiven Information erfolgt über gering myelinisierte A $\delta$ -Fasern sowie unmyelinisierte C-Fasern, die sich in ihrer Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden (Woolf and Ma, 2007). A $\delta$ -Fasern führen zu einer ersten, gut lokalisierbaren Schmerzempfindung, während die C-Fasern zu einer verzögerten und eher schlecht lokalisierbaren Schmerzempfindung führen. Bei den Nozizeptoren unterscheiden wir zwischen solchen, die auf eine spezifische Reizmodalität spezialisiert sind, wie z.B. die mechanosensiblen und thermosensiblen Rezeptoren, und den polymodalen Nozizeptoren, die sowohl auf thermische, als auch auf mechanische und chemische Reize reagieren können. Abbildung 1-1 stellt eine grobe Zusammenfassung der verschiedenen Nozizeptoren da (modifiziert nach Lechner, 2007).



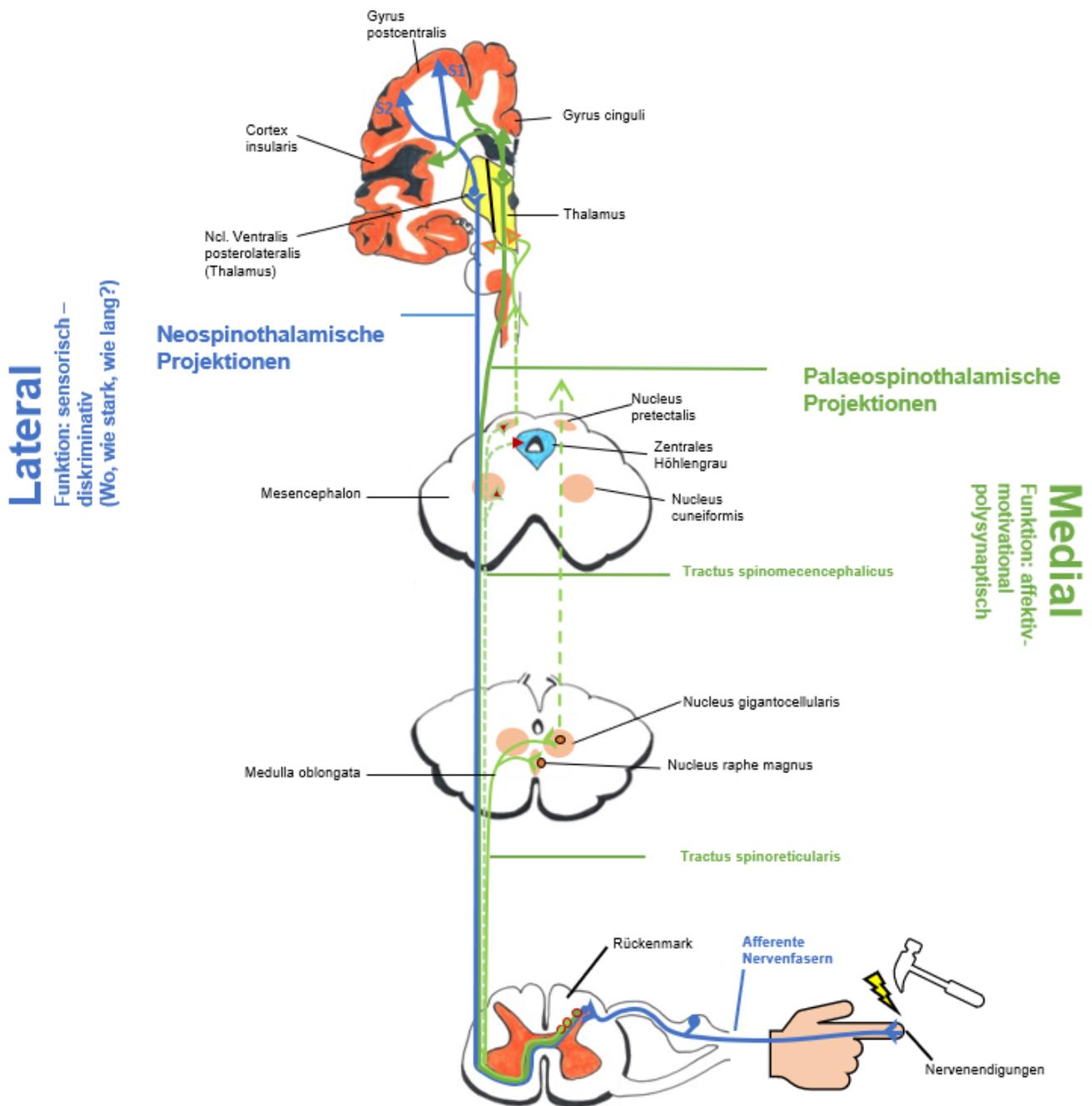
Funktion	Hitzeschmerz (+mech.?)	Kälteschmerz	Mechanischer Schmerz	Stechender Schmerz (+mech.?)	Entzündungsschmerz
Name	Peptiderger C-Mechano-Hitze Nozizeptor	Peptiderger C-Mechano-Kälte Nozizeptor	Nicht-peptiderger C-Mechano-Hitze Nozizeptor	A-Faser Mechanonozizeptor	Stummer Nozizeptor
Neurochemischer Marker	TRPV 1 TRKA CCGRP	TRPM8	cRET MRGPRD	TRKA CGRP Npy2r	?

**Abbildung 1-1 Nozizeptoren**

Darstellung einzelner Subtypen von Nozizeptoren (modifiziert nach Lechner, 2017)

### 1.2.2 Aszendierende Schmerzbahnen

Ausgehend von den peripheren Nozizeptoren in der Haut und in den Organen wird das elektrische Signal des ersten Neurons über die Hinterwurzel in das Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Dabei befindet sich der Zellkörper des ersten Neurons im Spinalganglion. Im Hinterhorn des Rückenmarks wird das Signal auf das zweite Neuron umgeschaltet, kreuzt auf Segmentebene in der Commisura alba und verläuft dann über mehrere Bahnsysteme wie den Tractus spinothalamicus lateralis, Tractus spinomecencephalicus und Tractus spinoreticularis nach zentral. Die Umschaltung auf das dritte Neuron findet in den Thalamuskernen statt. Zu den kortikalen Arealen, die vor allem für die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzverarbeitung zuständig sind, gehören die primäre und sekundäre somatosensorische Cortex (S1, S2) und die Inselrinde. Sie werden dem "lateralen Schmerzsystem" zugeordnet. Palaeospinothalamische Anteile, die dem "medialen Schmerzsystem" zugeordnet werden und für die affektiv-motivationale Schmerzverarbeitung verantwortlich sind, terminieren u.a. im anterioren Cingulum. Abbildung 1-2 gibt einen Überblick über die aszendierenden Schmerzbahnen.



**Abbildung 1-2 Aufsteigende Schmerzbahnen**

Der Zellkörper des 1. Neurons befindet sich im Spinalganglion und zieht von den peripheren Nozizeptoren der Haut, des Bewegungsapparates und der Viszeralorgane bis zur Hinterwurzel in das Hinterhorn des Rückenmarks. Von dort werden die Signale auf das 2. Neuron umgeschaltet, kreuzen auf Segmentebene in der Commissura alba und verlaufen dann über phylogenetisch jüngere (Tractus spinothalamicus lateralis, blau markiert) und ältere Bahnsysteme (Tractus spinomecencephalicus, Tractus spinoreticularis, grün markiert) nach rostral. Die Signale der lateralen Schmerzbahnen werden in lateralen Thalamuskernen (u.a. VPL, VPM) auf das 3. Neuron umgeschaltet und ziehen von dort in cortikale Areale (v.a. Gyrus postcentralis, Inselrinde), die für die sensorisch-diskriminative Schmerzverarbeitung zuständig sind. Die medialen Schmerzbahnen sind vor allem für die affektiv-motivationale Schmerzverarbeitung zuständig. Dabei kreuzt der Tractus spinoreticularis auf Höhe der Medulla oblongata größtenteils zurück zur ipsilateralen Seite, wo die Verschaltung auf das 3. Neuron innerhalb des Nucleus raphe magnus und des Nucleus gigantocellularis stattfindet, teilweise verlaufen die Fasern jedoch auch ungekreuzt (Willis and Westlund, 1997). Der ebenfalls zum medialen System gehörende Tractus spinomesencephalicus hat synaptische Verschaltungen in mesencephalen Kerngebieten wie dem zentralen Höhlengrau.

### **1.2.3 Zentrale deszendierende Schmerzkontrolle**

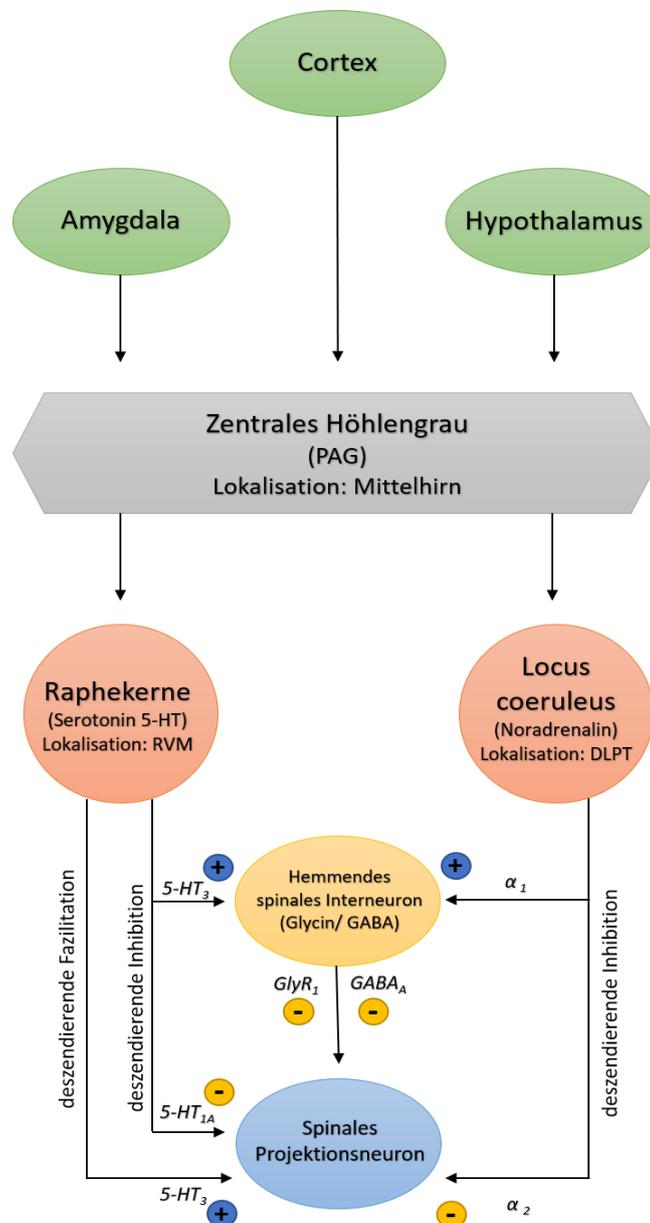
Auf dem Weg eines peripheren Schmerzreizes hin zur bewussten Schmerzwahrnehmung unterliegt die nozizeptive Information spinalen und supraspinalen modulierenden Einflüssen. Im folgenden Abschnitt wird das hierfür verantwortliche "deszendierende schmerzmodulierende System" dargestellt.

#### **Anatomie des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems**

Reynolds et al. konnten 1969 zeigen, dass durch die spezifische Stimulation des zentralen Höhlengraus im Mittelhirn der Ratte nozizeptive Information inhibiert werden kann. Hiermit konnte belegt werden, dass nozizeptive Signale durch supraspinale Mechanismen moduliert werden können. Heute sind die neuronalen Verschaltungen des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems besser verstanden:

Wie weiter oben bereits dargestellt, projiziert ein Teil der nozizeptiven Afferenzen auf Neurone im zentralen Höhlengrau (periaquäduktales Grau, PAG). Das zentrale Höhlengrau steht unter dem schmerzmodulierenden Einfluss verschiedener corticaler Areale (z.B. anteriores Cingulum), sowie der Amygdala und des Hypothalamus. In einer Rückkopplungsschleife werden – über Schaltstationen wie den Nucleus raphe magnus und den Nucleus coeruleus – schmerzmodulierende Impulse an die Peripherie zurückgesendet. Die hierbei vermittelnden Neurotransmitter sind vor allem Serotonin (Nucleus raphe magnus) sowie Noradrenalin (Nucleus coeruleus). Serotonerge und coerulospinale Bahnen ziehen im 'Funiculus dorsolateralis' im Rückenmark nach kaudal. Dabei können die Fasern direkt schmerzhemmend wirken, indem sie zu den synaptischen Verbindungen auf Rückenmarksebene ziehen und über 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (Serotonin) und  $\alpha$ <sub>2</sub>-Rezeptoren (Noradrenalin) die Aktivität herabsetzen. Serotonin kann jedoch neben seiner schmerzhemmenden Wirkung auch schmerzverstärkend wirken: Über Bindung von Serotonin an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren kann die Aktivität der Nozizeptoren verstärkt werden, was zu einer Schmerz-Fazilitation führen kann. Abgesehen von den serotonergen und noradrenergen Bahnsystemen erfolgt eine weitere schmerzmodulierende Wirkung durch schmerzhemmende Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Diese Interneurone hemmen die glutamerge Schmerzweiterleitung über die Ausschüttung von GABA, Glycin oder endogenen Opioiden (Magerl and Treede, 2011). Eine Übersicht der deszendierenden Schmerzmodulation ist in Abbildung 1-3 dargestellt. Die Bezeichnung der schmerzhemmenden Systeme als DNIC (Diffus Noxious Inhibitory

Control) beruht auf der Tatsache, dass die efferente Projektion diffus über viele Rückenmarkssegmente verteilt ist und somit zu einer eher generalisierten denn einer lokalen Reduktion der Schmerzen führt. Die Abkürzung des schmerzhemmenden Systems als DNIC wurde in den letzten Jahren durch die Abkürzung CPM (Conditioned pain modulation) abgelöst. Grund dafür ist die Tatsache, dass die zentrale Schmerzmodulation nach aktuellen Kenntnissen sowohl hemmend als auch verstärkend wirken kann. Folglich ist die Abkürzung DNIC nach dem aktuellen Forschungsstand nicht mehr ausreichend, um auch die verstärkenden Mechanismen der Schmerzmodulation zu beschreiben.



**Abbildung 1-3 Deszendierende Schmerzkontrolle (modifiziert nach Magerl et al. 2011)**

PAG: Periaquäduktales Höhlengrau, DLPT: dorsolaterales pontines Tegmentum, RVM: Rostroventrale Medulla, 5-HT = Serotonin, GABA= γ-Aminobuttersäure.

### 1.2.4 Hyperalgesie

Fällt die Antwort auf einen nozizeptiven Reiz in pathologisch erhöhtem Maße aus, spricht man von einer Hyperalgesie. Beschränkt sich diese Hyperalgesie auf das Territorium des geschädigten Areals, spricht man von primärer Hyperalgesie. Ursache für die Hyperalgesie können Sensibilisierungsprozesse am Rezeptor sein. Die Sensibilisierung der mechanischen und thermischen Nozizeptoren kann unter anderem durch eine abgesenkte Erregungsschwelle oder ein erhöhtes Antwortverhalten auf Reize verursacht werden.

Ein Beispiel hierfür ist die Hitzehyperalgesie, die experimentell durch Capsaicin ausgelöst werden kann (Jensen and Petersen, 2006; Magerl et al., 1998). Grund für die Überempfindlichkeit für schmerzhafte Hitzereize kann eine Schwellenwertveränderung am Rezeptor sein. Hierdurch kommt es bereits bei niedrigeren Temperaturen zur Auslösung von Rezeptorpotentialen. Diese Schwellenveränderung wird durch Mediatoren im betroffenen Areal ausgelöst. Die Mediatoren, wie zum Beispiel Prostaglandin E<sub>2</sub>, führen zur Aktivierung von Rezeptoren an polymodalen Nozizeptoren, welche wiederum zur einer Aktivierungskaskade im Inneren des Nozizeptor führt. Dabei kommt es zu Veränderungen (z.B. Phosphorylierung) der Ionenkanäle, was dann schlussendlich die Schwellenwertveränderungen bewirken kann. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass neben der Schwellenwertveränderung auch verstärktes Antwortverhalten für die periphere Hyperalgesie verantwortlich sein kann (Andrew and Greenspan, 1999). Neben der Schwellenwertveränderung und der verstärkten Reizantwort kommt es durch bestimmte Mediatoren zur Spontanaktivität einzelner Nozizeptoren im entzündeten Gebiet. Dieser Mechanismus ist vor allem für den Ruheschmerz im betroffenen Areal verantwortlich (Treede et al., 1992).

Wenn die Hypersensitivität für schmerzhafte Reize nicht nur auf das verletzte Gewebe beschränkt ist, sondern auch zusätzlich umgebendes, nicht verletztes Gewebe betrifft, spricht man von sekundärer Hyperalgesie (Hardy et al., 1950; Woolf, 1995). Dieses Phänomen lässt sich nur durch zentrale Mechanismen erklären. So kann es auf zentraler Ebene durch die Reduktion von inhibitorischen Effekten (z.B. durch Verlust GABAerger Neurone) oder durch eine verringerte Aktivität deszendierender schmerzmodulierender Bahnen zu einer Verstärkung nozizeptiver Information kommen. Beispiel für eine zentrale Sensibilisierung ist die mechanische Hyperalgesie.

### **1.2.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede von Schmerz**

Es besteht die weitläufige These, dass Frauen häufiger und schneller Schmerzen wahrnehmen als Männer. Wenngleich sich diverse Studien mit dieser Frage beschäftigen (Andersson et al., 1993; Cairns and Gazerani, 2009; Eriksen et al., 2003; Greenspan et al., 2007; Gureje et al., 1998), ist die Bedeutung des Geschlechts für das Schmerzempfinden noch nicht ausreichend geklärt. Grund hierfür ist nicht zuletzt die Tatsache, dass Studien an weiblichen Studienteilnehmern aufgrund der nur mit großem Aufwand zu kontrollierenden hormonellen Einflüssen unterrepräsentiert sind. In den bisherigen Studien fallen Inkonsistenzen in Bezug auf mögliche Störfaktoren und Fallzahlen auf. Racine et al. veröffentlichten 2012 eine Metaanalyse zur Frage der geschlechtsabhängigen Schmerzempfindlichkeit, in welche Studien aus dem Zeitraum zwischen 1998 und 2008 eingeschlossen wurden. Dabei zeigte sich, dass beide Geschlechter ähnliche Schmerzschwellen für Kälte und Ischämieschmerz aufweisen, während Frauen im Vergleich zu Männern niedrigere Druckschmerzschwellen aufweisen, also druckschmerzempfindlicher sind. Weiterhin scheint es gute Evidenzen dafür zu geben, dass die Schmerztoleranz bei Frauen in Bezug auf thermische Reize und Druck niedriger scheint. In Bezug auf die subjektiv empfundene Schmerzintensität bei gleich starkem Reiz zeigte ein Großteil der zu vergleichenden Studien keine großen Unterschiede (Racine et al., 2012).

Es gibt Evidenzen für geschlechtsspezifische Differenzen bei der Prävalenz von chronischen Schmerzen. Die Anzahl der Frauen mit chronischen Schmerzerkrankungen, wie Fibromyalgie und Migräne, ist signifikant höher als bei Männern (Battistin and Maggioni, 2009; Cairns and Gazerani, 2009; Friedrich et al., 2009). Die Frage nach zugrundeliegenden Pathomechanismen, die zu unterschiedlichem Schmerzempfinden bei Männern bzw. Frauen führt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Bisher zeigt sich eine nur unzufriedenstellende Evidenz für hormonelle Einflussfaktoren wie Östrogene, Androgene und Stresshormone, die zu geschlechtsspezifischen Unterschieden führen könnten. Einige Studien sprechen dafür, dass Unterschiede abhängig vom Menstruationszyklus sind. So konnte gezeigt werden, dass weibliche Probandinnen während der Menstruationsphase (niedrige Östrogen-Konzentration) in einem experimentellen Schmerzmodell, in dem Capsaicin eingesetzt wurde, signifikant erhöhte Schmerzspitzen im Vergleich zur Lutealphase zeigten. Zudem war in dieser Phase das durch einen Pinsel schmerzhaft erregbare Allodynie-Areal signifikant erhöht im Vergleich zur Lutealphase und ebenfalls im

Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe (Gazerani et al., 2005). Bekannterweise kann akuter Stress zur Abschwächung des Schmerzempfinden führen (Janssen et al., 2001). In Bezug auf geschlechtsspezifische sind die Ergebnisse auch hier unzureichend. Physiologische Faktoren wie der Blutdruck und die Herzfrequenz scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen (Racine et al., 2012).

Bei Betrachtung zentralnervöser Mechanismen zeigt sich bei gesunden Frauen eine stärkere Entwicklung von sekundärer Hyperalgesie (Gazerani et al., 2006), Allodynie (Gazerani et al., 2005) und temporaler Summation (Lautenbacher et al., 2008). Neben den biologischen Faktoren ergeben sich ebenfalls Hinweise auf psychologische Ursachen für die Geschlechtsdifferenz. Dabei spielen unter anderem Bewältigungsstrategien (Jackson et al., 2002; Thompson et al., 2008), Geschlechterrollen (Fillingim et al., 2009) und Angst (Breivik et al., 2006; Ohayon, 2004) eine Rolle.

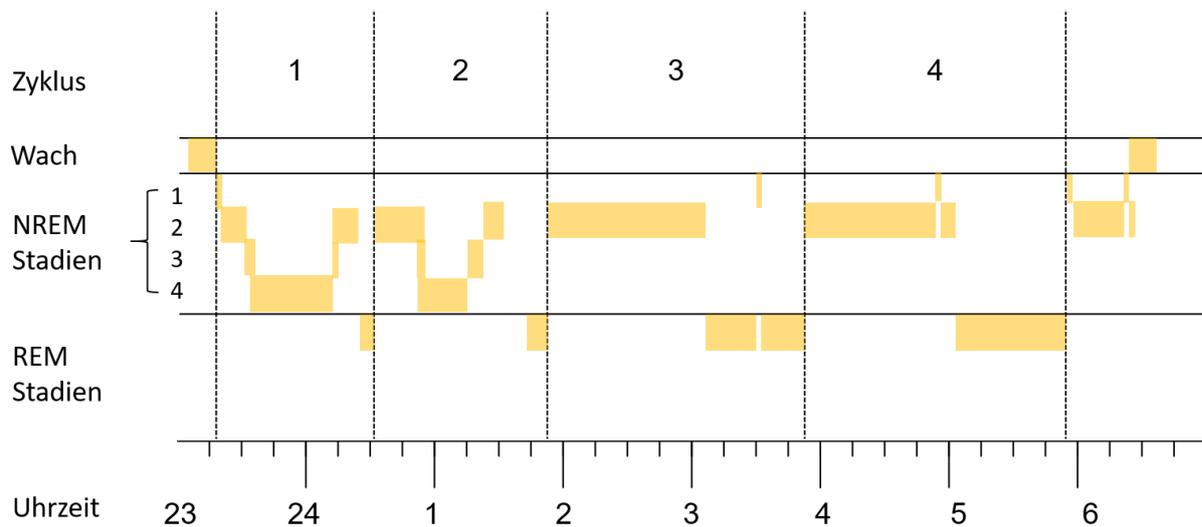
### **1.3 Schlaf**

„Der Schlaf sei das tägliche Brot deiner Seele.“ Mit diesem Zitat hob Carl Ludwig Schleich (1859-1922), Chirurg und Erstbeschreiber der Infiltrationsanästhesie, die Bedeutung von Schlaf hervor. Schlaf ist charakterisiert als ein reversibler Zustand mit reduzierter Antwort auf äußere Reize, minimalen Bewegungen, spezieabhängiger Schlafposition und speziellem Schlaf-Wach-Rhythmus (Roehrs, 2000). Der altgermanische Ursprung des Wortes Schaf ist verwandt mit dem Adjektiv „schlaff“. Doch heute weiß man, dass Schlaf keineswegs ein passiver, funktionsloser Zustand ist. Vielmehr ist es ein hochorganisiertes, komplexes Zusammenspiel aus multiplen intrinsischen und extrinsischen Faktoren (Kleitman, 1957; Roehrs, 2000; Stanley, 2005). Sowohl die Qualität, als auch die Quantität von Schlaf beeinflussen unsere mentale und physische Lebensqualität (Riemann, 2007; Roth and Roehrs, 2003; Walsh, 2004). Der Mensch braucht den Schlaf zum Leben (Everson et al., 1989; Ross, 1965), jedoch sind die zugrundeliegenden Funktionen von Schlaf noch nicht ausreichend geklärt. Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird im Wesentlichen durch zwei Aktivierungsprozesse bestimmt. Dabei ist beim Menschen neben der zirkadianen Rhythmik, die ein Wachsignal gibt, die Schlaf-Homöostase (Schlafdruck) als Taktgeber bestimmend (Borbely, 1982). Anatomisch spielt der Hypothalamus inklusive des Nucleus suprachiasmaticus („Master Clock“) in Kommunikation mit dem Hirnstamm (Mittelhirn, Medulla, Pons) eine zentrale Rolle für die regelmäßige Abfolge

des zirkadianen Rhythmus. Molekulare Mechanismen führen zu rhythmischen Veränderungen der Membranleitfähigkeit in Neuronen, sogenannten endogenen Oszillatoren (Saper et al., 2005). Forscher konnten zeigen, dass ein natürlicher Schlafrhythmus ohne äußere Einflussfaktoren bei ca. 25 Stunden liegt (Miles et al., 1977; Vgontzas and Chrousos, 2002). Diese „inneren Uhren“ werden durch Reize wie Licht oder soziale Interaktion synchronisiert, so dass ein 24h-Rhythmus entsteht. Läsionen dieser Strukturen führen zum Verlust des Schlaf-Wach-Rhythmus (Iranzo and Aparicio, 2009). Ein Durchbruch in der Schlafforschung brachte die Entwicklung des ersten Elektroenzephalogramms (EEG) durch den Psychiater Hans Berger um 1920. Mit dem EEG wurde es erstmals möglich, die hirnelektrische Aktivität des Menschen sowohl im Wachzustand als auch während des Schlafes zu messen. Schlaf als äußerer Zustand der Ruhe umfasst zwei verschiedene Phasen, NREM- („Non Rapid Eye Movements“) und REM-Schlaf („Rapid Eye Movements“). Diese Phasen treten während des Schlafens in wechselnden Episoden auf (Aserinsky and Kleitman, 1953, 1955). Ein typisches Schlafprofil mit Darstellung der verschiedenen Schlafstadien ist in

Abbildung 1-4 gezeigt. Der häufiger bestehende NREM-Schlaf (75-80%) ist charakterisiert als eine Episode des Schlafens mit variablen synchronen Wellen im Elektroenzephalogramm (EEG) gepaart mit niedrigem Muskeltonus und minimaler psychologischer Aktivität. REM-Schlaf zeigt sich im EEG hingegen als desynchronisierte Wellen mit schnellen Augenbewegungen im Elektrookulogramm (EOG), atonem Muskeltonus im Elektromyogramm (EMG) und häufigen Träumen (Kryger et al., 2005). Die Abfolge von NREM-Schlaf und REM-Schlaf wird als „Basic Rest Activity Cycle“ (BRAC) bezeichnet. Normalerweise werden circa 4-5 solcher Schlafzyklen durchlaufen, wobei man davon ausgeht, dass nur 2-3 davon („Kernschlaf“) zum Überleben nötig sind (Schmidt, 2011). Funktionell sind beide Typen von Schlaf für Gedächtnisspeicherung und mentale Prozesse wichtig. NREM-Schlaf wird nach Schlafdeprivation zuerst nachgeholt (Berger and Oswald, 1962). Daraus ergibt sich seine Bedeutung für die Herstellung interner Homöostasen. Der REM-Schlaf könnte hingegen für die Neuroplastizität der Synapsen verantwortlich sein (Hobson and Pace-Schott, 2002). Die kombinierte Untersuchung mittels EEG, EOG, EMG und Elektrokardiogramm (EKG) inklusive der Messung der Atemfrequenz während des Schlafens nennt man Polysomnographie. Der Mensch verbringt circa ein Drittel seines Lebens mit Schlafen.

Im Schnitt schläft der Mensch 7-9 Stunden pro Tag; Dabei bestehen jedoch große Varianzen in Bezug auf Dauer. Ein Viertel aller Menschen fallen aus diesem Raster und schlafen entweder besonders lang oder kurz (Berger, 1992). Zudem ist zu beachten ob es sich um ein monophasisches Schlafmuster mit einer kontinuierlichen 16-17-stündigen Wachperiode handelt oder ob der Schlafrhythmus verändert ist, wie es zum Beispiel bei Säuglingen oder auch bei älteren Menschen der Fall sein kann.



**Abbildung 1-4 Schlafprofil**  
 Zyklischer Ablauf von REM und NREM Schlaf im Schlafprofil (modifiziert nach Kales und Rechtschaffen, 1968)

### 1.3.1 Schlafstadien

Um den Schlafverlauf während der Nacht zu unterscheiden definierten Kales und Rechtschaffen (1968) nicht nur den Unterschied zwischen NREM - und REM – Schlaf, sondern unterteilten weiterhin den NREM-Schlaf in 4 verschiedene Schlafstadien. Die Tiefschlafphase als Hauptelement des NREM-Schlafes wird auch als Slow Wave Schlaf (SWS) oder als Delta-Schlaf bezeichnet. Die neuronale Regulation des SWS-Schlafes wird homöostatisch über die Akkumulation von Schlafsubstanzen gesteuert und geht von präoptischen Regionen des Hypothalamus aus. Cholinerge Kerne des Mittelhirns und des basalen Vorderhirns sind für den REM-Schlaf verantwortlich (Montplaisir and Godbout, 1990). Diese Einteilung erfolgte anhand der typischen Veränderungen in der Schlafpolygraphie mittels EEG, EOG und EMG.

Zur schematischen Darstellung der verschiedenen Schlafstadien siehe Tabelle 1-1 modifiziert nach Kales und Rechtschaffen, 1968.

	EEG Befund	EOG Rapid Eye Movements	EMG Muskeltonus
Wach	Dominierende Alpha Aktivität (8-13 Hz), gesteigerte Aufmerksamkeit: auch Beta – Wellen (>13-30 Hz)	vorhanden	hoch
N1 NREM Einschlafphase	Theta Aktivität (4 – 7 Hz) Vertexzacken	langsam	vermindert
N2 NREM Schlafbeginn	Theta Aktivität (4 – 7 Hz) Schlafspindeln (12-16 Hz) K-Komplexe	keine	niedrig
N3 NREM Beginn Tiefschlaf	20-50% Delta Wellen (0,5-3,5 Hz)	keine	niedrig
N3 NREM Tiefschlaf	>50 % Delta Wellen (0,5-3,5 Hz), synchronisiert	keine	sehr niedrig
REM „Traumschlaf“	Theta Wellen (4 – 7 Hz), langsame Alpha, Beta und Sägezahnwellen	konjugiert und rasch	erschläft

**Tabelle 1-1 Charakteristika der verschiedenen Schlafstadien**

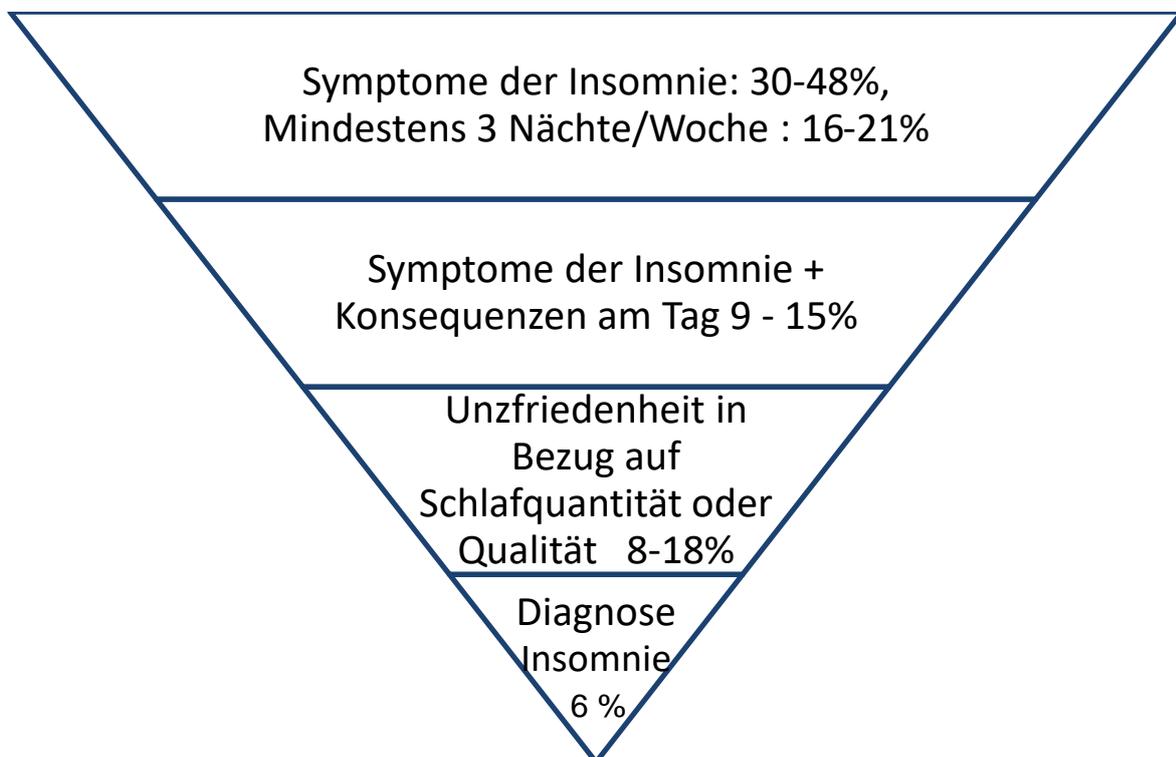
(modifiziert nach Kales und Rechtschaffen, 1968, angepasst an die neuere Klassifikation der American Society of Sleep Medicine (AASM)).

### 1.3.2 Insomnie

Unter dem Begriff Insomnie versteht man einen über einen längeren Zeitraum gestörten Schlaf in Bezug auf Kontinuität, Dauer und Erholsamkeit (Roth and Roehrs, 2003). Im klinischen Gebrauch werden darunter Ein- und/oder Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen, nicht-erholsamer Schlaf und damit assoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität, Leistungs- und Konzentrationsstörungen sowie erhöhte Tagesmüdigkeit verstanden. Weitere typische Symptome sind Rastlosigkeit, Angst und Stimmungsschwankungen bis hin zu Wesensveränderungen. Die Insomnie entsteht aus einem Missverhältnis zwischen Schlafbedürfnis und Schlafvermögen. Schlafstörungen können sowohl der Ursprung als auch die Folge von physischen und psychischen Problemen sein. Relevante Risikofaktoren sind hierbei das Alter, das Geschlecht, Vorerkrankungen und Schichtarbeit (Roth and Roehrs, 2003). Die Depression stellt in diesem Zusammenhang eine Schlüsselrolle da (Chang et al., 1997; Ohayon, 2007).

Etwa 25 % der deutschen Bevölkerung berichteten im Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Institutes 1998 über Schlafstörungen. 11% der Bevölkerung erlebten ihren Schlaf als »häufig nicht erholsam«. Über alle Studien hinweg beträgt die Zahl der Patienten mit chronischer Insomnie etwa 10% (Roth and Roehrs, 2003). Eine graphische Darstellung von Ohayon et al. (2002) gibt einen Überblick über die Prävalenz von Schlafstörungen bis hin zur Diagnose „Insomnie“ (Abbildung 1-5). Die gebräuchlichen Klassifikationssysteme bei Schlafstörungen sind das ICSD (International Classification of Sleep Disorders, 1991), das ICD-10 (International Classification of Diseases, 1992) und das DSM-IV System (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994). Ist keine Ursache zu finden, spricht man auch von einer primären oder idiopathischen Insomnie (DSM-IV). Bei allen Klassifikationssystemen wird bei den sekundären Insomnien zwischen organischen und psychiatrischen Ursachen unterschieden.

Ätiologisch geht man von einer Übererregung, dem sogenannten Hyperarousal, aus. Dieses Hyperarousal führt zu Veränderungen im autonomen Nervensystem und der Hypothalamus-Hypophysen (HPA)-Achse. (Bonnet and Arand, 1998; Vgontzas and Chrousos, 2002).



**Abbildung 1-5 Durchschnittliche Prävalenz von Insomnie**  
(modifiziert nach Ohayon, 2002)

### **1.3.3 Schlafentzug**

Der willentlich herbeigeführte Schlafentzug wird im medizinischen Bereich als Therapieform bei psychiatrischen Erkrankungen angewendet (Kasper and Möller, 2013; Pflug and Tolle, 1971). Bei gesunden Probanden verursacht Schlafentzug hingegen mitunter die Entwicklung von Dysphorie (Gerner et al., 1979). Um die Pathomechanismen von Schlaf und Insomnie besser zu verstehen, wurden und werden immer wieder Experimente gemacht, die die Folgen von Schlafentzug besser erklären sollen. Man unterscheidet zwischen chronischem und akutem Schlafentzug. Außerdem unterscheidet man zwischen selektiver, partieller und totaler Schlafdeprivation (Pilcher and Huffcutt, 1996). In Experimenten mit Ratten führte ein 7-tägiger Schlafentzug bei einem Teil der Ratten zum Tode (Rechtschaffen and Bergmann, 1995). Schon nach einem Tag Schlafentzug zeigen sich laut Jovanovic et al (1971) erste Veränderungen in Bezug auf psychophysische, elektrophysische und biorhythmische Prozesse. Dabei zeigen sich große interindividuelle Unterschiede in Art und Vulnerabilität der Folgereaktionen nach Schlafentzug (Van Dongen et al., 2005). Die aktuelle Forschung konnte aufgrund der komplexen Schlafarchitektur bisher keine reliablen Prädiktor oder Biomarker finden, die mit dem Zustand der Schlafdeprivation korrelieren (Lee, 2005).

#### Psychologische Veränderungen nach Schlafentzug

Schlafentzug beeinflusst bei gesunden Menschen die mentalen Fähigkeiten. Dies manifestiert sich beispielsweise in Aufmerksamkeitsstörungen, erhöhten Reaktionszeiten (Krueger, 1989), Konzentrationsschwäche (Lim and Dinges, 2008), Gedächtnislücken (Pilcher and Walters, 1997) bis hin zu Halluzinationen, Psychosen und Übererregtheit (Bliss et al., 1959). Neben der Beeinflussung der kognitiven Performanz scheint die Veränderung der subjektiven Stimmung vor allem nach partiellem Schlafentzug noch stärker als die Beeinflussung der kognitiven Performance zu sein (Banks and Dinges, 2007; Haack and Mullington, 2005; Pilcher and Huffcutt, 1996). Dabei wurde die Dauer des partiellen Schlafentzugs jedoch nicht differenziert. Es gibt nur wenige Studien mit partieller Schlafdeprivation, was an den methodischen Schwierigkeiten und möglichen Störfaktoren liegen könnte (Kushida, 2005). In Bezug auf die motorische Performance nach Schlafdeprivation konnten keine richtungsweisenden Ergebnisse gezeigt werden. In Metaanalysen scheint die Veränderung der motorischen Performanz nach Schlafentzug (SE) eine

untergeordnete Rolle zu spielen (Pilcher and Huffcutt, 1996). Jedoch ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von Fahrtüchtigkeit nach Schlafentzug zu erwähnen. Zur Ausübung sicheren Fahrens sind sowohl die Stimmung als auch die motorische Reaktionszeit und die kognitive Performance relevant. Nach wie vor scheint eine Vielzahl an Verkehrsunfällen durch Schlafentzug und daraus resultierenden Fehlern zu entstehen (Philip et al., 1996; Philip et al., 1999).

### Biologische Effekte von Schlafentzug

Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird im Wesentlichen durch die zwei bereits genannten Prozesse, die circadiane Rhythmik und die Schlaf-Homöostase, kontrolliert (Borbely, 1982). Dabei spricht man von psychophysiologischen Aktivierungsprozessen, die zu Wachen und Schlafen führen. Bereits jetzt sind viele physiologische Effekte von totaler Schlafdeprivation bekannt.

Die Auswirkung von Schlafentzug auf Neurotransmitter ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Zahlreiche Studien befassen sich mit dem Effekt von Schlafentzug auf monoaminerge Neurotransmitter. In mehreren tierexperimentellen Studien an Ratten wurde dabei ein signifikanter Effekt von Schlafentzug auf das serotonerge System beschrieben (Borbely et al., 1980; Farooqui et al., 1996; Wesemann et al., 1983). Ergebnisse zum Effekt von Schlafentzug auf das opioiderge System sind bisher widersprüchlich: In der Studie von Fadda et al. (1991) war die Rezeptorverfügbarkeit von  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioid-Rezeptoren im limbischen System nach Schlafentzug reduziert. Diese Erkenntnis konnte jedoch in einer weiteren tierexperimentellen Studie (Nascimento et al., 2007) nicht repliziert werden. Dennoch konnte die Studie zeigen, dass Ratten nach Schlafdeprivation resistenter gegenüber Morphin waren, was wiederum für einen Effekt von Schlafentzug auf das Opioid-System spricht.

Veränderungen hormoneller Parameter durch Schlafentzug sind ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung. Nur wenige Studien haben den Effekt von Schlafentzug auf Sexualhormone thematisiert. Laut bisheriger Studien sinkt der Testosteronspiegel und steigt der Östradiolspiegel nach Schlafentzug (Baumgartner et al., 1993; Schmid et al., 2012). Als geschlechtsspezifisches Hormon ist ebenfalls Oxytocin zu erwähnen, welches im Folgenden besondere Beachtung findet.

Ein potentieller Faktor, der alle anderen Faktoren mitbeeinflussen könnte, ist die Aktivierung des Entzündungssystems durch gestörten Schlaf. In einer Metaanalyse von Irwin et. al wurden mehr als 72 Studien zum Thema Schlaf und Inflammation miteinander verglichen (Irwin et al., 2016). Als Prädiktor für die inflammatorische Aktivierung wurden das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) herangezogen. Es konnte ein Anstieg von CRP und IL-6 bei gestörtem und verkürztem Schlaf, jedoch nicht bei experimenteller Schlafdeprivation gezeigt werden. Eine Assoziation zwischen Schlafentzug und der Veränderung von TNF  $\alpha$  konnte noch nicht bestätigt werden. Mechanismen, die zu diesen Veränderungen führen sind bisher weitgehend unbekannt. Ebenfalls können bisher keine Aussagen zu möglichen Adaptationsmechanismen bei dauerhaft gestörtem Schlaf gemacht werden (Mullington et al., 2009).

#### **1.3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede von Schlaf**

In Bezug auf Schlaf und Geschlecht ergibt sich ein interessantes Phänomen: Einerseits schlafen Frauen länger als Männer (Burgard and Ailshire, 2013). Auch die Schlafqualität scheint bei Frauen besser oder gleich zu sein (Goel et al., 2005; Voderholzer et al., 2003). Andererseits berichten Frauen häufiger von Schlafstörungen als Männer (Hohagen et al., 1993; Ohayon, 1996; Zhang and Wing, 2006). Dies scheint auf den ersten Blick nicht logisch. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür könnte die hohe Co-Morbidität von Depressionen und Schlafstörungen sein. Betrachtet man die Prävalenzen für Depressionen und Angsterkrankungen, zeigt sich hier ebenfalls ein Häufigkeitsgipfel bei Frauen. Beide Erkrankungen hängen stark mit Schlafstörungen zusammen (Ohayon et al., 1998).

Generell spielen bei geschlechtsspezifischen Unterschieden auch die verschiedenen Entwicklungsstufen des weiblichen Organismus (von Pubertät bis Menopause) eine Rolle für die Schlafarchitektur. Erst ab der Pubertät scheinen die Unterschiede zwischen Mann und Frau in Bezug auf Schlaf deutlich zu werden. Die hormonellen Veränderungen in der Pubertät führen laut Knutson et al. bei Mädchen zu gehäuften Schlafproblemen (Knutson, 2005). Während des Menstruationszyklus kommt es zu starken Hormonschwankungen, die ebenfalls Auswirkungen auf den Schlaf haben können. Dennoch ist die Datenlage hier schwach (Manber and Bootzin, 1997). Gute

Evidenzen bestehen zur Reduktion der Schlafeffektivität durch physische und hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft (Facco et al., 2010; Hedman et al., 2002). Die Schere zwischen objektiv guter Schlafqualität unter Polysomnographie und subjektiv verminderter Schlafqualität wird postmenopausal bei Frauen am größten (Young et al., 2003).

Systematische Untersuchungen zum Einfluss vom Geschlecht auf die Schmerzempfindlichkeit auf evozierten Schmerz unter kontrollierten Bedingungen gab es bisher noch nicht. Unsere Studie soll mit einem Modell zur totalen Schlafdeprivation für eine Nacht unter dem Gesichtspunkt beider Geschlechter einen neuen Beitrag zur Aufklärung zugrundeliegender Unterschiede und Pathomechanismen leisten.

#### **1.4 Die Rolle von Oxytocin bei der Interaktion von Schlaf und Schmerz**

Vorangegangene Kapitel haben einen Überblick über die allgemeine Rolle von Schlaf und Schmerz gegeben. Im Weiteren gilt es, die spezifische Interaktion von Schlaf und Schmerz unter besonderer Berücksichtigung von Oxytocin zu beleuchten. Die klinische Rolle von gestörtem Schlaf bei Schmerzpatienten ist nach dem aktuellen Wissenstand gut belegt. Bereits in der Einführung dieser Arbeit haben wir multiple negative Effekte von Schlafentzug dargestellt. Neben dem Effekt von Schlafentzug auf das Schmerzempfinden spielt der Effekt von Schlafentzug auf den psychologischen Gemütszustand eine zentrale Rolle. Hierbei ist vor allem der anxiogene Effekt von Schlafentzug gut belegt (Babson et al., 2010; Goldstein-Piekarski et al., 2018; Pires et al., 2016; Sagaspe et al., 2006). Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass der anxiogene Effekt von Schlafentzug mit morphologischen Veränderungen des ventromedialen präfrontalen Kortex im Gehirn und bei Frauen mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz in der anterioren Inselrinde und im lateralen orbitofrontalen Kortex korreliert (Goldstein-Piekarski et al., 2018). Teile dieser Regionen, wie die Inselrinde und der ventromediale präfrontale Kortex, sind nicht nur verantwortlich für den affektiv-emotionalen Teil der Schmerzverarbeitung (Apkarian et al., 2011; Kragel et al., 2018; Mutschler et al., 2012; Peyron et al., 2000), sondern sind auch Zielregionen des neuroendokrinen Hormons Oxytocin (Bethlehem et al., 2017; Riem et al.; Ross and Young, 2009). Das Neuropeptid Oxytocin ist bekannt für seinen Einfluss auf das soziale Bindungsverhalten (Macdonald and Macdonald, 2010;

Neumann, 2008; Striepens et al., 2011) und seinen modulierenden Einfluss auf Angst (MacDonald and Feifel, 2014; Neumann and Slattery, 2016). Darüber hinaus spielt das Neuropeptid auch bei der Schmerzwahrnehmung eine Rolle (Boll et al., 2017; Gamal-Eltrabily and Manzano-Garcia, 2017; Gonzalez-Hernandez et al., 2014; Xin et al., 2017).

Es wurden verschiedene Mechanismen beschrieben, die möglicherweise zur Schmerzmodulation durch Oxytocin führen. So könnten u.a. supraspinale Projektionen von Oxytocin-Neuronen zum anterioren cingulären Kortex und der Amygdala eine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung spielen (Grinevich et al., 2016; Knobloch et al., 2012). Auf Höhe des Hirnstamms zeigen anatomische (Campbell et al., 2009; Lee et al., 2013) und funktionelle Daten (Yang et al., 2011), dass Oxytocin bei der deszendierenden Schmerzmodulation des PAG-RVM (periaquäduktales Grau – rostrale ventromediale Medulla) involviert ist und mit dem Opioid-System interagiert. Über hypothalamospinale Bahnen zu Hinterhorn-Neuronen moduliert Oxytocin auch die Schmerzverarbeitung auf Ebene des Rückenmarks (Condés-Lara et al., 2015; Schoenen et al., 1985). Auch auf peripherer Ebene wurde in neusten Studien der Einfluss von Oxytocin auf spezifisch nozizeptive Nervenendigungen in der Haut beschrieben (Gonzalez-Hernandez et al., 2017). Während der letzten Jahre wurde der antinozizeptive Einfluss von Oxytocin intensiv analysiert. Während präklinische Studien auf einen starken Einfluss von Oxytocin auf das Schmerzverhalten hindeuten, sind Humanstudien unerwarteterweise weniger eindeutig. Wie kürzlich beschrieben, konnten gerade einmal 50% der humanexperimentellen Studien einen antinozizeptiven Effekt von Oxytocin feststellen. Einerseits könnten unterschiedliche methodische Ansätze zur Untersuchung der Rolle von Oxytocin (exogene Applikation von Oxytocin oder Messung von endogener Hormon-Konzentrationen) für die heterogenen Ergebnisse verantwortlich sein. Andererseits muss man ebenfalls unterschiedliche Zielparameter (Spontanschmerz oder evozierter Schmerz) in die Diskussion einbeziehen (Gonzalez-Hernandez et al., 2017; Rash and Campbell, 2014). Ein Teilziel der hier vorgelegten Arbeit war, die mutmaßliche Rolle von Oxytocin auf die durch Schlafentzug veränderte Wahrnehmung von evoziertem Schmerz und von Angst zu untersuchen.

## 2 FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen von Schlafentzug auf das subjektive Schmerzempfinden, sowie die möglichen zugrundeliegenden Pathomechanismen darzustellen.

Diese Fragestellung soll sowohl mit neurophysiologischen als auch mit psychophysischen und biochemischen Methoden untersucht werden.

Um geschlechtsspezifische Unterschiede darstellen zu können, werden sowohl männliche als auch weibliche gesunde Probanden und Probandinnen in einer Altersklasse zwischen 20 – 30 Jahren untersucht.

### Ziele

- Induktion von Hyperalgesie durch eine Nacht Schlafentzug an 10 weiblichen und 10 männlichen Probanden
- Einsatz der QST- Testbatterie des DFNS zur Untersuchung der somatosensorischen Veränderungen innerhalb eines Testareals nach Schlafentzug
- Einsatz des Cold Pressor Test (CPT) zur Untersuchung der Auswirkungen von Schlafentzug auf das deszendierende schmerzmodulierende System (CPM)
- Einsatz neuropsychologischer Tests zur Ermittlung von emotionalen (Ängstlichkeit) und kognitiven Veränderungen nach Schlafentzug
- Untersuchung des Einflusses von Schlafentzug auf Oxytocin, Geschlechtshormone und den Stressbiomarker Cortisol
- Korrelation (neuro)endokriner Effekte mit Schmerzparametern

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Probanden

Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführte Untersuchung war Teil einer groß angelegten klinisch-experimentellen Studie mit dem Titel „Neurobiologische Grundlagen kortikaler Prozessierung sensorischer Information nach Schlafentzug und im Schlaf“. Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt (2013-545N-MA). Insgesamt wurden von mir 20 gesunde Probanden untersucht. Um geschlechtsspezifische Unterschiede darstellen zu können, wurden sowohl 10 weibliche (Alter  $24.0 \pm 2.7$  Mittelwert  $\pm$  SD; Spannweite 22-30 Jahre) und 10 männliche (Alter  $23.4 \pm 1.8$  Mittelwert  $\pm$  SD; Spannweite 22-26 Jahre) gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen.

Zum Ausschluss physischer oder psychischer Vorerkrankungen wurden die Probanden orientierend untersucht. Die Ergebnisse wurden in einem Screening-Fragebogen (Anhang 10.12) dokumentiert.

Probanden mit somatischen oder psychiatrischen Erkrankungen, besonders Schmerz- oder Schlafstörungen wurden ausgeschlossen. Dazu wurde vorher ein ausführliches Gespräch bezüglich Vorerkrankungen durchgeführt. Weiterhin mussten sich die Probanden bereits vor Beginn der Versuchsreihe einer körperlichen und neurologischen Untersuchung unterziehen und psychologische Fragebögen beantworten (BDI: Beck-Depressions-Fragebogen (Beck et al., 1961) Anhang 10.16 und STAI-T: Trait Ängstlichkeits-Inventar(Spielberger et al., 1970) Anhang 10.17). Explizites Ausschlusskriterium war zudem das Vorliegen eines sekundären oder primären Kopfschmerzsyndroms inklusive einer Migräne [1.1, 1.2] bzw. "wahrscheinlichen Migräne" [1.6] (nach Kriterien der International Classification of Headache Disorders (ICHD II, 2004)). Des Weiteren wurden nur Probanden mit einer regelmäßigen Schlafarchitektur, die mindestens 7-8h Schlaf pro Nacht aufweisen konnten, eingeschlossen. Dies haben wir mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index Bogen überprüft (Spannweite: 0-21, Werte  $<5$ : gute Schlafqualität ohne Anzeichen von Schlafstörungen, Anhang 10.15 (Buysse et al., 1989)). Raucher oder Probanden, die mehr als 240mg Coffein täglich ( $>3$  Tassen Kaffee) zu sich nahmen, wurden ausgeschlossen. Wir baten die Probanden, mindestens drei Tage vor dem jeweiligen Versuchstag auf Koffein zu verzichten. Keiner der Probanden nahm Analgetika zu sich. Außerdem wurde durch ein Drogenscreening an den jeweiligen Untersuchungstagen

der Konsum weiterer Suchtmittel ausgeschlossen. Weibliche Probanden mit perimenstruellem Syndrom wurden ausgeschlossen. Da Östrogen die Oxytocin-Synthese und -Ausschüttung beeinflussen kann (Choleris et al., 2008; Macdonald, 2012; Patisaul et al., 2003; Windle et al., 2006), wurden alle Probandinnen in der gleichen Phase des Menstruationszyklus untersucht. Für spätere Diskussionen ist anzuführen, dass auch Kontrazeptiva Einfluss auf die Synthese und Ausschüttung von Oxytocin haben können (Chiodera et al., 1991; Salonia et al., 2005; Scheele et al., 2016; Silber et al., 1987).

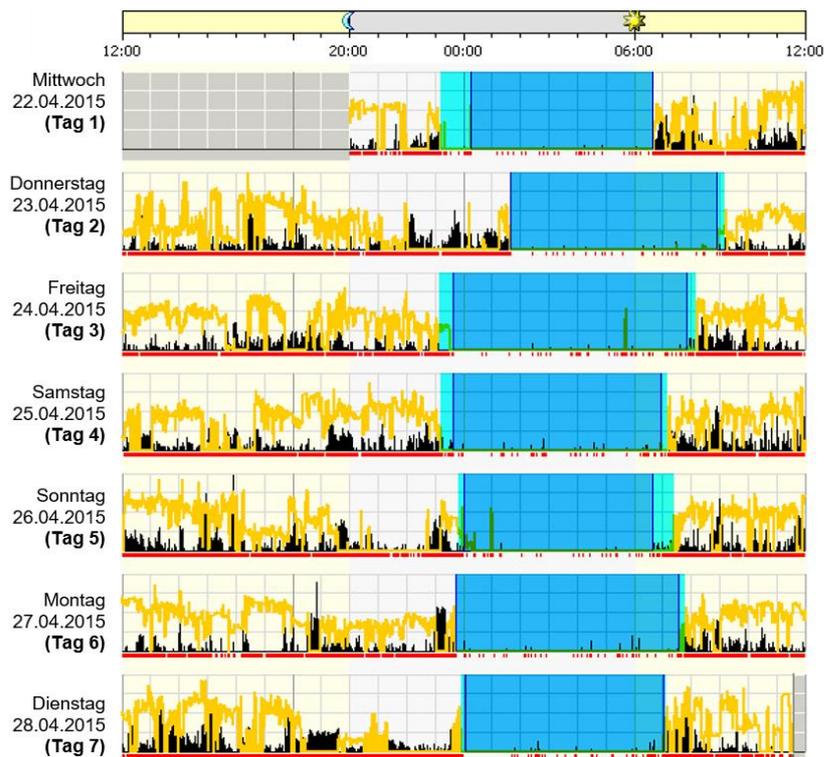
Vor Versuchsbeginn wurde den Probanden der Versuchsablauf erläutert und darauf hingewiesen, dass das Experiment zu jederzeit ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden konnte. Daraufhin haben alle Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben (Anhang 10.11). Tabelle 10-1 zeigt eine Zusammenfassung aller demographischen Daten.

## **3.2 Experimentelles Design**

### **3.2.1 Studiendesign**

Der Versuch wurde an den Probanden zweimal durchgeführt; einmal mit totalem Schlafentzug (SE) über eine Dauer von 24h vor Beginn des Experimentes und einmal ohne Schlafentzug als Kontrolle (Abbildung 3-2). Die Reihenfolge des Cross-Over Designs wurde dabei randomisiert. Alle Versuche der weiblichen Probanden fanden in der gleichen Phase des Menstruationszyklus (3-7. Zyklustag) statt. Angepasst an den Menstruationszyklus betrug der Abstand zwischen den zwei Versuchen gemittelt über Frauen und Männer im Schnitt 4 Wochen ( $30 \pm 8$  Tage). Eine Woche vor Beginn des Versuches wurden die Probanden gebeten, ein Schlafprotokoll zu führen (Anhang 10.13). Zusätzlich dazu durften die Probanden während dieser Woche keinen Alkohol, Tabak oder Koffein zu sich nehmen. Mindestens fünf Tage vor dem Experiment trugen alle Probanden ein „Actiwatch“ Gerät (Philips Respironics®, Amsterdam) zur Überwachung des Schlafrhythmus. Das Gerät nutzt den piezoelektrischen Effekt um kontinuierliche Bewegungen zu messen und überträgt diese an einen batteriebetriebenen Mikroprozessor. Die Daten wurden über die Actiwatch Software (Respironics Version 5.59.0015) ausgewertet. Die Datenanalyse erfolgte unter verschiedenen Gesichtspunkten: Zum einen wurden die Bewegungsmuster in aktive und ruhende Perioden unterteilt, zum anderen berechnete die Software Parameter wie

die „totale Schlafzeit“. Die Datensammlung fand alle 30 Sekunden statt. Je nach Anzahl der Ereignisse wurde die jeweilige 30s-Phase zu einer aktiven (>40 Ereignisse innerhalb der 30s) oder einer ruhenden Periode (<40 Ereignisse innerhalb der 30s) gezählt. Als „Schlafphase“ wurden Zeitintervalle von  $\geq 10$  Minuten ohne Ereignisse definiert. Aus den Daten wurde mittels der zugehörigen Actiwatch Software ein Aktogramm erstellt (Abbildung 3-1). Analysen der Actiwatch-Daten ergaben eine durchschnittliche totale Schlafzeit an Wochentagen von  $7.3 \pm 0.4$  und  $8.8 \pm 0.6$  Stunden an Wochenenden. Zur doppelten Sicherung trugen die Probanden auch in der Schlafentzugsnacht das „Actiwatch“-Gerät. Wie erwartet war die totale Schlafenszeit während der Nacht mit totalem Schlafentzug  $0 \pm 0$ . Die Nacht ohne Schlafentzug verbrachten die Probanden – unter „Actiwatch“-Kontrolle – zu Hause und kamen dann um 8.00 Uhr nüchtern auf die Probandenstation der Neurophysiologie Mannheim. Die Nacht mit Schlafentzug fand auf der Probandenstation statt. In dieser Nacht wurden die Probanden von studentischen Hilfskräften überwacht und wach gehalten. Ab 00.00 Uhr durften die Probanden nicht mehr essen.



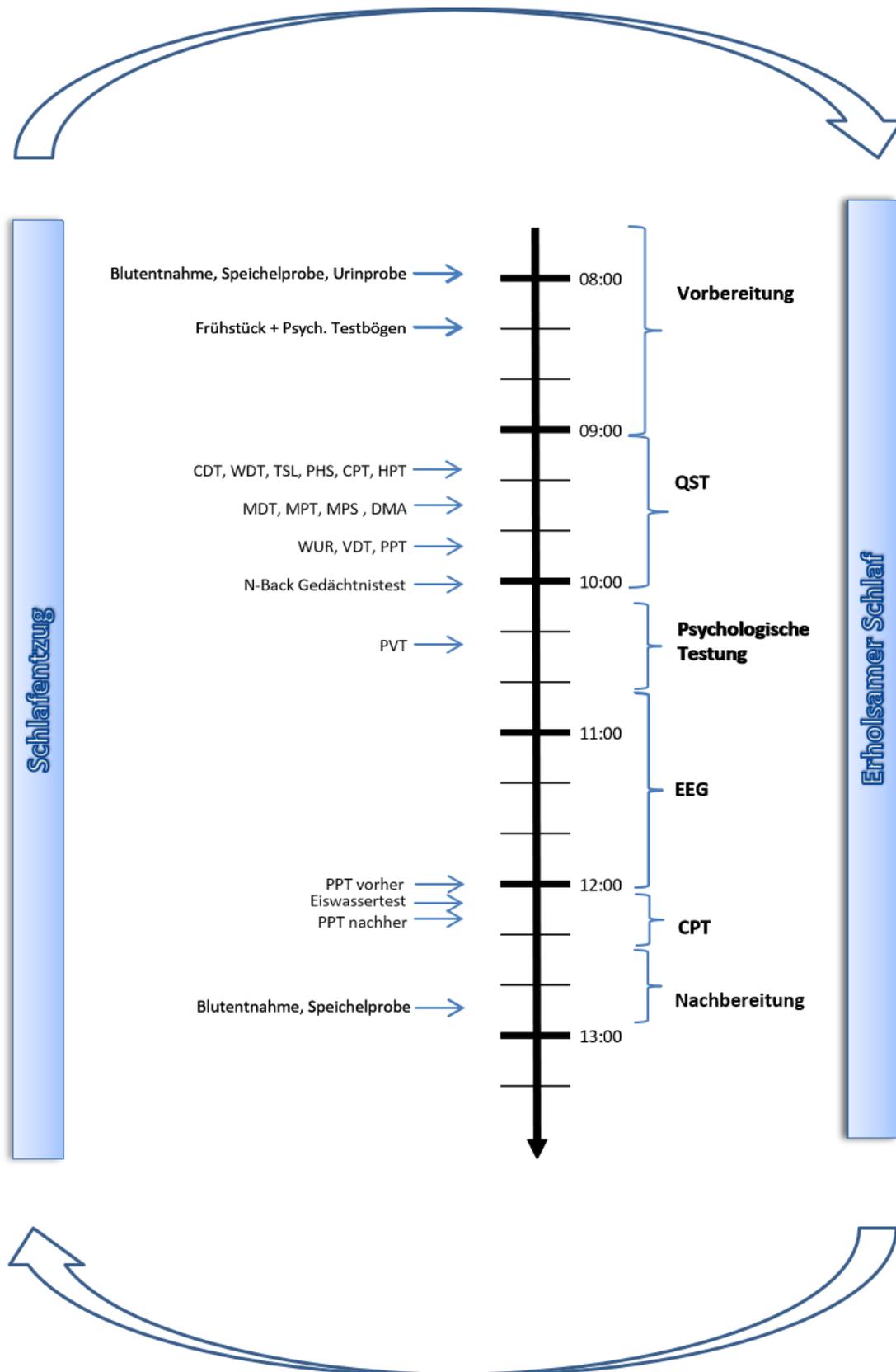
**Abbildung 3-1 Aktogramm**

Beispiel eines Aktogramms, erstellt mittels Actiwatch (Philips Respironics®, Amsterdam). In schwarz ist die motorische Aktivität, in orange das Umgebungslicht dargestellt. Aufgezeichnet wurden 7 Tage (Beginn am Mittwoch, 22.04 um 20:00). Die Probanden trugen die Uhr Tag und Nacht, die blau markierten Bereiche zeigen die Ruhe- / Schlafenszeiten an. Zusätzlich mussten die Probanden ein Schlafprotokoll führen. Dieses Aktogramm zeigt einen Versuchsablauf im erholten Zustand (HS). Auch in der Nacht vor dem Versuch (Dienstag, 28.04.) wurde normal geschlafen.

### 3.2.2 Versuchsablauf

Der Versuch begann um 8.00 Uhr mit einer Speichelprobe zur Messung des Cortisols und einer Nüchtern-Blutentnahme zur Messung der Hormonspiegel. Außerdem gab jeder Proband eine Urinprobe für den Drogenscreening Test (nal von minden GmbH, Germany) ab. Kein Proband musste aufgrund eines positiven Drogenscreenings ausgeschlossen werden. Außerdem wurden alle Probanden zu ihrem aktuellen Zustand befragt. Auffällige Effekte des Schlafentzugs wie unangenehme körperliche Empfindungen wurden notiert (siehe Anhang 10.2). Gegen 8.15 Uhr wurde den Probanden ein standardisiertes Frühstück, bestehend aus zwei Weizenbrötchen mit einer definierten Menge Butter, Marmelade und Honig serviert. Dazu bekamen die Probanden eine Tasse Pfefferminz- oder Früchtetee. Nach dem Frühstück wurden die Probanden gebeten das „State and Trait Anxiety Inventory“ (STAI) auszufüllen, mit dem die Zustandsangst erfasst wird (Anhang 10.17), sowie den PANAS Test zur Erfassung von positiver und negativer affektiver Zustände (Anhang 10.18).

Ab 9.15 Uhr wurden mittels der Testbatterie der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) das thermische und mechanische somatosensorische Profil der Probanden erstellt. Nach Ablauf der Testbatterie wurde bei den Probanden die Leistung des Arbeitsgedächtnisses an Hand des „Digit Span“ Tests, bei dem die Probanden Zahlenreihen vorwärts und rückwärts nachsprechen mussten (Anhang 10.19), geprüft. Des Weiteren erhielten wir Informationen über die psychomotorische Vigilanz der Probanden mittels der Psychomotorischen Vigilanz Testung. Hier wurde die Reaktion auf zufälliges Auftreten eines Lichtreizes am Computer über eine Dauer von 10 min gemessen. Nach der Testung der psychomotorischen Vigilanz wurden die Probanden einer EEG-Untersuchung unterzogen, die jedoch nicht Bestandteil dieser Dissertation ist. Nach erfolgter EEG-Untersuchung durch ärztliches Personal mussten sich die Probanden noch dem Cold-Pressor-Test (CPT) unterziehen, bevor der Versuch nach einer zweiten Cortisolprobe um 13.00 Uhr beendet war. Abbildung 3-2 zeigt eine schematische Darstellung des Versuchsablaufes.

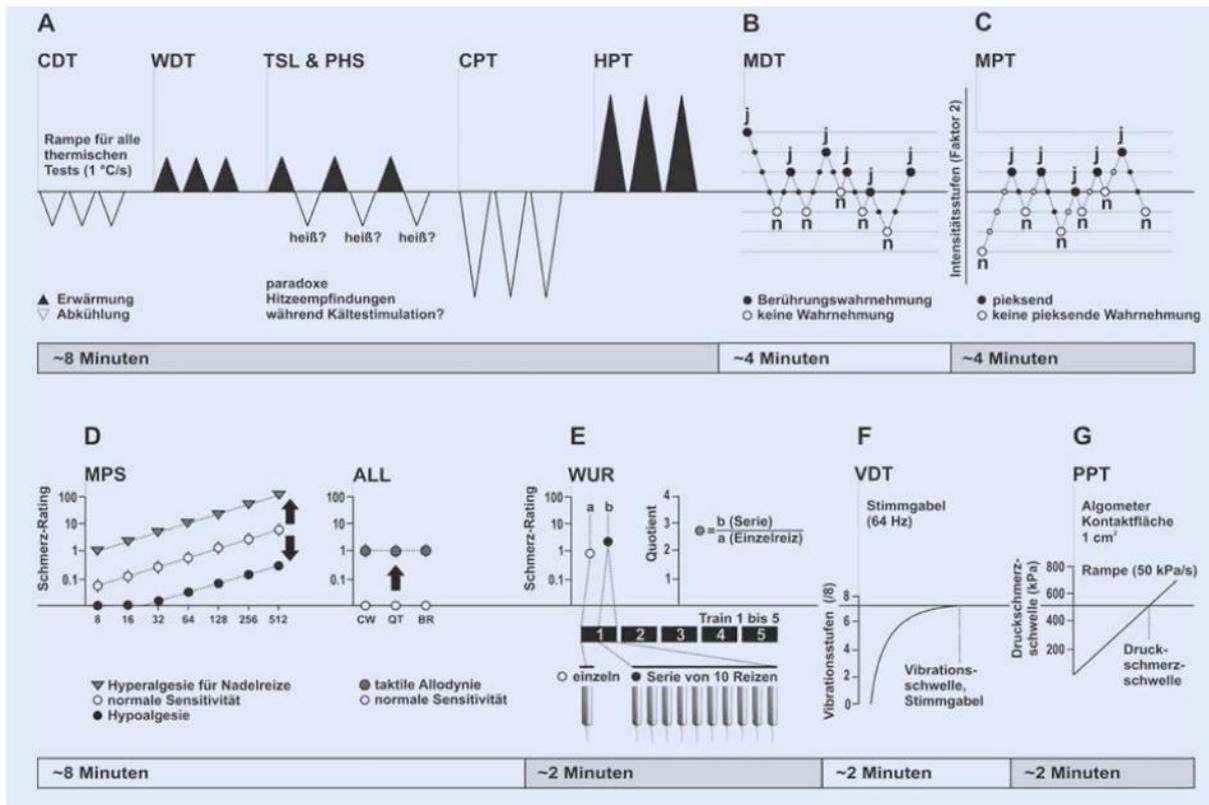


**Abbildung 3-2 Schematische Darstellung des Versuchablaufes**

QST Quantitativ Sensorische Testung, CDT Kälteerkennungsschwelle, WDT Wärmedetektionsschwelle, TSL Unterschiedsschwelle, CPT Kälteschmerzschwelle, HPT Hitzeschmerzschwelle, MDT Taktile Detektionsschwelle, MPT Mechanische Schmerzschwelle, MPS Schmerzintensität für Nadelstiche, DMA Dynamische mechanische Allodynie, WUR Wind-up Ratio, VDT Vibrationsschwelle auf dem Processus styloideus ulnae und PPT Druckschmerzschwelle über der Thenarmuskulatur, PVT Psychomotorische Vigilanztestung, CPT Cold Pressor Test, PPT Druckschmerzschwelle

### 3.2.3 Quantitative sensorische Testung (QST)

Nach dem Frühstück und der Blutentnahme wurde für jeden Probanden sowohl nach Schlafentzug (SE) als auch nach habituellem Schlaf (HS) die Empfindlichkeit für thermische und mechanische somatosensorische Reize bestimmt. Dazu nutzten wir die standardisierte Testbatterie QST (Rolke et al., 2006), die im Rahmen des Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) von der Arbeitsgruppe um Prof. Rolf-Detlef Treede entwickelt wurde (Abbildung 3-3, Abbildung 3-4). Das Testareal begrenzte sich auf den Handrücken der nicht dominanten Hand. Abzugrenzen ist hierbei die Vibrationsschwelle, die am Processus styloideus ulnae bestimmt wurde und die Druckschmerzschwelle, die an der Thenarmuskulatur gemessen wurde. Die Untersuchungszeit betrug 30 Minuten. Nachdem die Raumtemperatur und die Hauttemperatur beider Handrücken gemessen wurden, begann die Testbatterie. Dabei wurde eine standardisierte Reihenfolge von Testreizen eingehalten (Baron, 2013; Grone et al., 2012). Zuerst wurden die thermischen Testreize, CDT (Kälteerkennungsschwelle), WDT (Wärmedetektionsschwelle), TSL (Unterschiedsschwelle), CPT (Kälteschmerzschwelle) und die HPT (Hitzeschmerzschwelle) gemessen. Dafür wurde der TSA II NeuroSensoryAnalyzer (MEDOC, Israel (Fruhstorfer et al., 1976)) verwendet. Danach wurden die mechanischen Testreize, MDT (Taktile Detektionsschwelle), MPT (Mechanische Schmerzschwelle), MPS (Schmerzintensität für Nadelstiche), DMA (Dynamische mechanische Allodynie), WUR (Wind-up Ratio), VDT (Vibrationsschwelle auf dem Processus styloideus ulnae) und PPT (Druckschmerzschwelle über der Thenarmuskulatur), geprüft. Durch die Untersuchung sowohl nozizeptiver als auch nicht-nozizeptiver Reize lässt sich erkennen, inwiefern Effekte von Schlafentzug auf das nozizeptive System begrenzt sind oder sich auf die gesamte Somatosensorik erstrecken. Zu den nicht-nozizeptiven Parametern gehörten die Kalt- und Warmschwelle, die Unterschiedsschwelle, die taktile Detektionsschwelle und die Vibrationsschwelle. Zu den nozizeptiven Parametern gehörten die Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle, der Schmerzintensität für spitze Reize unterschiedlicher Reizstärke, der dynamisch-mechanischen Allodynie, der Wind-up Ratio und der Druckschmerzschwelle. Jeder Testreiz wurde vorher an einem unbeteiligten Hautareal getestet.



**Abbildung 3-3 QST-Testbatterie des Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz.**

Das Untersuchungsprotokoll des DFNS erfasst 13 Parameter in 9 Untersuchungen (A-G). A Thermische Sensibilitätsprüfung erfasst Detektionsschwellen für Kälte und Wärme (CDT, WDT), die Häufigkeit paradoxer Hitzeempfindungen (PHS) während alternierender Warm- und Kaltreize (TSL „Thermal sensory limen“) und Schmerzschwellen für Kälte und Hitze (CPT, HPT). B Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) mittels v.-Frey-Filamenten. C Bestimmung der mechanischen Schmerzschwellen (MPT) mittels kalibrierter Nadelreize. D Reiz-Antwort-Funktionen für mechanische Schmerzstärke von Nadelreizen (MPS) und dynamische Allodynie (ALL). E Verhältnis der Schmerzstärke auf eine 1-Hz-Reizserie und einen Einzelreiz als Maß für Wind-up (WUR). F Vibrationschwelle (VDT). G Druckschmerzschwelle (PPT) ((Baron, 2013) modifiziert nach (Rolke et al., 2006))

### 3.2.3.1 Thermische Testreize

Mit dieser Testserie wurden speziell die Funktionen der dünnen Nervenfasern (Ziegler et al., 1988) gemessen (Tabelle 3-1). Unter Verwendung einer computergesteuerten Peltier-Thermode (Fruhstorfer et al., 1976) mit einer Oberfläche von 9 cm<sup>2</sup> (ThermalSensoryAnalysers, TSA II, MEDOC, Israel) wurden folgende Parameter bestimmt (Abbildung 3-4)

- **Thermische Detektionsschwellen für Kälte- und Wärmereize (CDT, WDT).** Die Thermode wurde ausgehend von einer Ausgangstemperatur von 32°C mit 1°C/s zuerst 3-mal abgekühlt. Danach wurde die Thermode in gleicher Weise dreimal erwärmt. Der Proband signalisierte dem Computer via Stoptaste sobald eine Veränderung wahrgenommen wurde. Es wurde ein Interstimulusintervall zwischen den Testreizen von 5 Sekunden programmiert. (Unterster Grenzwert: 0°C, Oberster Grenzwert: 50°C).

- **Thermische Unterschiedsschwellen (TSL) und paradoxe Hitzeempfindungen (PHS).** Hier musste der Proband zwischen Abkühlung und Erwärmung der Thermode unterscheiden. Die Thermode wurde abwechselnd mit einer Temperaturreampe von 1°C/s abgekühlt und erwärmt. Der Proband signalisierte dem Computer via Stoptaste, sobald er eine Veränderung der Temperatur wahrnahm. Zur Detektion von paradoxen Hitzeempfindungen gab der Proband verbal zu verstehen, ob es sich bei der Empfindung um eine Abkühlung oder eine Erwärmung handelte (unterster Grenzwert: 0°C, oberster Grenzwert: 50°C).
- **Thermische Schmerzschwellen für Kälte- und Wärmereize (CPT, HPT).** Auch für die Untersuchung der thermischen Schmerzschwellen wurde, ausgehend von der Indifferenztemperatur von 32°C, eine rampenförmige Temperaturveränderung von 1°C/s vorgenommen. Mit diesem Test wird die Funktion von A $\delta$ -Fasern und C-Fasern überprüft (siehe Tabelle 1-1) und die Frage nach einer thermischen Hyperalgesie untersucht (Yarnitsky et al., 1995). Der Proband muss in diesem Test die qualitative Temperaturveränderung von einem schmerzlosen Temperaturgefühl hin zu einer qualitativen Empfindungsänderung (z.B. im Sinne eines ‚Stechens‘ oder ‚Brennens‘) via Stoptaste signalisieren. Auch hier gab es jeweils für die Abkühlung und für die Erwärmung drei Durchgänge. Es wurde ein Interstimulusintervall zwischen den Testreizen von 10 Sekunden programmiert.

### **3.2.3.2 Mechanische Testreize**

In dieser Testserie wurden sowohl die Antwort der A $\beta$  - Fasern auf Berührungsreize, als auch die Antwort der A $\delta$  - Fasern auf nozizeptive mechanische Reize getestet (Tabelle 3-1). Folgende Parameter wurden dabei unter Verwendung standardisierter Instrumente bestimmt (Abbildung 3-4)

- **Mechanische Detektionsschwelle (MDT):** Zur Detektion von Funktionsausfällen des Tastsinns, also der A $\beta$ -Nervenfasern mit den verschiedenen Mechanorezeptoren, wurden von Frey-Filamente (Optihair2-Set, Marstock NerveTest, Germany) mit Intensitäten von 0,25-512mN verwendet (Perkins and Brill, 2003). Um eine zusätzliche Aktivität der Nozizeptoren durch

eine vergrößerte Kontaktfläche und der damit verbundenen erhöhten Krafteinwirkung zu vermeiden (Greenspan and McGillis, 1991), waren alle Spitzen abgerundet und besaßen einen Durchmesser von 0,5 mm. Die von Frey-Filamente wurden möglichst ohne Haarkontakt senkrecht zur Haut aufgetragen bis sich das Filament leicht bog. In aufsteigender und absteigender Reihenfolge wurden die Filamente aufgetragen und das geometrische Mittel über fünf Reizserien ermittelt. Sobald der Proband eine Berührung wahrnahm, musste er dies verbal signalisieren. Es wurde mit dem Filament mit einer Intensität von 16mN begonnen. Dieser Reiz war für jeden Proband wahrnehmbar. Danach wurden die Filament-Intensitäten schrittweise erniedrigt, bis der Proband den Reiz nicht mehr wahrnahm. Daraufhin wurden die Intensitäten wieder erhöht. Nach ca. fünf Reizserien war es dann mittels der Grenzwertmethode möglich, eine Detektionsschwelle zu bestimmen.

- **Mechanische Schmerzschwelle (MPT):** Um die Funktion der A $\delta$ -Nervenfasern zu überprüfen (Chan et al., 1992) und um eine mögliche mechanische Hyperalgesie (Baumgartner et al., 2002) zu detektieren, wurde die mechanische Schmerzschwelle (MPT) mittels stumpfer Pinprick-Nadelreize („The pinprick“, MRC systems Heidelberg, Germany) erhoben. Mit einer möglichst geringen, flachen Kontaktfläche von 0,25mm und genormten Nadelreizstärken von 8mN bis 512mN wurde anhand der Grenzwertmethode die mechanische Schmerzschwelle ermittelt (Ziegler et al., 1999). In aufsteigender logarithmischer Reihenfolge wurde der Proband, beginnend mit der 8mN Nadel, stimuliert. Sobald sich die Empfindungsqualität des Probanden von nicht-nozizeptiver („stumpf“) Berührung zu einer nozizeptiven („spitz“) Empfindung veränderte, wurden die Nadelreize wieder in absteigender Reihenfolge bis zu einer nicht-nozizeptiven Reizwahrnehmung appliziert. Der Schwellenpunkt der Nadelreizstärke von „stumpf“ nach „spitz“ oder umgekehrt wurde notiert. Dieses Prozedere wurde fünfmal wiederholt. Aus dem geometrischen Mittel dieser Reizserien ergab sich die mechanische Schmerzschwelle.

- **Schmerzintensität für Nadelreize (MPS) und Überprüfung einer Allodynie (ALL):** Zur Bestimmung der Schmerzintensität wurden Nadelreize in verschiedenen Reizstärken (8mN bis 512 mN) appliziert und die empfundene Schmerzintensität anhand einer numerischen Ratingskala von 0-100 (0=kein Schmerz, 100=maximal vorstellbarer Schmerz) abgefragt (Baumgartner et al., 2002). Eingestreut neben den punktförmigen Nadelreizen wurden – zur Frage einer möglichen dynamischen mechanischen Allodynie – die A $\beta$ -Fasern des Probanden aktiviert. Hierbei kamen folgende Testreize zum Einsatz: 1) Wattebausch (mit einer applizierbaren Kraft von ca. 3 mN); 2) ein an einen elastischen Plastikstift gebundener Q-Tip (mit einer applizierbaren Kraft von ca. 40mN); 3) Pinsel (Sometric, Schweden) (mit einer applizierbaren Kraft von 200-400mN) (Ochoa and Yarnitsky, 1993). Dabei wurde darauf geachtet, das Versuchsareal (Handrücken) nur auf einer Strecke von 1-2 cm zu bestreichen. Der Proband wurde gebeten, jeden einzelnen Reiz qualitativ und quantitativ zu bewerten. In einer balancierten Reihenfolge wurden 50 Stimuli pro Handrücken appliziert. Dabei musste der Proband zwischen einer nicht-nozizeptiven Berührung und einem nozizeptiven Reiz differenzieren. Zusätzlich wurde jeder Reiz anhand der numerischen Schmerzskala (NRS) mit einer Zahl zwischen 0 und 100 bewertet. Wurde der Reiz überhaupt nicht gespürt, wurde dies ebenfalls dokumentiert. Über den geometrischen Mittelwert der 50 Schätzungen wurde die mechanische Schmerzempfindungsstärke (MPS) errechnet.
- **Wind-Up-Quotient (WUR):** Abhängig von der Stimulationsfrequenz ist es möglich, durch repetitive Applikation von Pin-Prick Reizen die Erregbarkeit von Hinterhornneuronen zu steigern (Herrero et al., 2000). Dabei wird das Schmerzrating eines einzelnen Nadelreizes mit dem Rating einer Serie von 10 applizierten Reizen (256mN) verglichen. Der Einzelreiz und die Reizserie werden auf einem Hautareal von 1cm<sup>2</sup> im Millimeterbereich versetzt appliziert. Die Reizserie besteht aus 10 Reizen mit einer Reizfrequenz von 1 Hz. Die Einhaltung der Taktfrequenz erfolgt mit Hilfe eines Metronoms (Mendell, 1966). Insgesamt erfolgen fünf Durchläufe an unterschiedlichen Stellen des Handrückens. Aus den Quotienten von Einzelreizen und zugehörigen Reizserien wurde der geometrische Mittelwert als Wind-Up-Quotient (WUR) berechnet.

- **Vibrationsschwelle (VDT):** Zur Überprüfung der Vibrationsschwelle wurde eine Rydel-Seiffer Stimmgabel (64 Hz) zum Vibrieren gebracht (Pestronk et al., 2004) und an den Processus Styloideus ulnae gehalten. Sobald der Proband uns signalisierte, dass er die Vibration nicht mehr spüren konnte, wurde die Stimmgabel vom Processus entfernt. Als Korrelat der Vibrationsschwelle wurde die genormte 8/8 Skala auf der Stimmgabel abgelesen. Dieser Test wurde dreimal durchgeführt, um die Vibrationsschwelle aus dem arithmetischen Mittel zu bestimmen.
- **Druckschmerzschwelle (PPT):** Zur Wahrnehmung von Schmerz in tieferen Gewebeschichten wird ein Druckalgometer verwendet. (Treede et al., 2002). Für unserer Untersuchung wurde ein Druckalgometer (Wagner Instruments, Greenwich-CT) mit einer Kontaktfläche von 1cm<sup>2</sup> verwendet, mit dem man einen Druck von bis zu 2000kPa messen konnte. Das Druckalgometer wurde auf dem Thenarmuskel aufgelegt und mit Hilfe eines Metronoms senkrecht zur Hautoberfläche mit 50kPa/s appliziert. Sobald der Proband eine Qualitätsänderung der Empfindung (im Sinne eines "Stechens, Brennens oder Ziehens“) signalisierte, wurde am Druckalgometer die entsprechende Stärke des Drucks abgelesen. Das arithmetische Mittel aus drei Durchgängen ergab die Druckschmerzschwelle.

<i>Faserklasse</i>	<i>Leitungsgeschwindigkeit</i>	<i>Empfindung</i>	<i>Testreiz</i>
<b>A<math>\beta</math></b>	40-90 m/s	Berührung	v.-Frey-Filamente
		Vibration	Stimmgabel
<b>A<math>\delta</math></b>	10-30 m/s	Kalt	Thermotest
		Spitz/ stechend	Kalibrierte Pin-Prick Nadel
<b>C</b>	0,5-2 m/s	Warm	Thermotest
		Brennend	Thermotest

**Tabelle 3-1** Quantitative Sensorische Testung nach Nervenklassen sortiert.

(Modifiziert nach Baron, 2013)



TSA Gerät zur Messung thermischer Reize (ThermalSensoryAnalysers, TSA II, MEDOC, Israel)



Computergesteuerter Peltier-Thermode mit einer Oberfläche von 9cm<sup>2</sup>



Von Frey-Filamente (Optihair2-Set, Marstock Nervetest, Germany) mit Intensitäten von 0,25-512mN zur Messung der mechanischen Detektionsschwelle



Pinprick-Nadelset zur Messung der mechanischen Schmerzschwelle („The pinprick“, MRC systems Heidelberg, Germany) + Q-Tip + Pinsel (Sometric, Schweden)



Rydel-Seiffer Stimmgabel (64 Hz) zur Messung Vibrationsschwelle



Druckalgotometer (Wagner Instruments) mit Kontaktfläche von 1 cm<sup>2</sup> zur Messung der Druckschmerzschwelle

Abbildung 3-4 QST Apparatur zur Messung sensorischer Reize

### **3.2.4 Cold Pressor Test (CPT)**

Beim Cold Pressor Test wird der Effekt eines konditionierenden Reizes (Eiswasser) auf einen Testreiz (hier: Druckschmerzschwelle) untersucht. Die Druckschmerzschwelle wird analog zur Quantitativen Sensorischen Testung mittels eines Druckalgometers bestimmt. Im ersten Schritt wird an der nicht-dominanten Hand die Druckschmerzschwelle ermittelt. Danach wird der Proband angeleitet, die dominante Hand in einen mit Eiswasser (mittlere Temperatur 0 – 2 °C) gefüllten Eimer zu tauchen, wobei die Finger abgespreizt leicht bewegt werden sollen und der Eimerboden nicht berührt werden darf. Hand, Handgelenk und mindestens 10 cm des Unterarms müssen von Eiswasser bedeckt sein. Die maximale Expositionszeit im Eiswasser beträgt 180 Sekunden. Währenddessen wurden die Probanden angehalten, alle 10 Sekunden ein Schmerzrating (0-100) abzugeben. Sobald der Schmerz nicht mehr tolerierbar war, durften die Probanden die Hand aus dem Eiswasser nehmen. Die Schmerztoleranz wurde definiert als Zeit zwischen dem Eintauchen und dem Herausziehen der Hand (maximal 180 Sekunden). Direkt nach Herausziehen der Hand wurde erneut die Druckschmerzschwelle bestimmt.

### **3.2.5 Psychophysische Tests**

#### ***3.2.5.1 Test zur Erfassung der situativen und allgemeinen Angst-State-Trait-Anxiety Inventory (STAI T/S)***

Es wurde das State-Trait-Anxiety Inventory von Spielberger (Spielberger et al., 1970), im folgenden STAI genannt, verwendet. Dabei haben wir die deutsche Übersetzung (Laux, 1981) genutzt, um die Emotion „Angst“ zu erfassen (siehe Anhang 10.17). In dem Test wird zwischen zwei Angstformen unterschieden, nämlich der „State-Angst“ als Momentaufnahme des aktuellen Zustandes und der „Trait-Angst“ als überdauernder Zustand im Sinne eines stabilen Persönlichkeitsmerkmals. Die deutsche Version enthält je 20 Elemente zur Erfassung der „State-Angst“, bei dem die Probanden zur Beantwortung der Items angewiesen wurden, den momentan aktuellen, emotionalen Zustand anzugeben. Weiterhin enthält die deutsche Version je 20 Elemente zur Erfassung der „Trait-Angst“. Hier wurden die Probanden angewiesen anzugeben, wie sie sich im Allgemeinen fühlen. Folgende Antwortmöglichkeiten standen den Probanden zum Ankreuzen zur Verfügung:

1. überhaupt nicht
2. ein wenig
3. ziemlich
4. sehr

In Summe konnten die Probanden pro Fragebogen je einen Summenwert zwischen 20 und 80 Punkten für die „State-Angst“ und ebenso 20-80 Punkte für „Trait-Angst“ erreichen. Hohe Punktwerte waren dabei Ausdruck für das Gefühl von Angst. Der Fragebogen zur Erfassung der „Trait-Angst“ wurde bei den Voruntersuchungen als Ausgangswert erfasst. STAI-S, der Test zur Erfassung der „State-Angst“, fand an beiden Untersuchungstagen (HS und SE) jeweils ab 8.15 Uhr während des Frühstücks statt.

### **3.2.5.2 Positive and negative Affect Schedule – PANAS**

Die positive und negative Affektivität wurde anhand des PANAS-Test (Watson et al., 1988) erfasst. Dieser orientiert sich am Modell zur Beschreibung subjektiven Befindens von Russel et al. (Russell, 1980), bei dem zwischen zwei Grunddimensionen des Befindens, der „Aktiviertheit“ und der „Valenz“ unterschieden wird. Dabei versteht man unter der „Aktiviertheit“ das Ausmaß der emotionalen Erregung und unter der „Valenz“ den Grad des Wohlbefindens. Beide Dimensionen ergeben in Kombination den positiven bzw. negativen Affekt. Dabei ist der positive Affekt durch Aufmerksamkeit, Enthusiasmus und Aktivität geprägt, während der negative Affekt durch Nervosität, Angst und Stress gekennzeichnet ist. Auch hier wurde die deutsche Version des PANAS Tests von Krohne et al. (Krohne et al., 1996) verwendet.

Der Fragebogen enthält 10 Adjektive zur Erfassung des positiven Affekts und 10 Adjektive zur Erfassung des negativen Affekts. Bei allen Fragen konnte je eine der folgenden Antwortmöglichkeiten angekreuzt werden:

- gar nicht
- ein bisschen
- einigermaßen
- erheblich
- äußerst

Mittels Summenwert wurde der negative bzw. positive Affekt ermittelt. Der Test fand sowohl an Untersuchungstag HS, als auch an Untersuchungstag SE jeweils während des Frühstücks ab 8.15 Uhr statt.

### **3.2.5.3 Test zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses (Zahlennachsprechen – Digit-Span-Test)**

Zur Testung des Arbeitsgedächtnisses verwendeten wir den Teilttest „Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts“ des WAIS-IV Intelligenztests (Wechsler Adult Intelligence Scale) (Wechsler, 1981) in der deutschen Version (Von Aster et al., 2006). Hier wurden die Probanden angewiesen Zahlen sowohl vorwärts als auch rückwärts nachzusprechen. Die Zahlen wurden in einer Sprechgeschwindigkeit von einer Zahl pro Sekunde vorgetragen. Begonnen wurde mit dem Nachsprechen von drei Ziffern vorwärts. Hat der Proband den Test „3 Ziffern“ zweimal in unterschiedlicher Zahlenkombination korrekt nachgesprochen wurde dies mit 2 Punkten notiert. Konnte nur eine Zahlenkombination richtig wiedergegeben werden, wurde nur 1 Punkt gegeben. Bei 2 falschen Antworten wurde der Test „Zahlennachsprechen vorwärts“ mit 0 Punkten beendet. Bei mindestens einer richtigen Zahlenkombination wurde die Ziffernkombination je um eine Ziffer erhöht. Maximal zu erreichende Punktzahl waren 14 Punkte und damit eine Zahlenkombination von „9 Ziffern“.

Der Test „Zahlennachsprechen rückwärts“ verlief nach dem gleichen Schema, jedoch wurde schon mit einer Zahlenkombination von „2 Ziffern“ begonnen und der Test endete bei maximal „8 Ziffern“. Ein Proband konnte somit maximal 28 Punkte pro Testung erreichen.

### **3.2.5.4 Reaktionszeit (Psychomotorischer Vigilanztest)**

Die Psychomotorische Vigilanz Testung (PVT) wurde verwendet, um das Aufmerksamkeitsniveau der Probanden zu testen (Lim and Dinges, 2008). Der Testaufbau bestand aus einem Computer mit dem Programm „E-prime Vol. 2“ (Schneider et al., 2012) zur Vigilanztestung, der Tastatur und schalldämpfenden Kopfhörern. Unter Ermittlung der Reaktionszeit und der Fehleranfälligkeit auf zufällig eingestreute visuelle Reize wurden Rückschlüsse auf die Vigilanz der Probanden gezogen. Die Probanden wurden angewiesen per Tastaturklick auf einen visuellen Reiz auf dem Bildschirm zu reagieren. Hierbei wurde sowohl die Zeit bis zur Reaktion per Tastaturklick, als auch die fehlerhaft gedrückten Klicks gemessen (Abbildung 3-5). Latenzen >500ms wurden als Fehler berechnet. Der Test fand an beiden Untersuchungstagen HS und SE um 09.45 Uhr statt.



Abbildung 3-5 Computer gestützte psychomotorische Vigilanztestung (E-prime Vol.2)

### 3.2.6 Untersuchung hormoneller Parameter

Der Versuch unter HS und SE begann um 8.00 Uhr mit einer Speichelprobe zur Messung des Cortisols. Die Probanden waren an beiden Untersuchungstagen morgens nüchtern. Um zirkadiane Einflüsse berücksichtigen zu können, fand eine zweite Speichelprobe um 12 Uhr statt. Hierfür wurde eine Salivette<sup>®</sup> Cortisol (SARSTEDT) verwendet (Kirschbaum and Hellhammer, 1994; Vining and McGinley, 1986). Der Proband bekam die Saugrolle direkt in den Mund gereicht. Unter leichten Kieferbewegungen wurde der Speichelfluss über 60 Sekunden stimuliert. Anschließend wurde die feuchte Saugrolle in die Salivette<sup>®</sup> zurückgegeben. Die Salivette<sup>®</sup> wurde bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C gelagert. Die Cortisolanalyse fand am biochemischen Labor der Universität Trier statt. Zur Bestimmung wurden die Proben zunächst bei 2000g 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurde zur endgültigen Bestimmung ein zeitverzögerter Fluoreszensimmunoassay (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay (DELFLIA)) durchgeführt (Dressendorfer et al., 1992; Hoferl et al., 2005). Der Variationskoeffizient für die Intraassay Beziehung lag zwischen 4.0% und 6.7% und für den Interassay Vergleich bei 7.1-9.0%.

Im Anschluss an die Speichelproben fand jeweils eine Serum-Blutentnahme zur Bestimmung von Testosteron, Östradiol und Oxytocin statt. Die Werte für Testosteron und Östradiol wurden unter Verwendung von Immunoassays (ADIVA Centauer<sup>®</sup> XP) der Firma Siemens aufgearbeitet. Dabei wurden die Serum-Proben zentrifugiert (800xg, 10 Min.) und bei -20°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert. Die Weiterverarbeitung und Messung fand mittels Immunoassay am Institut für klinische Chemie (Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim) statt.

Die Oxytocin Werte wurden am Max-Plank-Institut für Psychiatrie in München bestimmt. Hierfür wurde das Blut direkt nach der Abnahme in EDTA Monovetten® gesammelt und zentrifugiert (800xg, 10 Min.). Das Serum wurde bei -20°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert und auf Trockeneis nach München transportiert. Am Institut wurde ein Radioimmunassay (RIAgnosis, München, Deutschland) durchgeführt (Martin et al., 2014). Die Nachweisgrenze des Tests lag bei 0,1 pg/Probe und die Kreuzreaktion gegenüber anderen Neuropeptiden war <0.7%. Der Variationskoeffizient lag zwischen <8% für die Intraassay Beziehung und für den Interassay Vergleich bei <10%.

### **3.3 Datenaufarbeitung und statistische Auswertung**

Alle erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Statistik-Programmes SPSS (Version 20) auf ihr Vorliegen von Normalverteilung und Varianzhomogenität (Levene-Test) überprüft. Das Signifikanz-Niveau wurde auf  $\alpha \leq 0.05$  festgesetzt. Effektstärken (t-Statistik: Cohen's d; ANOVA: partielles Eta<sup>2</sup>) sind jeweils tabellarisch angegeben (Anhang 10.4).

#### **3.3.1 QST – Datenaufbereitung**

Bezüglich der QST-Parameter mussten alle Werte bis auf die Vibrationsschwelle sowie die Hitze- und Kälteschmerzschwellen vor der statistischen Analyse logarithmisch transformiert werden, um eine Normalverteilung zu erhalten (Rolke et al., 2006).

Um bei der Logarithmierung Null-Werte zu vermeiden, wurde für die Parameter MPS und WUR eine Konstante von 0,1 addiert (Magerl et al., 1998). Da weder paradoxe Hitzeempfindungen noch eine dynamisch mechanische Allodynie auftraten, wurden diese Daten für die weitere Statistik nicht weiterverwendet. Der Levene-Test auf Varianzhomogenität zeigte in allen Fällen Varianzhomogenität. Für die statistischen Analysen wurden sowohl gepaarte t-Tests als auch ANOVA mit Messwert-Wiederholung (RM-ANOVA) durchgeführt. Diese Analysen erfolgten auf der Basis von Rohwerten (CPT, HPT, VDT) bzw. logarithmierten Rohdaten (CDT; WDT, TSL, PPT, MPT, MPS, WUR, MDT).

Um das gesamte somatosensorische Profil unserer Probanden innerhalb einer Graphik darstellen zu können, wurden die somatosensorischen Parameter zusätzlich einer z-Transformation unterzogen. Hierzu wurden mithilfe des Software-Programms

eQuiSTA (Casquar GmbH, Bochum, Germany) die Daten unserer Versuchspersonen mit dem alters- und geschlechtsgemachten Normkollektiv des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) verglichen (Rolke et al., 2006). Die z-Transformation erfolgte nach folgender Formel:

$$z = \frac{\text{Wert}_{\text{Proband}} - \text{Mittelwert}_{\text{DFNS Referenz}}}{SD_{\text{DFNS Referenz}}}$$

Die graphischen Darstellungen wurden über das Graphik Programm Sigma Plot 11.0 für Windows erstellt.

Um den Effekt von Schlaf auf das Schmerzempfinden zu ermitteln, wurden die somatosensorischen Parameter nach habituellem Schlaf (HS) und nach Schlafentzug (SE) in gepaarten Student-T-Tests untersucht.

Um geschlechtsabhängige Effekte zu untersuchen, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen angewendet. Dabei war der „Intra-Subjekt-Faktor“ die Schlafkondition (Schlafentzug oder habitueller Schlaf) und der „Inter-Subjekt-Faktor“ das Geschlecht. Vor der univariaten Varianzanalyse für wiederholte Messungen (RM-ANOVA) wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. In keinem der Fälle war das Kriterium der Sphärizität nicht erfüllt, so dass keine weitere Korrektur erforderlich war.

Falls nicht gesondert erwähnt, wurden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SEM) dargestellt. Das Signifikanzniveau für alle Parameter lag bei  $\leq 0.05$  für die p und  $\alpha$ -Werte. Eine Übersicht aller erhobenen Daten ist in Tabelle 10-3 beschrieben.

### **3.3.2 Cold Pressor Test – Datenaufarbeitung**

Zur Analyse des geschlechtsspezifischen Effekts von Schlafentzug auf das deszendierende schmerzmodulierende System (CPM) haben wir die Ergebnisse des PPT vor und nach dem Eiswasser-Test subtrahiert (= PPT prä-post). Um eine Normalverteilung zu erhalten, wurden die Werte logarithmisch transformiert. Diesen Wert haben wir für eine weitere Varianzanalyse verwendet, die die Interaktion von Schlafentzug und Geschlecht ermittelte. Auch hier lag das Signifikanzniveau für  $\alpha$  und p Werte bei  $\leq 0.05$ .

### **3.3.3 Psychophysische Testung – Datenaufarbeitung**

Alle erhobenen Daten wurden statistisch mit Hilfe des Statistik Programms IBM SPSS Statistics 20 analysiert. Alle Daten waren nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt. Die graphischen Darstellungen wurden über das Graphik Programm Sigma Plot 11.0 für Windows erstellt. Zunächst wurde ein gepaarter Student-T Test angewendet, der das Verhalten zweier miteinander verbundener Grundgesamtheiten miteinander vergleicht. Danach erfolgte ebenfalls eine univariate Varianzanalyse für wiederholte Messungen (RM-ANOVA). Auch hier lag nach dem Mauchly-Test für Sphärizität keine Verletzung dieses Kriteriums vor. Falls nicht gesondert erwähnt, wurden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM)/ Standardabweichung (SD) dargestellt. Das Signifikanzniveau für alle Parameter lag bei  $\leq 0.05$  für die p und  $\alpha$ -Werte.

### **3.3.4 Datenaufarbeitung der hormonellen Parameter**

Die Messwerte für Cortisol, Testosteron und Oxytocin wurden mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (Version 20) auf Normalverteilung und Varianzhomogenität (Levene-Test) überprüft. Alle Daten waren normalverteilt und zeigten homogene Varianzen. Pro Proband lagen Proben von insgesamt vier verschiedenen Zeitpunkten (HS morgens und mittags, SE morgens und mittags) vor. Für die statistische Analyse wurde ebenfalls das Statistik Programm SPSS Programm (Version 20) verwendet. Die graphischen Darstellungen wurden über das Graphik Programm Sigma Plot 11.0 für Windows erstellt. Für alle Parameter wurde ein gepaarter Student-T Test verwendet, der das Verhalten zweier miteinander verbundener Grundgesamtheiten miteinander vergleicht. Dabei wurden jeweils die Werte nach habituellen Schlaf und die Werte nach Schlafentzug miteinander verglichen. Im Anschluss erfolgte eine hierarchische Regressionsanalyse, um schrittweise die Beteiligung der Faktoren 'Geschlecht' und 'Schlafkondition' auf unsere Ergebnisse zu ermitteln. Hierfür wurde die jeweils zu untersuchende 'abhängige Variable' in das Modell eingespeist (Schritt 1) und dem Modell danach die Faktoren 'Geschlecht' (Schritt 2) und 'Schlafkondition' (Schritt 3) hinzugefügt. Falls nicht gesondert erwähnt, wurden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt. Das Signifikanzniveau für alle Parameter lag bei  $\leq 0.05$  für die p und  $\alpha$ -Werte. Die Effektstärke wurde mittels des Cohen's D und dem partiellen Eta-Quadrat gemessen.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientenkollektiv

Es konnten 10 weibliche und 10 männliche gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Keiner der Probanden zeigte physische oder psychologische Auffälligkeiten. Sowohl die Werte des BDI (Frauen:  $0.2 \pm 0.7$ , Männer  $1.0 \pm 1.5$ , Mittelwert  $\pm$  SD) als auch des STAI-T (Frauen:  $28.1 \pm 5.1$ , Männer  $27.6 \pm 4.2$ , Mittelwert  $\pm$  SD) lagen im Normbereich und ergaben weder Hinweise auf eine Depression noch auf verstärkte Ängstlichkeit. Sowohl primäre Schmerz- oder Kopfschmerzstörungen, als auch jegliche schmerzassoziierte, physische Traumata wurden ausgeschlossen. Alle bis auf zwei Probanden waren nach dem „Eule-Lerche-Test“ chronobiologische Normaltypen, das heißt sie hatten weder eine Tendenz zum besonders frühen noch zum besonderes späten Aufstehen (weiblich:  $51.1 \pm 3.7$ , männlich:  $50.3 \pm 6.3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM)/ Standardabweichung (SD), Anhang 10.14). Zwei männliche Probanden befanden sich an der Grenze zu „moderaten Abendtypen“ (Wert je bei 59). Keiner der Probanden litt an einer Schlafstörung (PSQI: Frauen:  $1.4 \pm 1.1$ , Männer  $1.8 \pm 1.1$ , Mittelwert  $\pm$  SD). Die durchschnittliche Schlafzeit lag bei 8,2 h.

Neun von zehn Probandinnen nahmen eine Pille mit einer Konzentration von 0,03 mg Estradiol ein, während eine Probandin ein Kontrazeptivum mit 0,02mg Estradiol verwendete. Alle Probandinnen wurden ausschließlich während der „Pillensekretion“ (Tag 3-7) untersucht. Bei 7 von 10 Probandinnen ist es uns gelungen, die zweite Untersuchung exakt am selben Zyklustag durchzuführen. Tabelle 10-1 zeigt eine Zusammenfassung aller demographischen Daten.

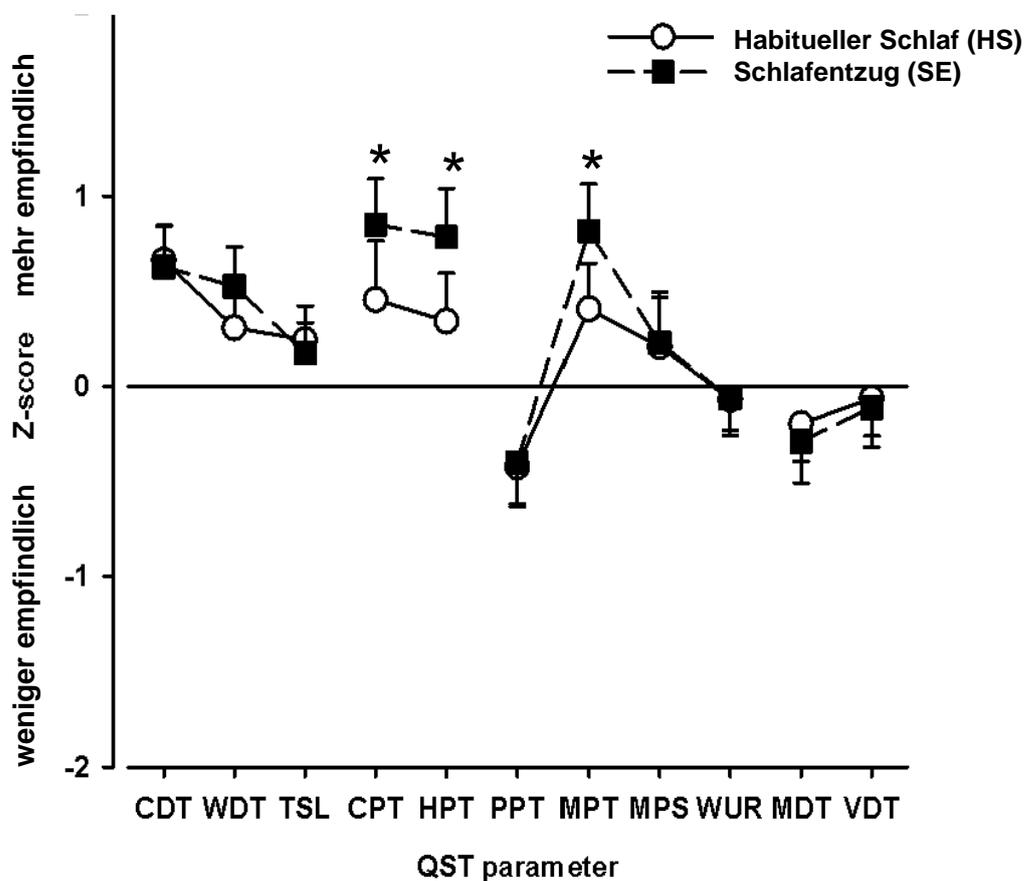
### 4.2 Anamnestische Angaben

Keiner der Probanden klagte nach Schlafentzug über Spontanschmerzen. Jedoch beschrieben einige der Probanden Befindlichkeitsänderungen. Dabei wurden die Probanden vor Beginn des Versuches mit Schlafentzug zu ihrem Befinden befragt. Dabei waren die häufigsten Auffälligkeiten neben Müdigkeit ein verstärktes subjektives Kälteempfinden. Weiterhin fühlten sich einige Probanden gereizt oder hungrig. Sechs der zwanzig Probanden verspürten keine Befindlichkeitsveränderung und fühlten sich „fit“. In Tabelle 10-2 sind die Befindlichkeitsveränderungen beschrieben.

### 4.3 Quantitativ sensorische Testung (QST)

#### 4.3.1 Effekt von Schlafentzug auf QST Parameter des Gesamtkollektivs

Tabelle 10-3 zeigt die Ergebnisse der Rohwerte bzw. re-transformierten Werte nach Logarithmierung unter den Bedingungen HS und SE, getrennt nach Geschlecht sowie über das Gesamtkollektiv. In einem ersten statistischen Ansatz wurden die Effekte von Schlafentzug auf die nicht-nozizeptiven und nozizeptiven QST-Parameter des Gesamtkollektivs in gepaarten t-Tests miteinander verglichen. Tabelle 10-4 zeigt die diesbezüglichen statistischen Ergebnisse. Im Einklang mit vorherigen Studien (Kundermann et al., 2004b; Schuh-Hofer et al., 2015) zeigt sich ein pro-nozizeptiver Effekt (CPT, HPT, MPT,  $p < 0.05$ ) nach einer Nacht Schlafentzug. Die nicht schmerzhaften Parameter haben sich – bezogen auf das Gesamtkollektiv – nicht signifikant durch Schlafentzug verändert. Um die QST-Parameter mit und ohne Schlafentzug graphisch darzustellen, wurden sämtliche Werte z-transformiert (siehe oben). In Abbildung 4-1 sind zunächst die z-Profile von SE und HS aller Probanden unabhängig vom Geschlecht dargestellt.

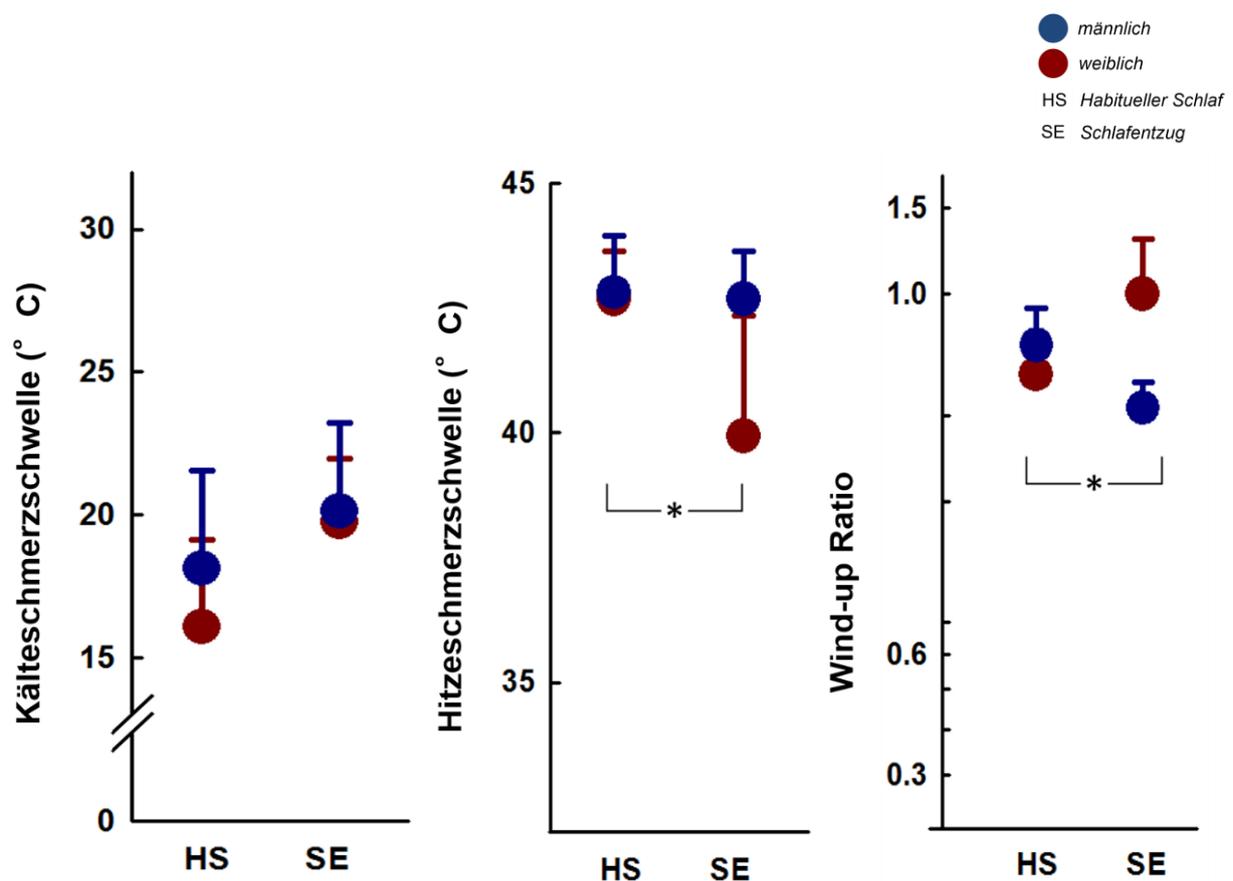


**Abbildung 4-1 Z-Profil aller QST Parameter.**

Die Änderungen der somatosensorischen Perzeption natürlicher Testreize nach Schlafentzug beschränkte sich auf die Steigerung nozizeptiver Reize (CPT, HPT, MPT). Keine signifikante Veränderung von non-nozizeptiver Perzeption nach Schlafentzug \* $p < 0,05$  (Repeated-measures – ANOVA)

### 4.3.2 Geschlechtsspezifische Effekte von Schlafentzug auf Hyperalgesie

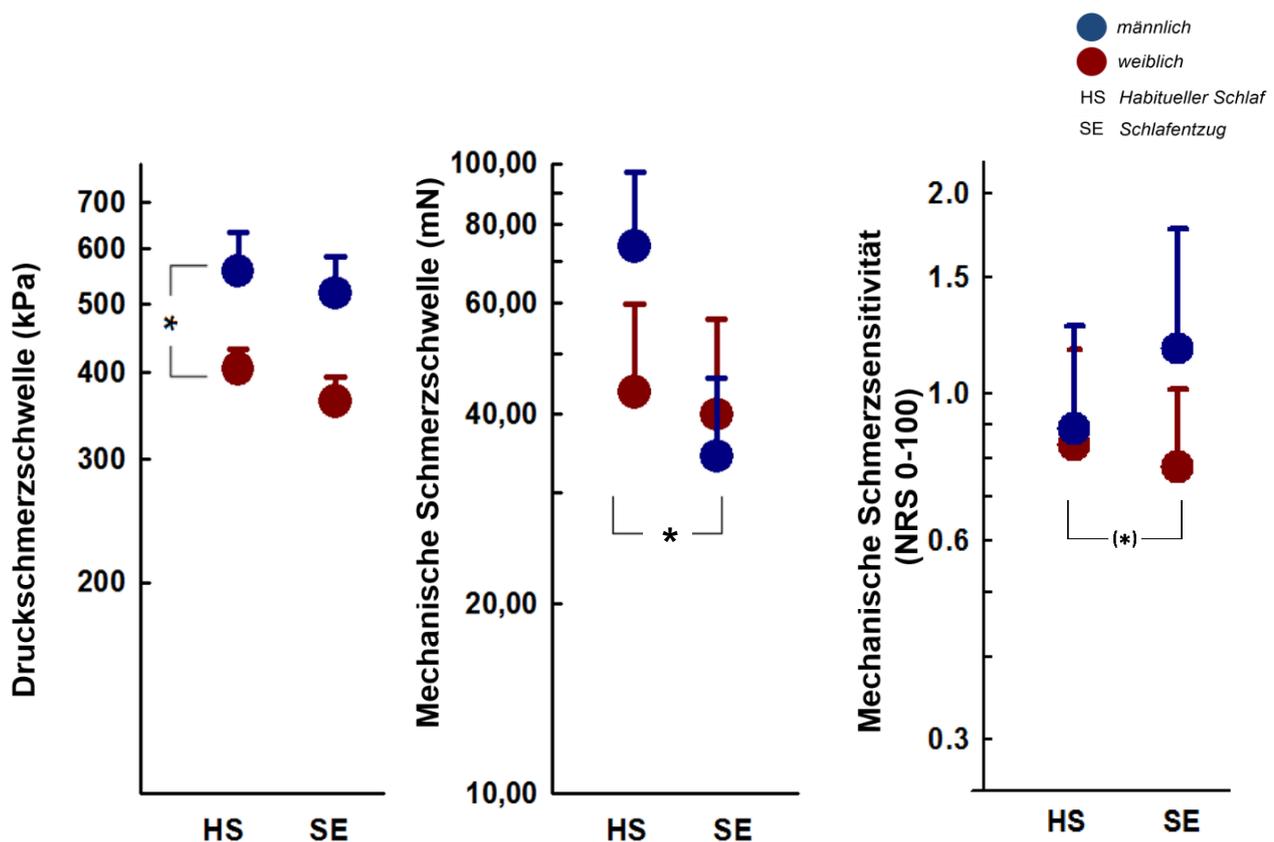
In einer RM-ANOVA wurden Änderungen nozizeptiver Parameter durch Schlafentzug in Abhängigkeit vom Geschlecht untersucht. Die statistischen Ergebnisse sind in Tabelle 10-5 dargestellt. Demnach spielt das Geschlecht eine signifikante Rolle bei Änderungen der Hitzeschmerzempfindlichkeit ( $p=0.036$ ,  $F=5.155$ ) jedoch nicht bei Kälteschmerz ( $p=0.485$ ) (Abbildung 4-2). Wie in Abbildung 4-2 zu sehen, zeigt sich bei Frauen der Effekt von Schlafentzug auf die Hitzeschmerzempfindlichkeit stärker als bei Männern. Bezüglich des Phänomens der zeitlichen Summation von repetitiven Reizen, der Wind Up Ratio, zeigte sich ein knapp signifikanter geschlechtsabhängiger Effekt ( $p=0.045$ ,  $F=4.626$ ). Abbildung 4-2 verdeutlicht, dass bei Frauen nach Schlafentzug eher ein Anstieg der Schmerzsensibilität bezüglich der Summation repetitiver Reize vorliegt, während Männer tendenziell eine Reduktion zeigten.



**Abbildung 4-2 Nozizeptive, thermische Reize und Wind Up.**

In einer RM-ANOVA zeigte sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Effekt in Bezug auf die Hitzeschmerzempfindlichkeit ( $p=0.036$ ,  $F=5.155$ ) und die Wind-Up Ratio ( $p=0.045$ ,  $F=4.626$ ), jedoch nicht auf Kälteschmerz ( $p=0.485$ ) nach SE.

Die RM-ANOVA erbrachte außerdem einen signifikanten Geschlechter-Effekt bezüglich der Schmerzschwellenveränderungen für spitze Nadelreize durch Schlafentzug ( $p=0.033$ ,  $F=5.355$ ). SE-bedingte Änderungen der mechanischen Schmerzsensitivität für Nadelreize, erhoben mittels numerischer Rating Skala (NRS), verpassten knapp das Signifikanzniveau ( $p=0.064$ ,  $F=3.893$ ). Tendenziell zeigt sich jedoch ein gegensätzlicher Effekt von Schlafentzug auf die mechanische Schmerzsensitivität. Während diese bei Frauen zu sinken scheint, zeigt sich bei Männern ein Anstieg der mechanischen Schmerzsensitivität nach Schlafentzug. Die Druckschmerzschwelle zeigte sich in unserem Versuch im Gegensatz zu anderen Studien nicht verändert (Abbildung 4-3). Hingegen zeigte sich in der RM-ANOVA ohne Beachtung des Faktor Schlafes ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf das Druckschmerzempfinden ( $p=0.021$ ,  $F=6.431$ ).



**Abbildung 4-3 Nozizeptive mechanische Reize.**

Die RM-ANOVA (Faktor: Geschlecht) deutet tendenziell auf einen Interaktionseffekt zwischen Geschlecht und Schlafkondition bezüglich der Schmerzschwellenveränderungen für spitze Nadelreize hin ( $p=0.033$ ,  $F=5.355$ ). SE-bedingte Änderungen der mechanischen Schmerzschwelle für Nadelreize, erhoben mittels numerischer Rating Skala (NRS), deuten tendenziell auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied hin ( $p=0.064$ ,  $F=3.893$ ) hin. Während die Interaktion zwischen Geschlecht und Schlafkondition nicht signifikant war ( $p=0.738$ ), zeigte sich – bezogen auf den Faktor Geschlecht – ein signifikanter Unterschied ( $p=0.021$ ,  $F=6.431$ ).

### 4.3.3 Mechanische Schmerzsensitivität

Um den Effekt von Schlafentzug und Geschlecht auf das Reiz-Antwort-Verhalten auf spitze Nadelreize detaillierter zu untersuchen, haben wir eine RM-ANOVA durchgeführt. Während die Ergebnisse bei Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nicht signifikant waren, zeigte sich in den Einzelanalysen für die PinPrick Stärken 8, 32 und 64 mN ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.02$ ) eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Schlafkondition. Die Ergebnisse dieser Tests sind in der unten stehenden Tabelle 10-6 sowie in Abbildung 4-4 illustriert. In Abbildung 4-4 wird die Tendenz eines verstärkten Reiz-Antwort-Verhaltens bei den männlichen Probanden sichtbar, sofern keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen wird. Bei den weiblichen Probanden ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Schlafkonditionen. Tabelle 10-6 gibt eine Übersicht der Ergebnisse für die mechanische Schmerzsensitivität.

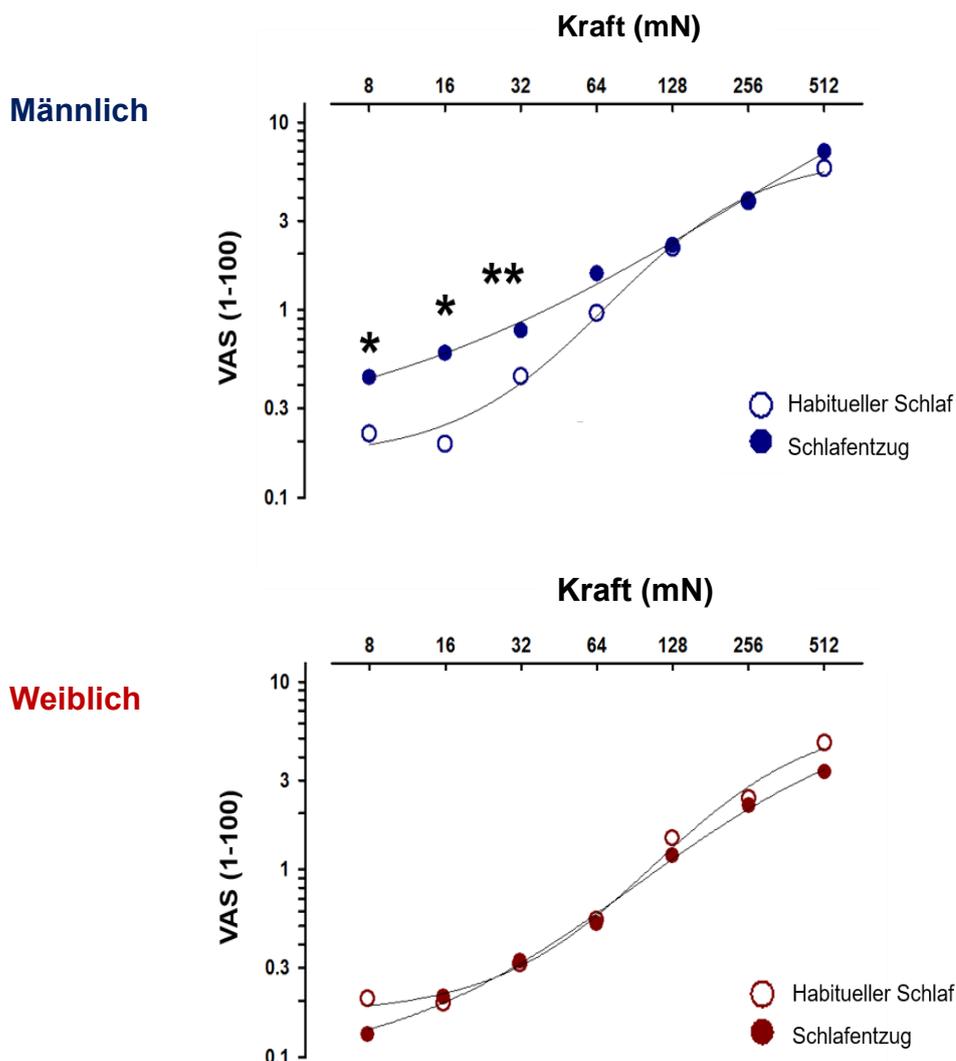
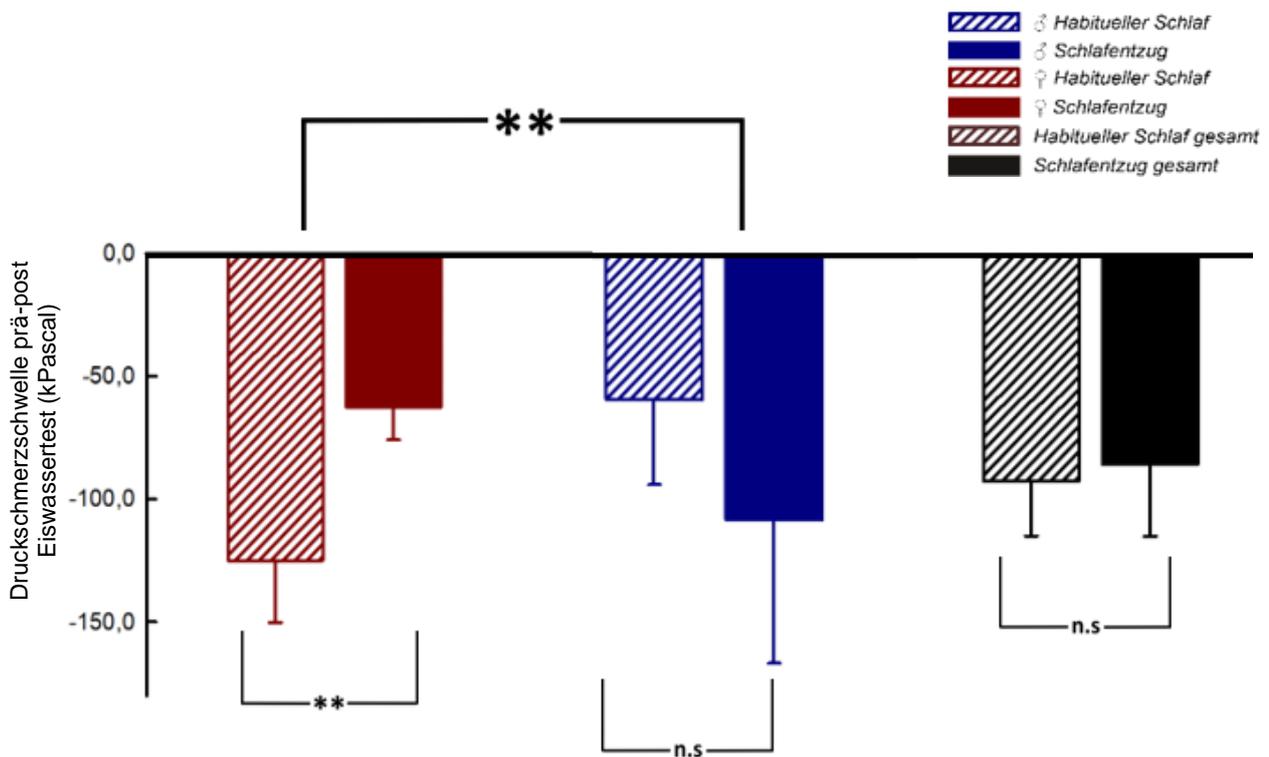


Abbildung 4-4 Einfluss von Schlafentzug auf die MPS bei verschiedenen PinPrick Stärken.  $n = 10$  weiblich,  $n = 10$  männlich, gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  (RM – ANOVA).

#### **4.4 Cold Pressor Test – deszendierendes schmerzmodulierendes System**

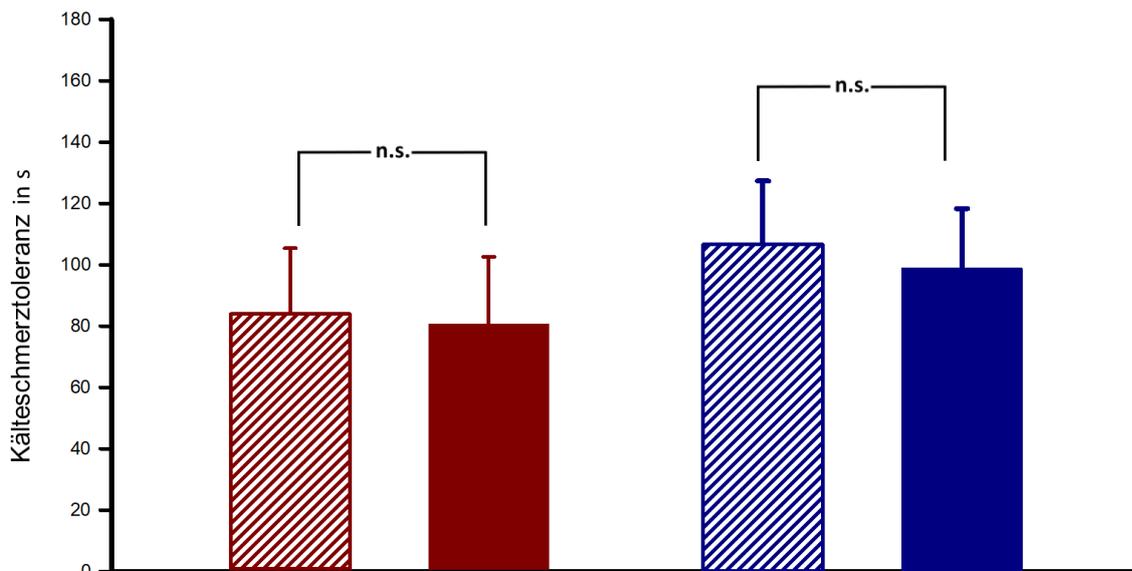
Zur Untersuchung des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems wurde der Cold Pressor Test angewendet. Vor und nach Eintauchen der dominanten Hand in Eiswasser wurden die Druckschmerzschwellen an der kontralateralen Hand mittels Druckalgometer ermittelt. Die RM-ANOVA (Interaktion Schlaf \* Geschlecht) spricht für einen signifikanten Geschlechter-Effekt ( $p=0.013$ ,  $F=7.533$ ).

Gemittelt über alle Probanden zeigt sich, dass die Druckschmerzschwelle nach Eintauchen in das Eiswasser höher ist als vor Eiswassereexposition – ein Zeichen für eine gelungene Schmerzinhibition. Dies wird dadurch deutlich, dass das Subtraktionsergebnis von PPT prä (also vor dem Eintauchen in Eiswasser) und post (nach Eiswasser) negativ ist. Bei Frauen ist dieser schmerzinhibierende Effekt nach Schlafentzug signifikant erniedrigt ( $p=0.02$ ), während Männer tendenziell sogar eher eine bessere endogene Schmerzabwehr zeigen ( $p=0.09$ ) (Tabelle 10-5 und Abbildung 4-5). Eine Darstellung der Rohdaten ist im Anhang Tabelle 10-11 tabellarisch dargestellt. Während des Eiswassertests kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der Kälteschmerztoleranz (Abbildung 4-6). Diese ergibt sich durch die individuelle Zeitspanne zwischen dem Eintauchen der Hand in das Eiswasser und dem Herausziehen der Hand am Schmerzmaximum. Sollte der Proband auch nach 180s nicht sein Schmerzmaximum erreicht haben, wurde die Hand dennoch aus dem Eiswasser genommen.



**Abbildung 4-5 Geschlechtsspezifischer Effekt von Schlafentzug auf den Cold Pressor Test.**

n=10 weiblich, n= 10 männlich. Die weibliche Fähigkeit, Schmerz zu inhibieren war nach Schlafentzug signifikant reduziert, während wir bei Männern tendenziell, jedoch nicht signifikant, einen gegenteiligen Effekt beobachteten. Demnach konnten wir in der gesamten Studienpopulation keinen signifikanten Unterschied feststellen. Die Klammern unterhalb der Balken beziehen sich auf gepaarte t-Tests, während die Klammer oberhalb der Balken den signifikanten Unterschied der Interaktion Schlaf \* Geschlecht in der RM-ANOVA beschreibt, \*\*p <0,01, Mittelwert ± SEM.



**Abbildung 4-6 Kälteschmerztoleranz im Rahmen des Eiswassertestes**

n=10 weiblich, n= 10 männlich. Gemessen wurde die Zeit in Sekunden, in der der Proband es geschafft hat, die Hand in Eiswasser zu halten. Nach spätestens 180s wurde der Test aus gesundheitlichen Gründen beendet. Es wurden weder geschlechtsspezifische, noch Unterschiede vor und nach Schlafentzug beobachtet. (gepaarter t-Test: weiblich: p=0,59, männlich: p=0,47), Mittelwert ± SEM.

#### 4.5.1 STAI-S – State Angst Inventar - S

Zur Erfassung der aktuellen Angst nach habituellem Schlaf und nach Schlafentzug wurde bei allen Probanden (n=10 weiblich, n=10 männlich) das State Angst Inventar verwendet (STAI-S). Schlafentzug erhöht signifikant das subjektive Empfinden von Angst im aktuellen Moment ( $p^* < 0.05$ , RM-ANOVA:  $p = 0.018$  ( $F = 23,98$ )). Es fanden sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede und auch keine Interaktion zwischen 'Schlaf' und 'Geschlecht'; siehe Abbildung 4-7 und Tabelle 10-5).

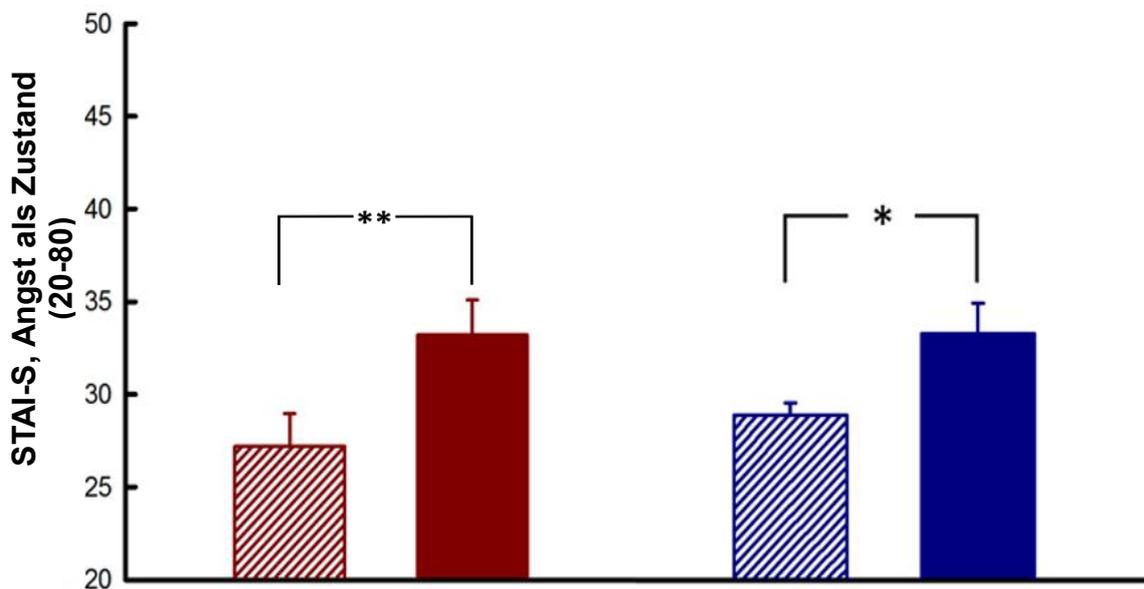


Abbildung 4-7 State Angst Inventar (STAI-S)

n=10 weiblich, n= 10 männlich, Schlafentzug erhöht signifikant das subjektive Empfinden von Angst im aktuellen Moment,  $p^* < 0,05$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, RM-ANOVA:  $p = 0.018$  ( $F = 23,984$ ), weiblich:  $p^{**} < 0,01$ ; männlich:  $p^* > 0.05$ ..

#### 4.5.2 PANAS - Positive and Negative Affect Schedule

Die geschlechtsspezifischen Effekte von Schlafentzug auf die positive und negative Affektivität wurden mittels des PANAS Testes (Positive and Negative Affect Schedule) ermittelt. Schlafentzug reduziert sowohl bei Frauen als auch bei Männern signifikant die positive Affektivität (\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ) (Abbildung 4-8 und Tabelle 10-5). Negative affektive Parameter blieben von Schlafentzug bei beiden Geschlechtern unbeeinflusst.

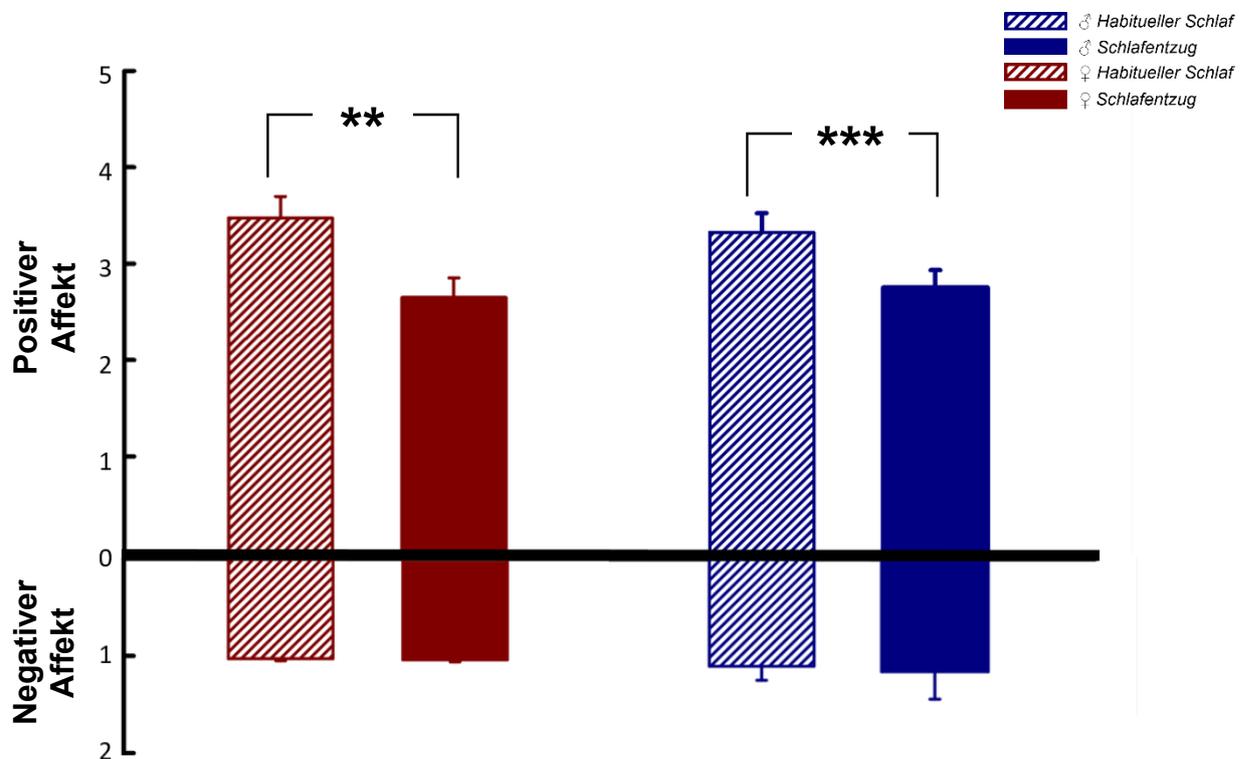
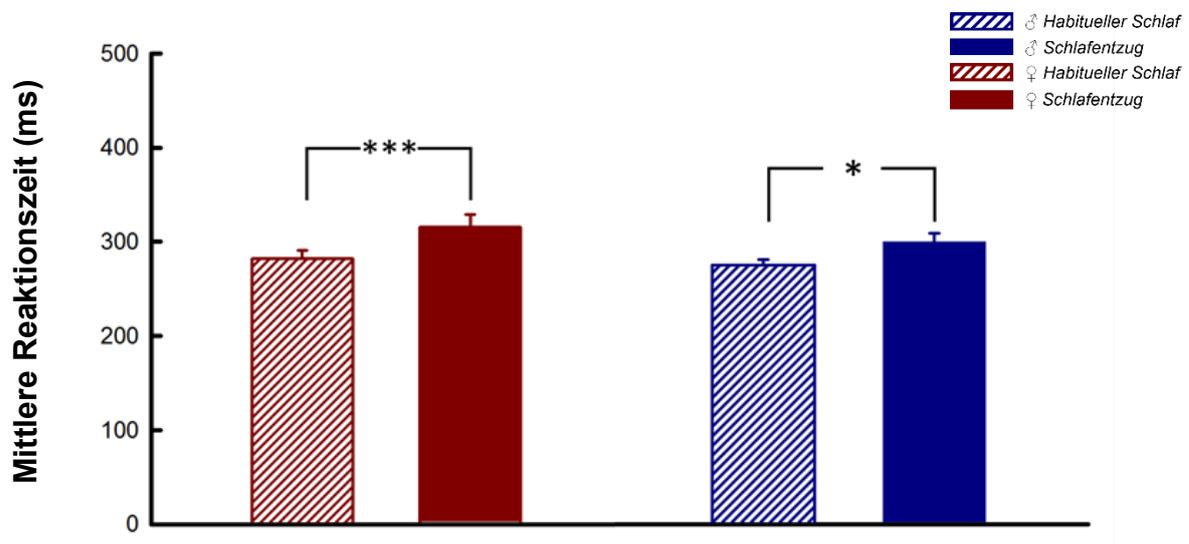


Abbildung 4-8 PANAS Test.

$n=10$  weiblich,  $n= 10$  männlich; Während negative affektive Parameter von Schlafentzug unbeeinflusst blieben (gepaarter t-Test negativer Affekt: weiblich:  $p=0.34$  , männlich:  $p=0.64$ ), zeigte sich eine signifikante Veränderung des positiven Affekts bei beiden Geschlechtern nach Schlafentzug (gepaarter t-Test positive Affekte: weiblich:  $p=0.004$ ; männlich:  $p=0.001$ ). In der RM-ANOVA zeigte sich kein signifikanter geschlechterabhängiger Effekt auf positive Affekte.

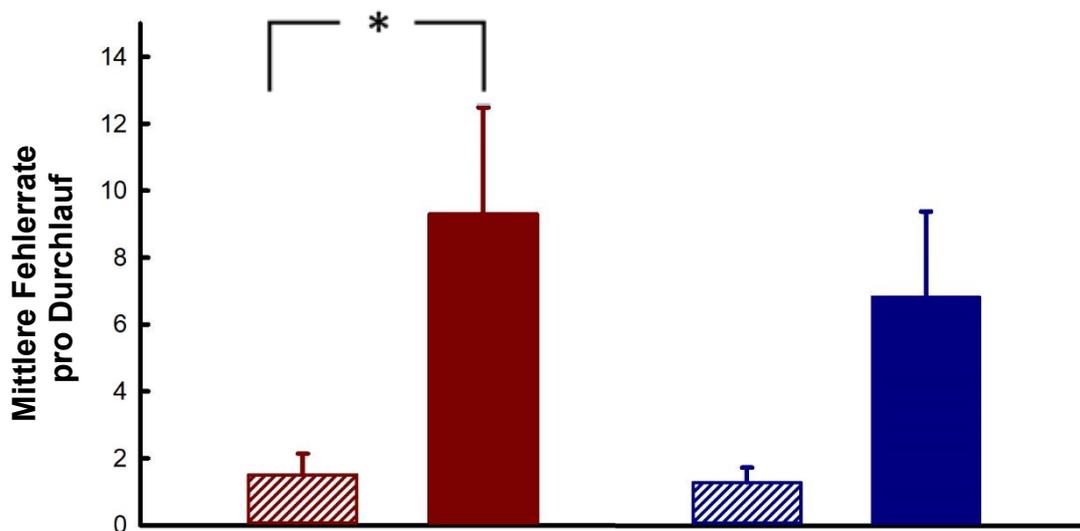
### 4.5.3 PVT

Nach Schlafentzug war die mittlere Reaktionszeit während der psychomotorischen Vigilanz-Testung bei beiden Gruppen (n= 10 weiblich, n= 10 männlich) signifikant erhöht (\*\* $p < 0.001$ ; \*  $p < 0.05$ ). Berechnet wurde der Mittelwert  $\pm$  SD aus den Rohwerten und wurde dann mittels gepaartem t-Test verglichen (Abbildung 4-9). Latenzen  $>500\text{ms}$  wurden als Fehler berechnet (Abbildung 4-10). Während bei Frauen die mittlere Fehlerrate signifikant erhöht war ( $p=0.016$ ), war die Fehlerrate bei Männern nicht signifikant erhöht ( $p=0.07$ , gepaarter t-Test, Mittelwert  $\pm$  SD).



**Abbildung 4-9 PVT Test.**

Nach Schlafentzug war die mittlere Reaktionszeit während des PVT bei beiden Gruppen (n= 10 weiblich, n=10 männlich) signifikant erhöht, \*\*\*  $p < ,001$ ; \*  $p < 0,05$ . gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM.

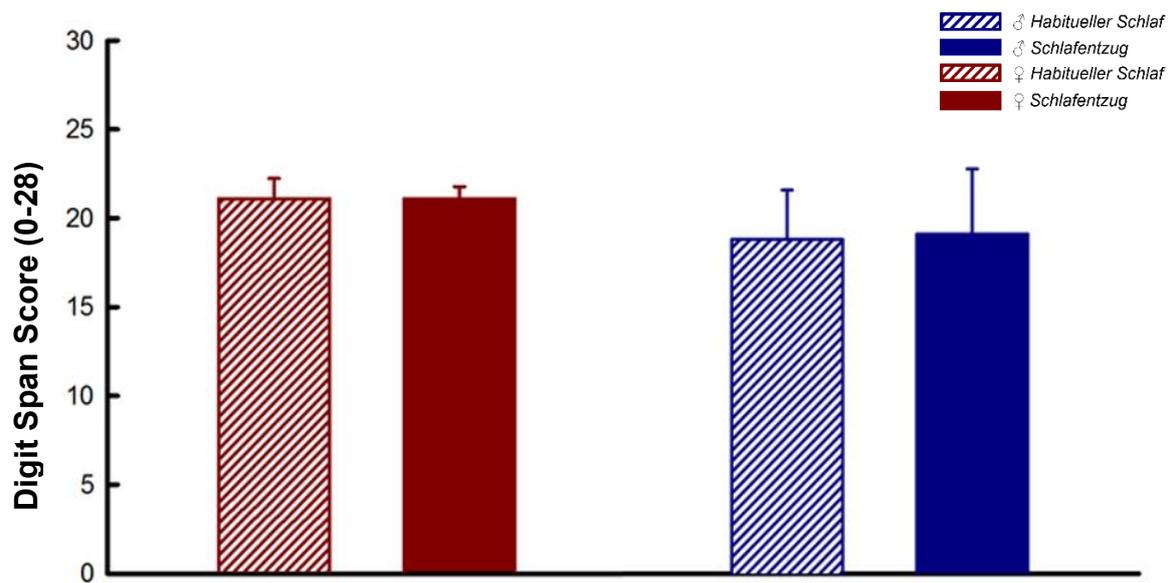


**Abbildung 4-10 Effekt von Schlafentzug auf die Fehlerrate.**

Latenzen  $>500\text{ms}$  wurden als Fehler berechnet. Bei Frauen war die mittlere Fehlerrate signifikant erhöht, während die Fehlerrate bei Männern nicht signifikant erhöht war, \*  $p < 0,05$ . gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM

#### 4.5.4 Digit Span

Zur Testung des Arbeitsgedächtnisses setzten wir den Digit Span Test ein. Durch Schlafentzug wurde das Testergebnis bei beiden Gruppen (n= 10 weiblich, n= 10 männlich) nicht beeinflusst ( $p=1$ ,  $p=0.84$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM). Abbildung 4-11 zeigt eine graphische Darstellung der geschlechtsspezifischen Effekte von Schlafentzug auf das Arbeitsgedächtnis.



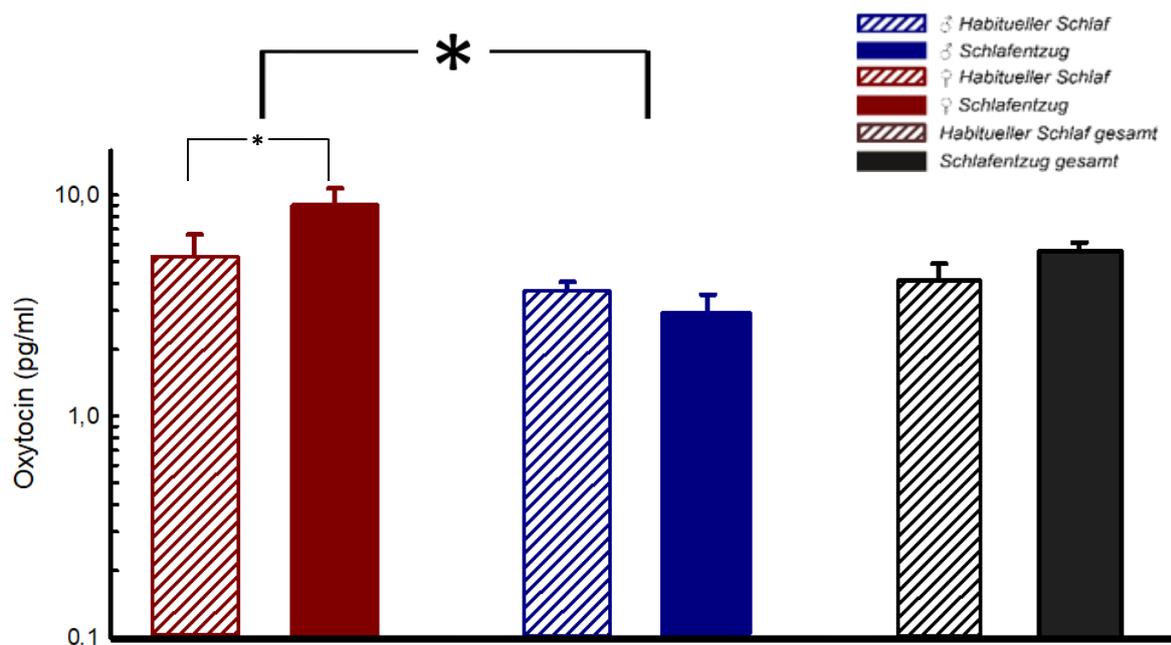
**Abbildung 4-11 Effekt von Schlafentzug auf das Arbeitsgedächtnis.**

n=10 weiblich, n= 10 männlich, Nach Schlafentzug zeigte sich keine Veränderung des Arbeitsgedächtnisses. weiblich:  $p=1$ , männlich:  $p=0.84$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM.

## 4.6 Hormonelle Parameter

### 4.6.1 Oxytocin

Mittels der RM-ANOVA konnten wir einen signifikanten Haupteffekt von Oxytocin gegenüber dem Geschlecht an sich ( $p=0.002$ ) und der Interaktion zwischen Geschlecht und Schlaf ( $p=0.026$ ) zeigen. Der Effekt von Schlafentzug als Hauptfaktor befand sich in der RM-ANOVA nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus ( $p=0.057$ ). Nach Geschlecht getrennte Analysen zum Effekt von Schlafentzug auf die Oxytocin-Konzentration zeigten einen signifikanten Anstieg der Oxytocin-Konzentration bei Frauen ( $58.9 \pm 40.5\%$ ,  $p=0.02$ ), während die Oxytocin-Werte bei Männern nach Schlafentzug unverändert blieben ( $8.7 \pm 16.6\%$ , Abfall;  $p=0.34$ ). Abbildung 4-12 und Tabelle 10-5 zeigen die Ergebnisse der RM-ANOVA graphisch und in Zahlen.



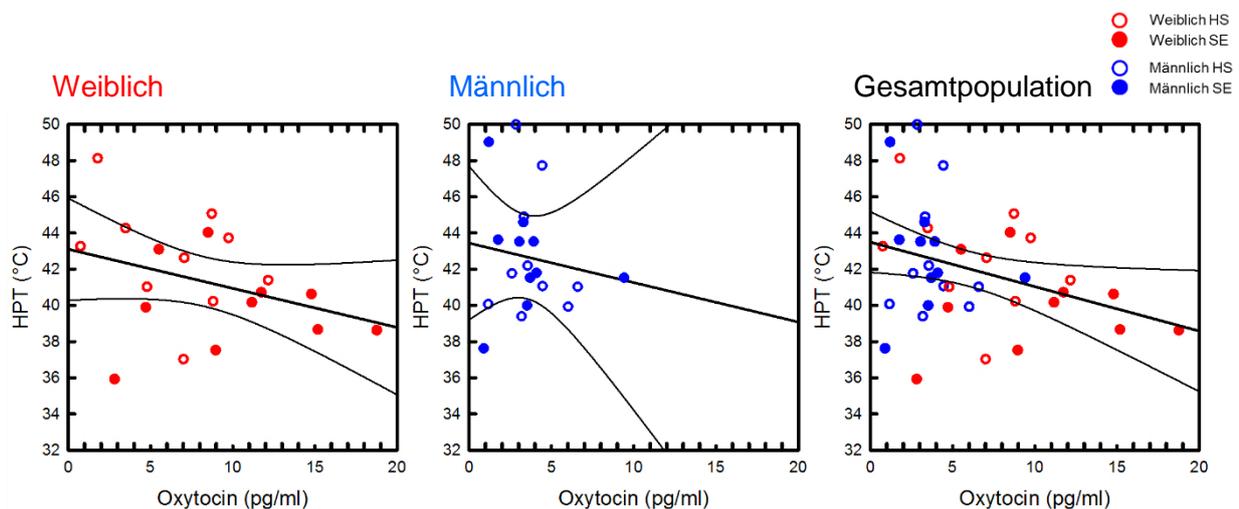
**Abbildung 4-12 Effekt von Schlafentzug auf die Oxytocin-Konzentration im Plasma**

Wir konnten einen signifikanten Effekt von Schlafentzug auf die Oxytocin-Konzentration bei Frauen, jedoch nicht bei Männern zeigen. Die kleine Klammer bezieht sich auf das Ergebnis des gepaarten t-Tests, die große Klammer bezieht sich auf die RM-ANOVA mit dem Faktor Geschlecht \* Schlaf. \* $p < 0.05$ , Mittelwert  $\pm$  SEM.

## 4.6.2 Korrelationsanalysen und hierarchische Regressionsanalysen

### 4.6.2.1 Korrelation von Oxytocin-Konzentration und Hitzeschmerzschnellen

Auf Basis der gemischt-geschlechtlichen Studienpopulation konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der Oxytocin-Konzentration im Plasma und den Hitzeschmerzschnellen feststellen. Eine höhere Oxytocin-Konzentration korreliert mit einer stärkeren Hitzeschmerzempfindlichkeit ( $r=-0.333$ ;  $r^2=0.111$ ,  $p=0.036$ , Abbildung 4-13, Tabelle 10-7). Trennt man die Studienpopulation nach Geschlecht, so zeigten sich in den bivariaten Analysen keine signifikanten Korrelationen mehr (weiblich:  $p=0.143$ ; männlich:  $p=0.547$ ; siehe Abbildung 4-13 und Tabelle 10-7). Für alle übrigen Schmerzschwellen (CPT, MPT, PPT) zeigte sich keine signifikante Korrelation mit Oxytocin. Für die abhängige Variable 'HPT' wurde die obige Korrelationsanalyse durch eine hierarchische Regressionsanalyse ergänzt, um den schrittweisen Einfluss von Geschlecht und Schlafkondition besser einzuordnen. Unabhängige Variable war 'Oxytocin'. Dem Modell wurden schrittweise die Variablen 'Geschlecht' und 'Schlafkondition' hinzugefügt. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Hitzeschmerzschwelle sind in Tabelle 10-9 dargestellt. Fügt man dem Modell die Variable „Geschlecht“ hinzu, werden lediglich 0.3% an weiterer Varianz aufgeklärt. Durch Hinzufügen der Variable „Schlaf“ kommt es zu einem 3.1%-igen Anstieg der erwarteten Varianz.

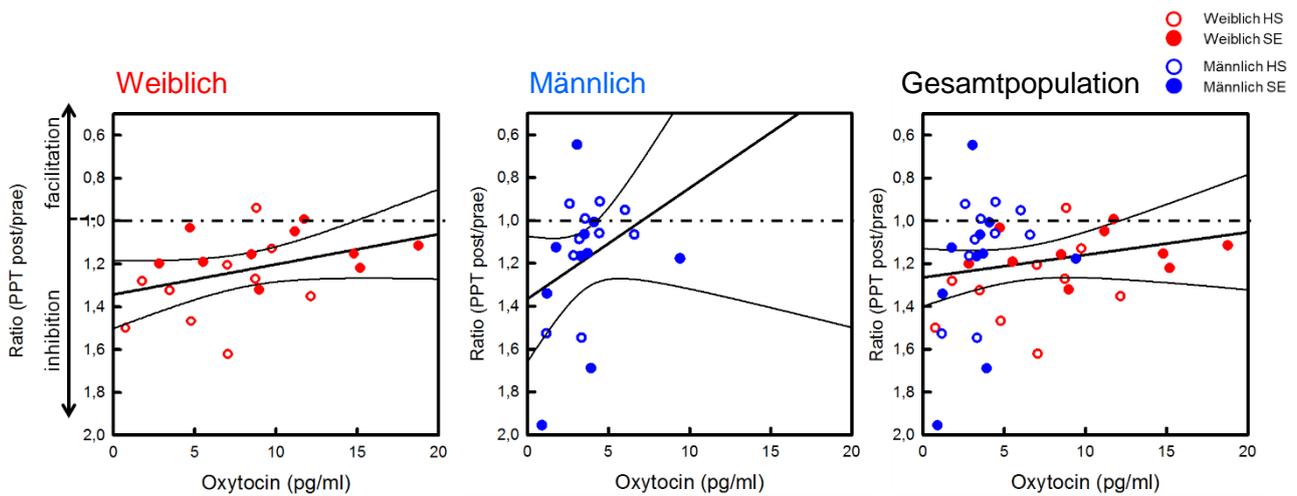


**Abbildung 4-13 Korrelation zwischen Oxytocin und der Hitzeschmerzschwelle**

Die Assoziation zwischen der Hitzeschmerzschwelle und der Oxytocin-Konzentration war nur auf Basis der Gesamtpopulation signifikant ( $p=0.036$ ). Die Variablen „Geschlecht“ und „Schlaf“ führten nicht zu einem signifikanten Zuwachs der prädiktiven Power.

#### 4.6.2.2 Korrelation von Oxytocin und der deszendierenden Schmerzhinhibition

Auf Basis der gemischt-geschlechtlichen Studienpopulation konnte keine Korrelation zwischen Oxytocin und der deszendierenden Schmerzhinhibition gezeigt werden ( $p=0.251$ , Abbildung 4-14, Tabelle 10-7). Bei Frauen konnten wir lediglich eine (insignifikante) Tendenz bezüglich der Korrelation zwischen höheren Oxytocin-Werten und reduzierter Schmerzhinhibition feststellen ( $r= 0.386$ ,  $p=0.093$ ; Abbildung 4-14;Tabelle 10-7).

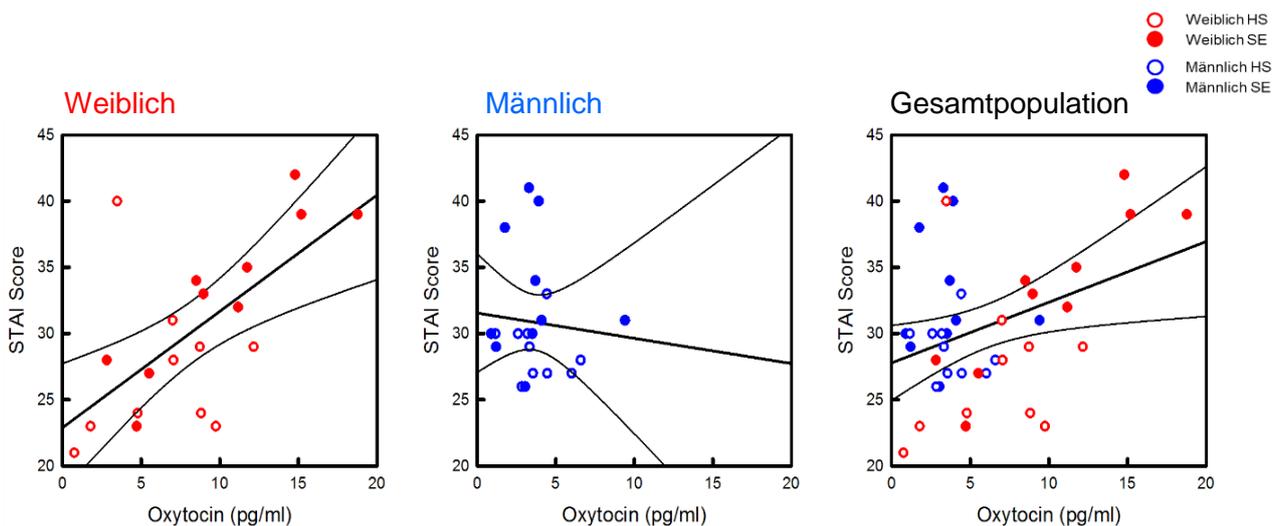


**Abbildung 4-14 Korrelation zwischen Oxytocin und der deszendierenden Schmerzhinhibition**

Getrennt nach Geschlecht zeigen Plasma-Oxytocin-Konzentrationen von Frauen ( $p=0.093$ ), jedoch nicht von Männern, eine Tendenz zur Korrelation zwischen höheren Oxytocinwerten und reduzierter Schmerzhinhibition. Konzentrationen unterhalb der gestrichelten Linie symbolisieren Schmerzhinhibition, während Werte oberhalb der Linie Schmerzfazilitation nach dem Eiswassertest darstellen.

#### 4.6.2.3 Korrelation zwischen Oxytocin-Werten und dem STAI Test

In der Gesamtpopulation korreliert das Ängstlichkeitslevel signifikant mit der Oxytocin-Konzentration ( $r=0.363$ ;  $r^2= 0.132$ ;  $p=0.021$ ; Tabelle 10-7). Trennt man die Studiengruppe nach dem Geschlecht, konnten wir bei den Frauen eine starke Korrelation feststellen ( $r=0.650$ ;  $p=0.002$ ), nicht jedoch bei den Männern ( $r=0.087$ ;  $p=0.717$ ). Auch für die abhängige Variable STAI wurde die obige Korrelationsanalyse durch hierarchische Regressionsanalysen ergänzt. In einem hierarchischen Regressionsmodell zeigte sich, dass Oxytocin 13.2% der Variabilität der STAI-Werte in der Gesamtpopulation erklärt. Durch Hinzunahme der Variable „Geschlecht“ ( $r^2=0.229$ ;  $p=0.008$ ) wurde die prädiktive Power um weitere 9.7% und durch Hinzunahme der Variablen „Schlaf“ ( $r^2=0.371$ ;  $p=0.001$ ) um weitere 14.2% weiter verstärkt (siehe Abbildung 4-15; Tabelle 10-9).

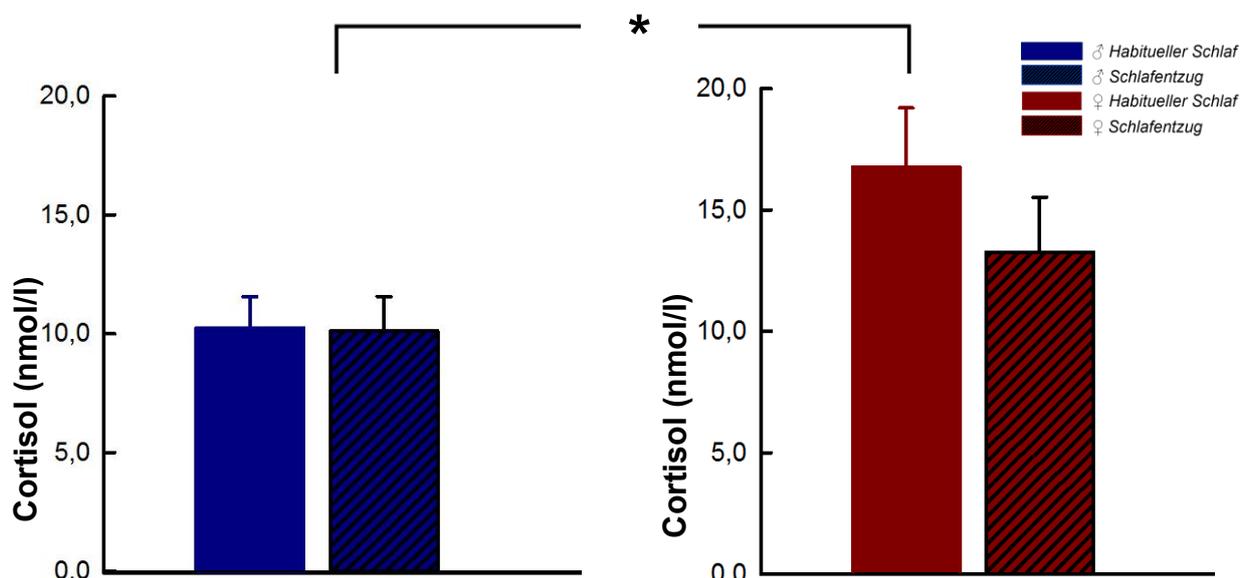


**Abbildung 4-15 Korrelation zwischen Oxytocin und STAI**

Nur das Ängstlichkeitslevel von Frauen korreliert mit einer erhöhten Oxytocin-Konzentration ( $p= 0.002$ ). Bei Männern scheint der anxiogene Effekt von Schlafentzug nicht mit der Oxytocin-Konzentration zu korrelieren ( $p=0.717$ ). In der Gesamtpopulation sind die Ergebnisse weiterhin signifikant ( $p=0.021$ ).

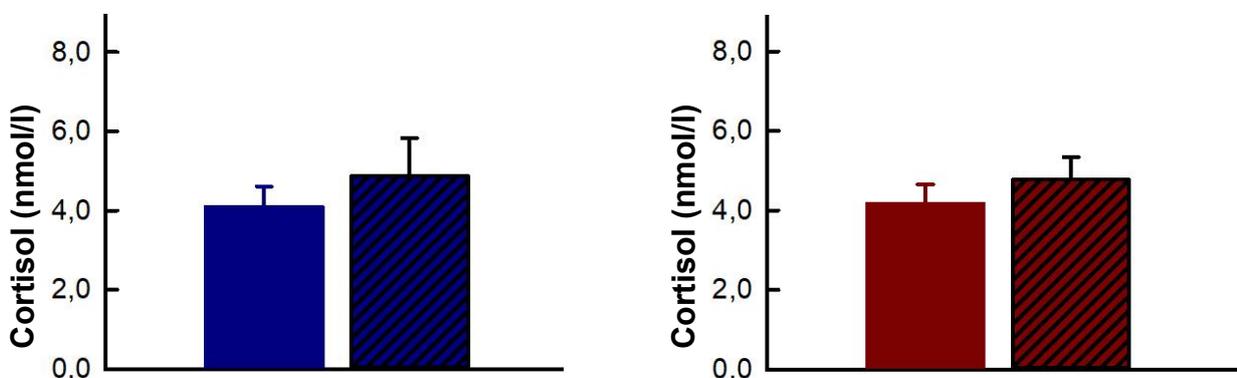
### 4.6.3 Cortisol

Eine geschlechtsspezifische Auswertung des morgendlichen Stresshormons Cortisol mit und ohne Schlafentzug ergab die in Abbildung 4-16 dargestellten Ergebnisse. Sowohl Männer, als auch Frauen zeigten keine signifikanten Veränderungen des morgendlichen Cortisol-Werts (m:  $p=0.95$ , w:  $p=0.15$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM). Unabhängig von Schlaf konnten wir einen signifikanten Geschlechtsunterschied in Bezug auf die Höhe des Cortisol-Wertes finden. Frauen hatten ein signifikant höheren morgendlichen Cortisol-Wert (RM-ANOVA,  $p=0.048$ ,  $F=4.81$ ,  $df=1$ , siehe Tabelle 10-5). Ebenfalls wurde der Cortisol-Wert am Mittag gemessen, welcher keine geschlechtsspezifische Veränderung nach Schlafentzug aufwies (Abbildung 4-17, m:  $p=0.46$ , w:  $p=0.36$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM).



**Abbildung 4-16 Effekt von Schlafentzug auf Cortisol (morgens)**

$n=10$  weiblich,  $n=10$  männlich, keine signifikanten Veränderungen von Cortisol bei Schlafentzug; Jedoch zeigten Frauen eine signifikant höhere Cortisol-Konzentration als Männer, gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, \*  $p < 0,05$ , männlich:  $p=0.95$ ,  $df=9$  weiblich:  $p=0.15$ ,  $df=9$ .



**Abbildung 4-17 Effekt von Schlafentzug auf Cortisol (mittags).**

$n=10$  weiblich,  $n=10$  männlich, keine signifikanten Veränderungen von Cortisol bei Schlafentzug gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, männlich:  $p=0.461$ ,  $df=9$ , weiblich:  $p=0.359$ ,  $df=9$

#### 4.6.4 Testosteron

Die Auswertung des Testosteron-Werts vor und nach Schlafentzug wurde ebenfalls geschlechtsspezifisch vorgenommen. Der morgendliche Testosteron-Wert war bei beiden Geschlechtern signifikant erniedrigt (m:  $p=0.0003$ , w:  $p=0.005$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, siehe Abbildung 4-18). Der Physiologie entsprechend waren die Testosteron-Werte bei den Probandinnen allgemein deutlich niedriger.

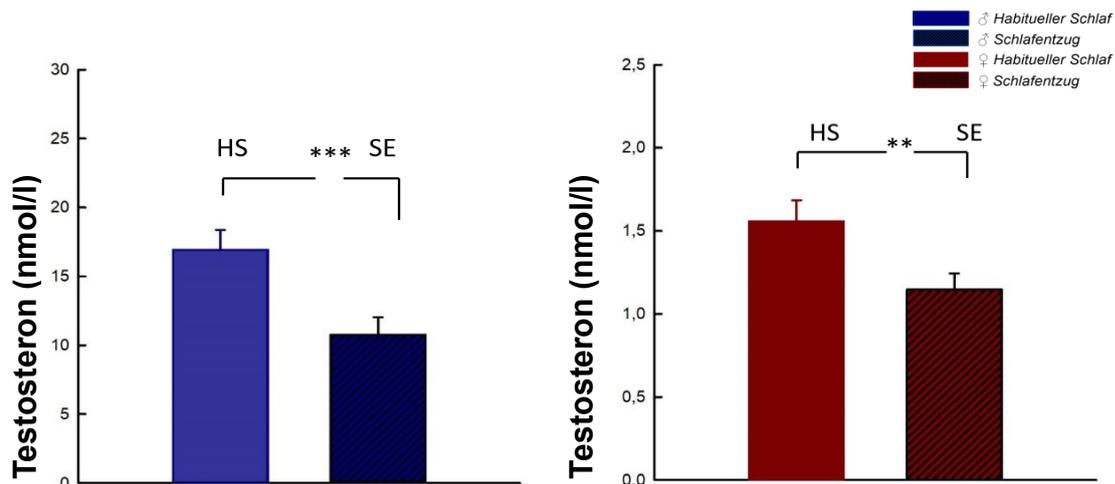


Abbildung 4-18 Einfluss von Schlafentzug auf Testosteron (morgens)

$n=10$  männlich,  $n=10$  weiblich, gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$ , männlich,  $p=0.0003$ ,  $df=9$ ,  $t=5.54$ , weiblich:  $p=0.005$ ,  $df=9$ ,  $t=3.7$

#### 4.6.5 Östradiol

Die Auswertung des Östradiol-Wertes vor und nach Schlafentzug ergab bei Männern keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.9$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM, Abbildung 4-19). Bei zwei Frauen lag der Östradiol-Wert unterhalb der Nachweisgrenze. Dies ist durch die Zyklusphase, in der wir die Frauen untersucht haben zu erklären. Bei Frauen zeigte sich ein tendenzieller, nicht signifikanter Abfall ( $p=0.07$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM).

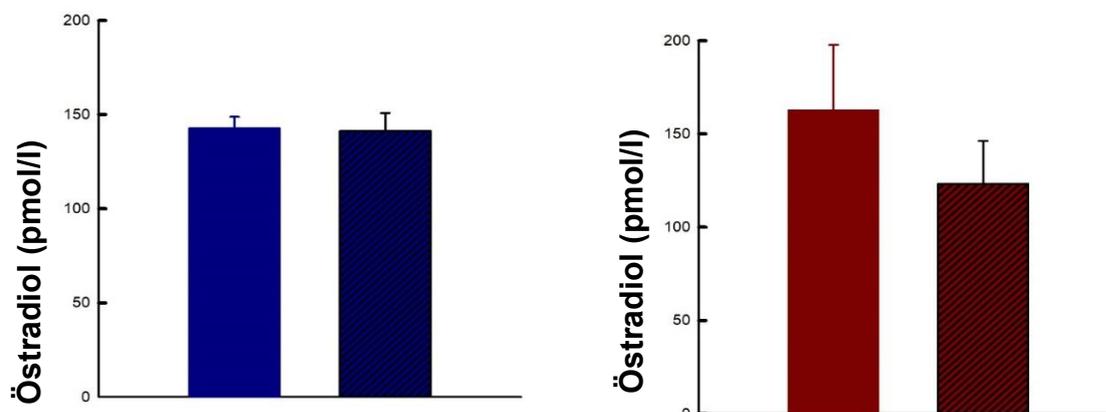


Abbildung 4-19 Einfluss von Schlafentzug auf Östradiol (morgens).

männlich  $n=10$ , weiblich  $n=8$ , gepaarter t-test, Mittelwert  $\pm$  SEM,  $*p < 0,05$ , männlich:  $p=0.873$ ,  $t=0.164$ ,  $df=9$ , weiblich:  $p=0.065$ ,  $t=2.179$ ,  $df=7$

## 5 DISKUSSION

Eine Nacht Schlafentzug führt zur generalisierten Hyperalgesie, jedoch nicht zu Spontanschmerz. Bei Frauen zeigt sich ein stärkerer Anstieg der Sensibilität von thermischen Schmerzreizen. Bei Männern fanden sich tendenziell Hinweise auf eine erniedrigte mechanische Schmerzschwelle und erhöhte mechanische Schmerzsensitivität nach SE, die einer Korrektur für multiples Testen jedoch nicht standhalten konnte. Weiterhin führt Schlafentzug zu Stimmungsveränderungen im Sinne einer erhöhten Ängstlichkeit und zu einer verminderten Vigilanz. Das Neuropeptid Oxytocin ist nach Schlafentzug geschlechtsabhängig erhöht und korreliert beim weiblichen Geschlecht mit der schlafentzugsbedingten Ängstlichkeit. Unabhängig vom Geschlecht korreliert Oxytocin mit der Hitzeschmerzempfindlichkeit.

### 5.1 Quantitative sensorische Testung

Im Einklang mit vorangegangenen Studien war die Wahrnehmungsschwelle für nicht-nozizeptive Reize nach einer Nacht Schlafentzug nicht signifikant erhöht (Kundermann et al., 2004b; Schuh-Hofer et al., 2013). Im gemischt-geschlechtlichen Kollektiv zeigte der SE bei CPT, HPT und MPT einen signifikanten Effekt, während wir in unserem kleinen Kollektiv keinen Effekt von SE auf die PPT nachweisen konnten. Bei Berücksichtigung des Geschlechts fand sich ein geschlechtsspezifischer Effekt von SE auf Hitzeschmerz, mechanische Schmerzreize und die Wind-up-Ratio.

#### 5.1.1 **Effekt von totalem Schlafentzug auf thermische Reize**

Weibliche Probanden mit Schlafentzug zeigen in unserer Studie einen stärkeren Anstieg der Hitzeschmerzempfindlichkeit als Männer. Bisher gibt es zu diesem Thema noch keine humanexperimentellen Studien. Jedoch gibt es tierexperimentelle Studien, die unsere Beobachtung einer geschlechtsabhängig verstärkten Hitzeschmerzempfindlichkeit stützen. Araujo et al. untersuchten 2011 geschlechtsspezifische Effekte von gestörtem Schlaf auf das Verhalten von Mäusen gegenüber Hitzeschmerz. In einem 'Hot Plate Test', in dem die Reaktion des Versuchstiers auf schmerzhafte Hitzereize untersucht wird, konnte gezeigt werden, dass weibliche Mäuse nach Schlafentzug die Pfote signifikant schneller von der heißen Platte wegzogen. Bei männlichen Mäusen zeigte sich hier hingegen kein Unterschied zwischen Schlafentzug und physiologischem Schlaf.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten wird das Phänomen der Hitzehyperalgesie derzeit vor allem im Kontext mit 'peripherer Sensibilisierung' diskutiert (Jurgens et al., 2014; Treede et al., 1992). In Zusammenhang mit Schlafentzug könnte die erhöhte Sensibilität gegenüber noxischen Hitzereizen jedoch gegebenenfalls auch zentral-nervöser Natur sein. Hierfür sprechen zumindest die Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie von Wodarski et al. (2015). Schlafdeprivierte Ratten mit einer Hypersensibilität gegenüber noxischen Hitzereizen profitierten in dieser Studie von der Gabe von Amitriptylin. Dieses schmerzmodulierende und antidepressive Medikament entfaltet seine Wirkung auf zentral-nervöser Ebene. Indirekt spricht dieses Ergebnis also dafür, dass die schlafentzugsbedingte Hitzehyperalgesie auf zentrale Sensibilisierungsphänomene zurückzuführen sein könnte. Weshalb jedoch vornehmlich Frauen eine Hitzehyperalgesie nach Schlafentzug entwickeln, bleibt bisher offen. Da unsere Studie sich auf eine kleine Probandenzahl stützt (n=20) bleibt zunächst abzuwarten, ob sich unsere Ergebnisse in größeren Probandenkollektiven bestätigen lassen.

Gemäß unseren Ergebnissen zeigten beide Geschlechter einen ähnlichen Anstieg der Kälteschmerzschwelle (CPT) nach einer Nacht Schlafentzug. Bisherige Untersuchungen zum Effekt von Schlafentzug auf Kälteschmerzschwellen fehlen. Jedoch berichteten Larson und Carter (2016) in einer Untersuchung zur kardiovaskulären Reaktivität auf Eiswasser von einem geschlechtsunabhängigen Effekt von Schlafentzug auf die subjektiv empfundene Kälteschmerzintensität während Eiswasser-Exposition, gemessen mittels einer Rating-Skala. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Studien verbietet sich hier, da die beiden Zielparameter 'Kälteschmerzschwelle' und 'subjektive Empfindung von Kälteschmerz anhand einer Visuell-Analog-Skala' nicht vergleichbar sind. Leider haben die Autoren ihr Versuchsprotokoll nicht auf die Untersuchung der deszendierenden Schmerzmodulation ausgeweitet. Deshalb ist es nicht möglich, ihre Ergebnisse in Bezug auf die endogene Schmerzkontrolle zu diskutieren.

### **5.1.2 Effekt von totalem Schlafentzug auf mechanische Reize**

Betrachtet man den Effekt von Schlafentzug auf mechanische, nozizeptive Reize genauer, stellt man zunächst fest, dass es sehr wenige Studien gibt, die sich mit der kompletten Bandbreite mechanischer Reize beschäftigen. Ein Großteil der Studien haben die mechanisch erzeugte Hyperalgesie ausschließlich mittels PPT (Druckalgometer) gemessen.

Bezogen auf den Druckschmerz stehen die hier vorgelegten Studienergebnisse – sofern ausschließlich der Faktor 'Geschlecht' berücksichtigt wird – im Einklang mit vorangegangenen Ergebnissen. In der Literatur sind signifikante, geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die Wahrnehmung von Druckschmerz beschrieben (Castro-Sanchez et al., 2012; De Rui et al., 2015; Ellermeier and Westphal, 1995; Kowalczyk et al., 2010; Kroner-Herwig et al., 2012; Rolke et al., 2006), wobei die Schmerzempfindlichkeit von Frauen auf Druckschmerz deutlich stärker ist als diejenige von Männern. In meinem Probandenkollektiv konnte ich jedoch im Vergleich zur Vorstudie (Schuh-Hofer et al., 2013) keinen signifikanten Effekt von Schlafentzug auf die Druckschmerzschwelle nachweisen. Tatsächlich sind die bisherigen Ergebnisse zum Effekt von Schlafentzug auf Druckschmerz sehr widersprüchlich. Einige Untersuchungen berichten über eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit von Probanden (Kundermann et al., 2004b; Onen et al., 2001) und Patienten (Moldofsky et al., 1975) nach Schlafentzug. Kundermann et al. untersuchten ebenfalls insgesamt 20 gesunde Männer (n=11) und Frauen (n=9), welche jedoch jeweils randomisiert nur einmal untersucht wurden (entweder mit oder ohne eine totale Schlafdeprivation von zwei Nächten). In der Studie von Onen et al. wurden nur neun männliche, gesunde Probanden nach einer Nacht Schlafentzug untersucht, während bei Moldofsky nur sechs Probanden für drei Nächte mit partiellem Schlafentzug untersucht wurden.

Jedoch finden sich in der Literatur auch zahlreiche Hinweise darauf, dass die Druckschmerzempfindlichkeit unverändert bleibt (Arima et al., 2001; Drewes et al., 1997; Older et al., 1998). Arima et al. untersuchte 2001 den Effekt von SWS-Schlafdeprivation auf das Druckschmerzempfinden der Kaumuskulatur von zehn gesunden Männern. Es zeigte sich weder eine Veränderung der EMG-Aktivität, noch eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung. Auch Older et al. beschäftigten sich unter anderem mit der Veränderung von Druckschmerz nach SWS - Schlafdeprivation. In einem Kollektiv von 13 gesunden Probanden konnte er ebenfalls keine Veränderung feststellen. Die Studie von Drewes et al. beschäftigten sich mit dem Effekt von einer Nacht totaler Schlafdeprivation auf die Wahrnehmung von Gelenkschmerzen. Der Schmerz wurde mit einem pneumatischen Druckgerätes bei zehn gesunden Probanden erzeugt. Auch in dieser skandinavischen Studie zeigte sich keine Veränderung der Druckschmerzwahrnehmung.

Das negative Ergebnis meiner Studie reiht sich somit in die Vielzahl von weiteren Studien ein, die keinen signifikanten Effekt von Schlafentzug auf Druckschmerz nachgewiesen haben. Die Tatsache, dass mein Ergebnis im Einklang mit basal-physiologischen Unterschieden der Geschlechter in Bezug auf die Druckschmerzempfindlichkeit steht, stärkt die Validität meiner Daten. Nicht zuletzt könnte der Unterschied zwischen meinem Ergebnis und der vorangegangenen Studie von Schuh-Hofer et al. (2013) mit Unterschieden in Bezug auf die Anzahl der untersuchten Probanden und auf die Geschlechterverteilung, die in der vorangegangenen Studie unausgewogen war, zusammenhängen.

Betrachtet man den Effekt von Schlafentzug auf die MPT, gemessen mittels Pin-Prick Nadeln, so finden sich in der Literatur bisher keinerlei Studien, die sich mit möglichen geschlechtsspezifischen Effekten befassen. In einer jüngst veröffentlichten Studie zeigte sich, dass Schlafentzug zu einer erhöhten mechanischen Schmerzschwelle mittels Pin-Prick Nadeln führen kann (Iacovides et al., 2017). Diese Studie wurde jedoch ausschließlich an weiblichen Probanden durchgeführt. Eine männliche Vergleichsgruppe fehlte, zudem wurden die Probanden einem anderen Schlafmodell, nämlich dem Modell fragmentierten Schlafentzugs, unterzogen. In meiner Studie zeigte sich tendenziell bei den *männlichen* Probanden eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit für PinPrick Reize – sowohl bezogen auf die Schwellenwerte (MPT) als auch auf das Reiz-Antwort-Verhalten (MPS). Vor dem Hintergrund meiner Daten, die auf einem eher kleineren Probandenkollektiv beruhen, wird damit deutlich, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Frage nach dem Effekt von Schlafentzug auf noxische spitze Reize – und die diesbezügliche Rolle des Geschlechts – weiter zu klären.

Die Wind-Up-Ratio in der QST-Batterie ist ein Maß für die zeitliche Summation von schmerzhaften Nadelreizen. Abhängig von der Stimulationsfrequenz kann man in einem definierten Bereich durch Applikation repetitiver Schmerzreize eine Verstärkung der Schmerzsensibilität, auch 'Schmerzfazilitierung' genannt, hervorrufen. Fazilitierung ist der 'Gegenspieler' zu 'Schmerzinhibition' und kann durch deszendierende Bahnen moduliert werden.

In meinen Untersuchungen wurde die Wind-Up-Ratio durch Applikation einer Pin-Prick Nadel (256 mN) mit einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz erzeugt. Dabei zeigte sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Effekt. Frauen zeigten nach Schlafentzug einen Anstieg der Wind-Up-Ratio, während bei Männern die Fazilitation durch Schlafentzug tendenziell sogar geringer ausfiel. Eine Studie aus Brasilien (Staud et al., 2003) erbrachte interessante Ergebnisse zum geschlechtsabhängigen Einfluss eines konditionierenden Reizes auf Fazilitation: Während es bei Männern möglich war, Schmerzfazilitierung durch einen parallel applizierten, stärkeren Reiz, zu inhibieren (DNIC), war dies bei Frauen primär nicht möglich. Überträgt man diese Ergebnisse auf unsere Studie, könnte unser Ergebnis also auf eine höhere endogene Kapazität der deszendierenden Schmerzhemmung von Männern bzw. auf eine geringere entsprechende Kapazität bei Frauen zurückzuführen sein. Diese Hypothese wird durch die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Studienergebnisse zum Effekt von Schlafentzug auf deszendierende Schmerzhemmung bekräftigt.

## **5.2 CPM**

Der 'Cold Pressor Test' ist ein Surrogat-Modell für die Effektivität des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems (CPM).

### **5.2.1 Geschlechtsspezifischer Effekt von Schlafentzug auf die konditionierte Schmerzmodulation (CPM)**

Betrachtet man den Effekt von Schlafentzug auf die endogene Fähigkeit, Schmerz zu modulieren, so zeigt unsere Studie eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Geschlecht“ und „Schlafkondition“. Während Frauen unter Schlafentzug eine gesteigerte Vulnerabilität der CPM zeigen, verändert sich diese bei Männern nicht. Bisher haben sich vier Studien mit dem Effekt von gestörtem Schlaf auf die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) beschäftigt.

Patienten mit primärer Insomnie haben laut der Studie von Haack et al. 2012 ein signifikant abgeschwächtes schmerz-inhibierendes System im Vergleich zu gesunden Probanden. Edwards et. al. untersuchten 2009 Patienten mit chronischer kraniomandibulärer Dysfunktion und beobachteten eine positive Korrelation zwischen Schlaffeffizienz/ totaler Schlafzeit und der endogenen Kapazität, Schmerz zu inhibieren. Im Gegensatz zur vorherigen Studie ist es einer norwegischen Forschungsgruppe nicht gelungen, nachteilige Effekte von Schlafentzug auf das

schmerzmodulierende System nachzuweisen (Matre et al., 2016). Smith et al. (2007) konnten einen Effekt auf das schmerzmodulierende System bei Studienteilnehmerinnen mit gestörter Schlafkontinuität, jedoch nicht mit verkürztem, ungestörtem Schlaf zeigen. Die Vergleichbarkeit der vorangegangenen Studien mit meiner Arbeit ist in zweierlei Hinsicht eingeschränkt: So nutzen die Autoren der vorangegangenen Studien nicht nur sehr unterschiedliche Modelle von Schlafentzug/-restriktion, sondern untersuchten auch bezüglich des Geschlechts ausgesprochen heterogene Studienpopulationen. Es wurden entweder vornehmlich Frauen (Matre et al., 2016) oder sogar ausschließlich Frauen (Smith et al., 2007) untersucht. Unter Betrachtung der eigenen Ergebnisse, die einen eindeutigen geschlechtsspezifischen Unterschied aufweisen, könnten vorangegangene inkonsistente Studienergebnisse auch durch den Einflussfaktor „Geschlecht“ bedingt sein.

Wie in einer Übersichtsarbeit von Popescu et al. (2010) gezeigt, wurde die Rolle des Geschlechtes auf die deszendierende Schmerzkontrolle bisher nur bei 'ausgeruhten' Personen – also unter Bedingungen habitueller Schläfs – untersucht. Die Ergebnisse der Studien waren kontrovers. Einige Studie konnten überhaupt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen (France and Suchowiecki, 1999; Pud et al., 2005). Andere Studien zeigten eine stärkere Schmerzinhibition bei Männern, während wiederum andere Studien eine stärkere Schmerzinhibition bei Frauen feststellten, wobei letztere seltener gezeigt werden konnte (Granot et al., 2008; Popescu et al., 2010; Serrao et al., 2004; Staud et al., 2003). Ein Grund für diese Studiendiskrepanzen könnte die in den Studien größtenteils fehlende Beachtung von hormonellen Schwankungen der weiblichen Studienteilnehmer sein (Riley et al., 1999). Dieser kritische Punkt wurde in meiner Studie explizit adressiert. Alle weiblichen Studienteilnehmer nahmen monophasische Kontrazeptiva ein und wurden sämtlich in der Pillenpause, teils am exakt gleichen Tag ihres Zyklus, untersucht. Hierdurch wurde versucht, das Risiko für einen intra-individuellen und inter-individuellen hormonellen Bias zu minimieren und somit die Aussagekraft der Daten zu erhöhen.

### *Effekt von Schlafentzug auf Kälteschmerztoleranz*

Die Schmerztoleranz für den konditionierenden Kälteschmerzreiz, gemessen an der Zeit bis zum Herausziehen der Hand, war weder bei Frauen noch bei Männern durch Schlafentzug signifikant beeinflusst. Dieser Befund verdeutlicht, dass unser Modell (eine Nacht Schlafentzug) unterschiedliche Effekte auf 'Kälteschmerzschwellen' und 'Kälteschmerztoleranz' zeigte. Möglicherweise reagieren 'Kälteschmerztoleranz' und 'Kälteschmerzschwelle' unterschiedlich sensibel auf den Schlafentzug. Eine Nacht Schlafentzug könnte bereits ausreichend sein, um den CPT zu verschieben, nicht jedoch die Toleranz auf Kälteschmerz, zu verändern. Unterstützung findet diese Vermutung durch eine aktuelle Querschnittsstudie aus Norwegen, die nachweist, dass chronischer Schlafmangel zu einer verminderten Kälteschmerztoleranz führen kann. Es könnte also die Dauer der Insomnie sein, die ein entscheidender Faktor beim Zielparameter 'Kälteschmerztoleranz' ist (Sivertsen et al., 2015).

Ein anderer Erklärungsansatz bezieht sich auf eine aktuelle Diskussion über die potentielle Dissoziation zwischen dem heterotropen, konditionierenden Reiz und der resultierenden endogenen Kapazität der Schmerzmodulation (Granot et al., 2008; Villanueva and Le Bars, 1995). Granot et al. (2008) haben gezeigt, dass die subjektiven Schmerzratings des konditionierenden Reizes (z.B. Eiswasser) nicht mit dem Ausmaß der hierdurch induzierten endogenen Schmerzabwehr korrelieren. Unter diesem Aspekt zeigen auch unsere Ergebnisse eine Diskrepanz zwischen Bewertung des konditionierenden Reizes und dem hierdurch vermittelten schmerzmodulierenden Effekt.

### **5.3 Effekt von Schlafentzug auf Ängstlichkeit**

#### **5.3.1 STAI-S**

In unserer Studie waren sowohl Männer als auch Frauen nach Schlafentzug signifikant ängstlicher. Dies entspricht der aktuellen Datenlage. Dabei verwendeten wir das „State Anxiety Inventory“ zur Testung der Ängstlichkeit. Andere Studien zogen zur Messung der Ängstlichkeit nach Schlafentzug die „Profile of Mode Scale“ (POMS) heran (McNair et al., 1971). Jene Studien stellten vor allem Effekte von Schlafentzug auf den Achsen „Kraft oder Aktivität“ und „Spannung oder Ängstlichkeit“ fest (Brendel et al., 1990; Dinges et al., 1997; Scott et al., 2006). Drei weitere Studien beschäftigten sich direkt mit der Veränderung des STAI Testes nach Schlafentzug (Chuah et al., 2010; Sagaspe et al., 2006; Vardar et al., 2007). Chuah et al. beschrieben einen psychometrischen Effekt von 24h Schlafentzug auf 'Ängstlichkeit', der sich bildgebend in einer verstärkten Aktivität und veränderten funktionellen Konnektivität der Amygdala bemerkbar machte. Die Studiengruppe von Sagaspe et al. konnte ebenfalls einen Anstieg der Ängstlichkeit (gemessen durch den STAI Test) nach einem 36h-Schlafentzugsprotokoll feststellen. Interessanterweise waren die Auswirkungen von Schlafentzug auf die Ängstlichkeit bei Vardar et al. nur bei totalem Schlafentzug nachweisbar, während bei partiellem Schlafentzug kein Effekt feststellbar war. In klinischen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten mit Insomnie erhöhte Level an Ängstlichkeit im Vergleich zu gesunden Probanden haben (Taylor et al., 2005). Im Einklang mit meinen Ergebnissen konnte jedoch auch hier kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden.

#### **5.3.2 PANAS**

Um den Effekt von Schlafentzug auf die positive bzw. negative Affektivität zu messen verwendeten wir den PANAS Test. Wir konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nach Schlafentzug feststellen. Beide Geschlechter zeigten einen Abfall der positiven Affektivität und eine unveränderte negative Affektivität nach Schlafentzug. Bisherige Untersuchungen zum Effekt von Schlafentzug auf den PANAS erbrachten heterogene Ergebnisse. In der unter dem vorangegangenen Abschnitt erwähnten Studie von Chuah et al. (2010) konnte weder ein Effekt von Schlafentzug auf die negative noch auf die positive Affektivität gezeigt werden. Gegensätzliche Ergebnisse zeigten Scott and Jude (2006). Laut Scott and Judge ist der Einfluss von

gestörtem Schlaf auf die positive und negative Affektivität vom Geschlecht abhängig. Bei weiblichen Probanden ist dieser Studie zufolge die positive Affektivität deutlicher beeinträchtigt als bei Männern. Ein direkter Vergleich dieser Studie mit meinen Ergebnissen ist nicht möglich, da sich die Studien durch ihr unterschiedliches Studiendesign zu stark voneinander unterscheiden. Scott and Judge befragten 45 Personen während ihres normalen Arbeitsablaufs via E-Mail ohne dabei sicherstellen zu können, welche Begleitfaktoren während der Arbeitszeit eine Rolle für gestörten Schlaf und dessen Effekt auf die Stimmung spielten. Weiterhin wurden nur 15 männliche, jedoch 36 weibliche Probanden untersucht. Wir konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nach Schlafentzug feststellen. Beide Geschlechter zeigten einen Abfall der positiven Affektivität. Bei Männern war der Effekt tendenziell deutlicher. Eine weitere Studie bezüglich Schlafqualität konnte ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen (McCrae et al., 2008).

## **5.4 Hormonelle Veränderungen bei Schlafentzug**

### **5.4.1 Oxytocin**

#### **Effekt von Schlafentzug auf Oxytocin-Werte im Plasma**

Wir konnten einen geschlechtsabhängigen Effekt von Schlafentzug auf die Oxytocin-Konzentration im Plasma feststellen. Unsere Studie zeigte, dass das morgendliche Oxytocin bei Frauen nach Schlafentzug signifikant ansteigt, während es bei Männern gleichbleibt. In der Vergangenheit haben sich nur wenige humanexperimentelle Studien auf die Rolle von Oxytocin für die Schlaf(patho)physiologie konzentriert. Diese Studien haben ihren Schwerpunkt vor allem auf chronobiologische Einflüsse von Oxytocin gelegt. Dabei konnte kein Einfluss von Oxytocin auf chronobiologische Prozesse gezeigt werden (Amico et al., 1983; Blagrove et al., 2012). In der Literatur sind bisher nur zwei Studien bekannt, in denen der Einfluss von Schlafentzug auf Oxytocin untersucht wurde. In einer tierexperimentellen Studie wurde bei männlichen Ratten die mRNA für die Synthese von Oxytocin im Hypothalamus nach selektivem REM-Schlafentzug (6 Stunden) gemessen. Dabei zeigte sich keine signifikante Veränderung (Fujihara et al., 2003). Im Gegensatz dazu konnten Pardo et al. einen Anstieg von Oxytocin bei schwangeren Ratten in einem Schlafentzugsmodell feststellen. Der Schlafentzug wurde mittels eines Langzeitmodells kumulativ über 6

Tage à 20 Stunden Schlafrestriktion durchgeführt. Die widersprüchlichen Studienergebnisse zwischen der Studie von Fujihara et al. und derjenigen von Pardo et al. sind nicht nur durch methodische Unterschiede (Art des Schlafentzugs oder Wahl der Zielparameter) zu erklären, sondern vermutlich auch durch Geschlechtsunterschiede und die besondere Rolle der weiblichen Geschlechtshormone im Rahmen der Schwangerschaft.

Unsere Studie erbrachte Hinweise für einen starken geschlechtsabhängigen Effekt. Relevant ist hierbei jedoch, dass alle weiblichen Studienteilnehmerinnen unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva standen. Da Östrogene die Oxytocin-Synthese und deren Freisetzung aktivieren können (Acevedo-Rodriguez et al., 2015; Pfaff et al., 2011), gibt es Hinweise darauf, dass exogenes Estradiol im Pillenpräparat einen Einfluss auf das Oxytocin-Level haben könnte (Chiodera et al., 1991; Salonia et al., 2005; Silber et al., 1987). Folglich muss die Tatsache in die Diskussion eingebracht werden, dass die Einnahme von exogenem Estradiol gegebenenfalls Einfluss auf unsere Studienergebnisse haben könnte. Um speziell den Einfluss von Kontrazeptiva auf Effekte von Schlafentzug zu evaluieren, sollten zukünftige Studien sowohl Probandinnen mit einem normalen Zyklus, als auch Probandinnen, die die Pille einnehmen einschließen.

#### *Korrelation zwischen der Oxytocin-Konzentration im Plasma und Schmerzschwellen*

Mittels der Korrelationsanalysen konnten wir keine signifikante Assoziation zwischen Oxytocin-Leveln im Plasma und der Schmerzempfindlichkeit für Nadelreize, noxische Kältereize oder schmerzhafte Druckreize feststellen. Bezogen auf den Kälteschmerz stimmen unsere Ergebnisse mit der Studie von Grewen et al. überein. Dieser hatte in einer ethnisch heterogenen Studienpopulation ebenso keine Assoziation zwischen Oxytocin-Leveln im Plasma und der Toleranz gegenüber Kälteschmerz feststellen können, sobald er den Faktor 'ethnische Zugehörigkeit' in seiner statistischen Analyse berücksichtigte. Im Gegensatz zu unserer Studie, in der endogene Oxytocin-Konzentrationen gemessen wurden, haben zwei weitere Studiengruppen exogenes Oxytocin nasal appliziert, um den Effekt auf Kälteschmerz zu eruieren. Während Zunhammer et al. keinen Effekt von internasal appliziertem Oxytocin auf das Kälteschmerzempfinden feststellen konnten (Zunhammer et al., 2015), konnten Rash et al. einen signifikanten Anstieg der Kälteschmerzschwelle und einen Abfall der

empfundenen Kälteschmerzintensität nach Oxytocingabe feststellen (Rash and Campbell, 2014). Zusammengefasst konnte also bisher in Studien, in denen die *endogene* Oxytocinkonzentration gemessen wurde, kein Zusammenhang zwischen Oxytocin und Kälteschmerzempfindlichkeit festgestellt werden.

Im Gegensatz zum Kälteschmerz konnten wir eine signifikante Korrelation, jedoch unabhängig von Schlaf und Geschlecht, zwischen Oxytocin-Leveln und der Hitzeschmerzschwelle feststellen. Vorherige Studien zur Rolle von Oxytocin auf Hitzeschmerz waren widersprüchlich. So berichten einige Studiengruppen von einer signifikanten Verstärkung der Hitzeschmerzempfindlichkeit (Tracy et al., 2017), sowie von einer Abschwächung der Hitzeschmerzempfindlichkeit durch exogen appliziertes Oxytocin (Paloyelis et al., 2016; Zunhammer et al., 2015). Andererseits gibt es auch Studien, in denen kein signifikanter Einfluss festgestellt werden konnte (Eisenach et al., 2015; Grewen et al., 2008; Kessner et al., 2013; Zunhammer et al., 2016).

Wir konnten keine Assoziation zwischen der Empfindung für schmerzhafte mechanische Reize und der Oxytocin-Konzentration finden. In der Literatur finden sich bisher keine Studien zum Einfluss von Oxytocin auf spitze Nadelreize und auf Druckschmerz. Abgesehen vom Einfluss auf thermische Reize haben sich bisherige Arbeitsgruppen vor allem mit dem Einfluss von Oxytocin auf viszerale Druckschmerz (Louvel et al., 1996) oder elektrischen Schmerz (Singer et al., 2008) fokussiert.

Demnach sind wir momentan noch nicht im Stande, ausreichende Aussagen zum Einfluss von Oxytocin auf mechanische Schmerzreize zu treffen. Um unser Wissen zum Einfluss von Oxytocin auf das Empfinden von verschiedenen Schmerzmodalitäten zu vervollständigen, sind zukünftig weitere Studien notwendig, die die Rolle von Oxytocin auf das gesamte Spektrum des nozizeptiven System untersuchen.

#### *Dezendierende Schmerzmodulation*

Wir konnten zeigen, dass Schlafentzug nur bei Frauen zu einer Beeinträchtigung der deszendierenden endogenen Schmerzkontrolle führt. Zudem konnten wir – ebenfalls nur beim weiblichen Geschlecht – einen tendenziellen Zusammenhang zwischen Oxytocin-Werten und der Schmerzhemmung feststellen, der jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte. Bei Frauen gingen tendenziell höhere Oxytocin-Level mit einer reduzierten Schmerzhemmung einher. Diese Tendenz konnten wir bei Männern nicht zeigen. Bisher gibt es nur eine weitere Studie zur Rolle von Oxytocin auf das schmerzmodulierende System. In dieser Studie wurde ein signifikanter Effekt

von intranasal appliziertem Oxytocin auf das schmerzmodulierende System postuliert. Dieser Effekt war jedoch abhängig vom Ort des applizierten konditionierenden Schmerzreizes: Während bei Applikation des konditionierenden Schmerzreizes am Unterarm kein signifikanter Effekt festgestellt werden konnte, war die Messung signifikant, wenn der konditionierende Schmerzreiz am Musculus masseter appliziert wurde (Goodin et al., 2015a). In Anbetracht der bisher spärlichen und darüber hinaus heterogenen Datenlage wäre es wünschenswert, weitere kontrollierte humanexperimentellen Untersuchungen zum schmerzmodulierenden Effekt von Oxytocin auf die supraspinale Schmerzkontrolle durchzuführen.

### *Oxytocin und Ängstlichkeit*

Im Gegensatz zu dem – nach meiner Datenlage eher marginalen – Beitrag von Oxytocin für experimentellen Schmerz nach Schlafentzug, zeigt sich eine beachtliche prädiktive Power von Oxytocin in Bezug auf die Ängstlichkeit. Unsere Studie ist im Einklang mit einer großen Zahl an Studien zur Rolle von Oxytocin bei Angst (Eckstein et al., 2015; Heinrichs et al., 2003; MacDonald and Feifel, 2014; Weisman et al., 2013). Dabei scheint das Geschlecht eine wichtige Rolle zu spielen. Dieser Befund ist im Einklang mit Ergebnissen von Weisman et al., welche eine Korrelation zwischen dem Trait-Ängstlichkeitstest (STAI-T) und der Oxytocin-Konzentration im Plasma untersuchten. Hier waren die Oxytocin-Level von Männern negativ mit der Ängstlichkeit korreliert. Im Gegensatz dazu korrelierte ein besonders hohes Ängstlichkeitsniveau bei Frauen mit hohen Oxytocin-Konzentrationen. Ähnliche geschlechtsabhängige Effekte zeigten sich in anderen neuropsychologischen Domänen der 'Ängstlichkeit'. So sind bei Männern höhere Oxytocinkonzentrationen mit reduzierter „Bindungsangst“ korreliert, während sich bei Frauen ein gegensätzliches Ergebnis zeigte (Marazziti et al., 2006; Weisman et al., 2013). Die Annahme, dass Geschlechtshormone eine wichtige Rolle für den Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit und Oxytocin spielen, konnte auch in einer tierexperimentellen Studie gezeigt werden. So fand sich, dass angstassoziiertes Verhalten von weiblichen Ratten während der Laktation – einem physiologischen Zustand, der einen regelrechten 'Boost' auf das oxytocinerge System auslöst – signifikant abgeschwächt ist (Menon et al., 2018). In der Zusammenschau unterstreichen die bisherigen Studien also die wichtige Rolle des Geschlechts für den Zusammenhang zwischen Oxytocin und Ängstlichkeit.

### 5.4.2 Cortisol

Unabhängig von der Schlafkondition zeigten Frauen eine höhere Cortisol-Konzentration als Männer. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit zwei Studien zu geschlechtsabhängigen Unterschieden von Cortisol: Larsson et al. (2009) und Laughlin et al. (2000) ermittelten bei jeweils mehr als 1500 Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen den morgendlichen und abendlichen Cortisol-Wert. Bei Frauen war der durchschnittliche Cortisol-Wert signifikant höher als bei Männern. Dies kann jedoch der Einnahme der oralen Kontrazeptiva geschuldet sein. Unabhängig vom Menstruationszyklus konnten bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva erhöhte Cortisol-Werte im Vergleich zu Frauen mit natürlichen Verhütungsmitteln festgestellt werden (Kirschbaum et al., 1992; McQuaid et al., 2016). Larsson et al. haben hierzu ein zweites Modell erstellt, das das Alter, die körperliche Aktivität, Rauchen, Schulbildung und orale Kontrazeptiva in einem Modell berücksichtigte. Auch hier bleibt der Effekt bestehen, jedoch sind die einzelnen Faktoren nicht getrennt betrachtet worden. Laughlin et al. berücksichtigten die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht. Um den Einfluss von Schlafentzug auf die endokrine Stressreaktion zu messen, haben wir morgens und mittags den Cortisol-Wert der Probanden bestimmt. In unserer Studie hatte Schlafentzug keinen Einfluss auf den Cortisol-Wert. Dies entspricht den Ergebnissen vieler bisheriger Studien, in denen ebenfalls keinen Unterschied des Cortisol-Wertes festgestellt werden konnte (Eek et al., 2012; Gonzalez-Ortiz et al., 2000; Redwine et al., 2000). Vereinzelt zeigen Studien einen Anstieg von Cortisol nach Schlafentzug (Leproult et al., 1997; Treuer et al., 1996). Bei beiden genannten Studien wurden nur Männer untersucht. Leproult et al. haben mit n=33 eine größere Studienpopulation vorzuweisen, sie untersuchten jedoch nur den abendlichen Cortisol-Wert am Folgetag, was einen direkten Vergleich nicht möglich macht. Treuer et al. bieten mit nur n=9 männlichen Probanden keine ausreichende Vergleichbarkeit. Möglicherweise hängt der Anstieg von Cortisol als Stressparameter vom Schlafentzugsmodell sowie der Dauer des Schlafentzugs ab. Hierfür sprechen tierexperimentelle Studien, in denen bei 'milden' Schlafentzugsmodellen kein Cortisol-Anstieg beobachtet werden konnte (Cardoso et al., 2014; Wodarski et al., 2015). In Bezug auf meine Studie könnte das Schlafentzugsmodell (1 Tag) insgesamt zu kurz gewesen sein, um für junge, gesunde Studenten einen ausreichend starken Stressor darzustellen. Bezüglich der Cortisol-Messungen am Mittag konnten wir keine geschlechtsspezifischen Veränderungen nach Schlafentzug feststellen. Der

physiologische Abfall der Cortisol-Konzentration zum Mittag als Zeichen für eine intakte circadiane Rhythmik konnte sowohl mit, als auch ohne Schlafentzug bei beiden Geschlechtern gezeigt werden.

### **5.4.3 Testosteron**

Der morgendliche Testosteron-Wert sank in unserer Studie sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant nach Schlafentzug. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied, abgesehen von unterschiedlichen geschlechtsspezifischen Testosteron-Niveaus, zeigte sich nicht. Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich bei unserer Studie um die erste, die den Effekt von Schlafentzug auf den Testosteron-Wert nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen zeigen konnte. Bisherige Studien beschränkten sich bei der Messung von Testosteron auf männliche Probanden (Baumgartner et al., 1990; Gonzalez-Santos et al., 1989; Leproult and Van Cauter, 2011; Schmid et al., 2012; Singer and Zumoff, 1992). Alle Studien konnten einen Abfall des Testosteron-Werts nach Schlafentzug zeigen. Schmid et al. (2012), die Probanden in verschiedenen Schlafentzugsmodellen untersuchten, konnten zeigen, dass nur die Schlafrestriktion in der zweiten Nachthälfte zu Testosteronabfällen führt. Dies könnte darauf hindeuten, dass längeres Wachbleiben eventuell weniger starke Folgen hat, als zu frühes Aufstehen. Baumgartner et al. (1990) haben zudem FSH und LH gemessen und konnten keine signifikanten Veränderungen nach Schlafentzug feststellen. Dies legt nahe, dass die Veränderung des Testosteronwerts auf peripheren Ursachen beruhen müsste. Ein Erklärungsansatz ist hierbei eine verstärkte Stimulation von  $\beta$ -Adrenozeptoren nach Schlafentzug, die zu einem inhibitorischen Effekt der Gonadenfunktion führen könnte (Collu et al., 1984). Indirekte Hinweise hierauf zeigten sich in einer Studie mit depressiven Patienten, bei denen Schlafentzug zu einer Verbesserung der Stimmung führte (Matussek et al., 1974). Bei diesen Patienten waren die Katecholamine Norepinephrin und Vanillinmandelsäure (im Urin) unabhängig von einer FSH- bzw. LH-Erhöhung nach Schlafentzug signifikant erhöht. Um zwischen zentralen und peripheren Ursachen für den Abfall der Testosteron-Konzentration zu unterscheiden, sollten in nachfolgenden Schlafentzugsstudien daher neben den Sexualhormonen auch Katecholamine getestet werden. Durch einen Anstieg des Stresshormons Cortisol kann es ebenfalls zu einer Inhibition der Gonadenfunktion kommen. Dieser Erklärungsansatz scheint in Anbetracht unserer Studienergebnisse jedoch weniger

wahrscheinlich, da der morgendliche Cortisol-Wert nach Schlafentzug nicht fällt. Dies entspricht ebenfalls den Ergebnissen von Leproult und Van Cauter (2011).

#### **5.4.4 Östradiol**

Der Östradiol-Wert vor und nach Schlafentzug ergab bei Männern weder morgens noch mittags einen signifikanten Unterschied. Bei Frauen zeigte sich hingegen ein signifikanter Abfall des Östradiol-Werts am Mittag nach Schlafentzug. Der morgendliche Östradiol-Wert bei Frauen lag knapp unterhalb des Signifikanzniveaus. Er deutet jedoch ebenfalls auf einen Abfall nach Schlafentzug hin. Eine norwegische Studie konnte bei Männern einen Abfall des Östradiol-Wertes nach Schlafentzug feststellen (Opstad and Aakvaag, 1982). Nach unserem Wissenstand gibt es bisher keine experimentellen Schlafentzugs-Studien, in denen der Östradiol-Wert gesunder Probandinnen nach einer Nacht Schlafentzug gemessen wurde. Da in meiner Studie jedoch bei  $n=2$  Probandinnen die Östradiol-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze lag, ist die Aussagekraft der Ergebnisse nur eingeschränkt. Eine weitere Diskussion der Daten ist aufgrund der eher niedrigen Probandenzahl nicht sinnvoll.

### **5.5 Auswirkungen von Schlafentzug auf kognitive Fähigkeiten**

#### **5.5.1 PVT**

Laut Metaanalysen scheint der Effekt von Schlafentzug auf emotionale Faktoren generell stärker zu sein als auf motorische oder kognitive Fähigkeiten (Durmer and Dinges, 2005; Pilcher and Huffcutt, 1996). Während der psychomotorischen Vigilanz Testung wurden zwei Messwerte erhoben: Zum einen die mittlere Reaktionszeit bis zum Auslösen des Signals per Mausklick und zum anderen die durchschnittliche Fehlerrate. Als Fehler wurden alle Mausklicks  $>500\text{ms}$  gemessen, da diese als „versehentliche Klicks“ behandelt wurden. Die mittlere Reaktionszeit war bei beiden Geschlechtern nach Schlafentzug signifikant erhöht. Bei Frauen zeigte sich eine signifikant erhöhte Fehlerrate nach Schlafentzug, während die Fehlerrate bei Männern nicht signifikant erhöht war. Setzt man diese Ergebnisse in Kontext mit bisherigen Hypothesen bezüglich der Ätiologie von Vigilanz-Veränderungen nach Schlafentzug, so sind zwei mögliche Erklärungsansätze für meine Studienergebnisse zu diskutieren: Erstens wäre denkbar, dass bei Frauen der Zustand von Mikroschlafepisoden eine

größere Rolle spielt, da es hier zu einer erhöhten Fehlerrate kommt. Mikroschlafepisoden führen zu einer verlängerten Reaktionszeit, die dann als Fehler gewertet wird. Zwischen den Mikroschlafepisoden sei die Vigilanz laut der Hypothese weitgehend unbeeinflusst (Doran et al., 2001; Hemmeter et al., 1998). Zweitens könnten die Veränderungen durch die weitere Hypothese erklärt werden, dass es bei Schlafentzug zu einer dauerhaften „Zustands-Instabilität“ zwischen der Homöostase von Schlaf und endogenen, zirkadianen Wachheitszentren kommt (Doran et al., 2001). Für diese These würde sprechen, dass nicht nur die Fehlerrate nach Schlafentzug erhöht ist, sondern auch die mittlere Reaktionszeit, unabhängig der Fehler. Dieser Effekt scheint sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter Schlafentzug einzustellen.

### **5.5.2 Digit Span**

Das Arbeitsgedächtnis, untersucht mittels des „Digit Span Tests“, wurde in unserer Studie durch Schlafentzug nicht beeinflusst. Weder bei Frauen, noch bei Männern haben sich die Ergebnisse des Digit Span Testes, in dem es um das Zahlengedächtnis geht, verändert. Eine ähnliche Studie, die jedoch ausschließlich an männlichen Probanden durchgeführt wurde, konnte ebenfalls keinen signifikanten Effekt von einer Nacht Schlafentzug auf das Ergebnis des Digit Span Testes (vorwärts und rückwärts) zeigen (Kim et al., 2001). Eine weitere Studiengruppe, die postulierte, dass längerer Schlaf bei Schulkindern zu verbesserten Leistungen im Digit Span Test (vorwärts) führten (Sadeh et al., 2003), beobachtete, dass umgekehrt Schlafrestriktion bei Schulkindern keinen Einfluss auf die kognitive Leistung zeigte. Möglicherweise reicht eine Nacht Schlafentzug noch nicht aus, um das Arbeitsgedächtnis im Digit Span Test negativ zu beeinflussen. (Pilcher and Huffcutt, 1996).

## **5.6 Pathomechanismus**

Bisher gibt es wenige Ansätze zur Erklärung der Pathomechanismen zwischen Schmerz und Schlaf.

In Studien konnten Einschränkungen des inhibitorischen Schmerzkontrollsystems sowohl bei Insomnie-Patienten, als auch speziell bei weiblichen Probandinnen gezeigt werden (Haack et al., 2012; Smith et al., 2007). Das System der konditionierten Schmerzmodulation (CPM) ist ein Zusammenspiel aus hemmenden, wie auch aus

fazilitierenden schmerzmodulierenden Bahnen. In unserer Studie war bei den weiblichen Probandinnen ein signifikanter Effekt von Schlafentzug auf die CPM zu sehen, sowohl in Bezug auf die Erhöhung der Fazilitation (getestet durch die Wind-Up-Ratio), als auch in Bezug auf die Abschwächung der Schmerzinhibition nach Schlafentzug (getestet durch CPT). Bei Männern konnte in unserer Studie kein signifikanter Effekt von Schlafentzug auf die deszendierende Schmerzmodulation gezeigt werden. In Einklang mit unseren Ergebnissen konnten Haack et al. zeigen, dass die Schmerzinhibition bei Patienten mit primärer Insomnie abgeschwächt ist (Haack et al., 2012). Jedoch zeigten sich gegenläufige Ergebnisse in Bezug auf die Fazilitation, bei der Haack et. al eine Reduktion der Fazilitation bei Insomnie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen konnten. In diesem Fall scheint es schwierig zu sein, experimentelle Studienergebnisse unmittelbar auf den klinischen Alltag zu übertragen. Erst vor kurzem wurden erstmals die unterschiedlichen Einflussgrößen von fazilitierenden und hemmenden schmerz-modulatorischen Bahnen in Abhängigkeit von Schlafentzug bei männlichen Ratten untersucht (Tomim et al., 2016). Die Rolle des CPM wurde sowohl unter pharmakologischen, als auch unter histologischen Aspekten untersucht. Unter anderem wurde der Einfluss einer experimentellen Durchtrennung des dorsolateralen Funikulus auf die konditionierte Schmerzmodulation untersucht. In Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der pro-nozizeptive Effekt von Schlafentzug sowohl durch einen Anstieg der Fazilitation, also auch eine verminderte absteigende Hemmung schmerzmodulierender Bahnen zustande kommt. Nachdem unsere Studie gezeigt hat, dass eine gestörte deszendierende Schmerzmodulation ausschließlich bei Frauen als Mechanismus für die Entwicklung von Hyperalgesie nach Schlafentzug eine Rolle spielen könnte, ist es offensichtlich, dass – insbesondere in Bezug auf das männliche Geschlecht – weitere Pathomechanismen eine Rolle spielen müssen. Es gibt nur wenige Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen.

## 5.7 Methodische Anmerkungen

Ich habe in der vorliegenden Arbeit versucht, methodische Störfaktoren zu minimieren, indem ich strikte Einschlusskriterien eingesetzt habe und hochstandardisierte Verfahren und Instrumente verwendet habe. Dennoch muss eine Reihe von methodischen Limitationen diskutiert werden:

Zunächst ist zu erwähnen, dass unsere Probanden während der Versuchsreihe „habituellem Schlaf“ zu Hause schlafen durften. Während der Zeit zu Hause wurden die Probanden zwar mittels Actiwatch überwacht, jedoch können wir nicht ausschließen, dass verschiedene äußere Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben. Andererseits konnten wir so einen artifiziellen Effekt auf den Schlaf aufgrund der ungewohnten Umgebung im Labor vermeiden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Art von Einflussfaktoren beide Geschlechter in gleicher Weise beeinflussen würde. Des Weiteren haben wir ein Schlafmodell verwendet, bei dem die Probanden einen akuten Schlafentzug von einer Nacht erfahren haben. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf klinische Situationen ist nur begrenzt möglich, da klinische Situationen meist in Zusammenhang mit chronischen Schmerzzuständen und Insomnie stehen. Eine wichtige methodische Limitation der Studie beruht auf der Tatsache, dass unser Modell keinen Spontanschmerz induziert. Aus diesem Grund beziehen sich unsere Aussagen lediglich auf evozierten Schmerz. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass Oxytocin im Blutplasma und nicht im Liquor gemessen wurde. Obwohl sich in zahlreichen vorangegangenen wissenschaftlichen Untersuchungen die Erkenntnisse lediglich auf die Messung von Oxytocin im Blutplasma stützen (Alfven, 2004; Alfven et al., 1994), bleibt es nach wie vor unklar, ob die Oxytocin-Konzentration im Plasma eine adäquate Aussagekraft hat, um Zusammenhänge zwischen Oxytocin und Verhalten zu untersuchen (Kagerbauer et al., 2013). Die Untersuchung von Oxytocin im Liquor wäre zwar spezifischer, doch haben wir uns nicht zuletzt aus ethischen Gründen auf eine Messwertbestimmung im Plasma beschränkt. Eine weitere Limitation besteht darin, dass wir keine Erholungsnacht in unser Studienprotokoll integriert haben. Deshalb können wir keine Aussagen über die Reversibilität der Effekte von Schlafentzug auf Hyperalgesie treffen.

Im Rahmen meiner Promotionsarbeit habe ich eine verhältnismäßig kleine Studiengruppe von n=20 Probanden untersucht. Trotz dieser kleinen Fallzahl war es

mir möglich, geschlechtsspezifische Unterschiede herauszuarbeiten, die sich zu großen Teilen auch in einem größeren Gesamtkollektiv von insgesamt 36 Probanden, in welches die von mir erhobenen Daten eingeflossen sind, bestätigen ließen (siehe Eichhorn et al., Neuroscience 2018; 387:191-200).

## **5.8 Ausblick**

Unsere Studie hat zum einen mögliche Pathomechanismen, die zur Hyperalgesie nach Schlafentzug führen, aufgezeigt. Zum anderen wurde jedoch auch die dahinterstehende Komplexität und Vielfältigkeit deutlich.

Die Ergebnisse könnten große Bedeutung für die Klinik haben, wenn man davon ausgeht, dass weibliche Schmerzpatienten mit gestörter CPM und der Komorbidität Insomnie eventuell besonders anfällig für gestörten Schlaf sind.

Bei Männern zeigte sich vor allem eine Veränderung der mechanischen Schmerzsensibilität. Diese kann durch Inflammation hervorgerufen werden. Bei männlichen Probanden war zudem der Testosteronwert nach Schlafentzug erniedrigt. Dabei konnten Forscher zeigen, dass Testosteron eine antiinflammatorische Wirkung hat (Malkin et al., 2004; Norata et al., 2006). Ist folglich Testosteron erniedrigt, könnte es zu einer inflammatorischen Reaktion kommen, die wiederum die Hyperalgesie erklären könnte.

Um unser Wissen über geschlechtsspezifische Pathomechanismen von Hyperalgesie nach Schlafentzug zu erweitern, sollten zukünftige geschlechtsspezifische Studien zur Schlafdeprivation und Schmerz ihren Fokus auf den Effekt von anti-nozizeptiven Medikamenten legen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Schlafstörungen treten häufig in Zusammenhang mit chronischen Schmerzerkrankungen auf. Sowohl die Prävalenz von Schlafstörungen, als auch die Prävalenz von Schmerzerkrankungen liegen bei Frauen deutlich höher als bei Männern. Die Dissertation „Humanexperimentelle Untersuchungen zu geschlechtsabhängigen Effekten von Schlafentzug auf Nozizeption und Ängstlichkeit und ihre Korrelation mit (neuro)endokrinen Parametern“ befasst sich mit den Auswirkungen von Schlafentzug auf das Schmerzempfinden und die möglichen dahinterstehenden Pathomechanismen. Dazu wurden zusätzlich die Auswirkungen von Schlafentzug auf das schmerzmodulierende System, auf psychopathologische Eigenschaften und auf hormonelle Parameter untersucht. Um geschlechtsspezifische Unterschiede darstellen zu können, wurde das Schmerzempfinden in einem cross-over Design sowohl bei 10 männlichen, als auch bei 10 weiblichen, gesunden Probanden ( $23,7 \pm 2,2$  Jahre) unter den Schlafkonditionen „eine Nacht Schlafentzug“ (SE) und „habituellem Schlaf“ (HS) untersucht. Dazu verwendeten wir das standardisierte Protokoll zur Quantitativen Sensorischen Testung und den Cold Pressor Test. Eine Nacht SE führt unabhängig vom Geschlecht zur Hyperalgesie (CPT, HPT, MDT,  $P < 0.05$ ), jedoch nicht zu Spontanschmerz. Im Vergleich zeigt sich bei Frauen eine stärkere Hitzeschmerzempfindlichkeit, während Männer eine höhere Empfindlichkeit für spitze Schmerzreize entwickeln (Schlaf \* Geschlecht  $< 0.05$ ). Weiterhin konnte ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf die zeitliche Summation spitzer Schmerzreize und die konditionierte Schmerzmodulation beobachtet werden. Psychopathologisch führt SE zu erhöhter Ängstlichkeit ( $P < 0.05$ ), einer Reduktion des positiven Affekts ( $P < 0.01$ ) und zu verminderter Vigilanz ( $P < 0.05$ ). Auf hormoneller Ebene bewirkt SE unabhängig vom Geschlecht eine Reduktion von Testosteron ( $P < 0.01$ ). Bei Frauen führt SE zu einem Anstieg von Oxytocin ( $P < 0.05$ ). In Zusammenschau bestätigt unsere Studie mit gesunden Probanden, dass eine Nacht Schlafentzug zu Hyperalgesie führen kann (Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006; Moldofsky and Scarisbrick, 1976). Dabei wurden geschlechtsspezifische Unterschiede entdeckt, die das Verständnis über die Pathomechanismen bei der Entwicklung von Hyperalgesie nach Schlafentzug erweitern. Die Studie hat klinische Bedeutung in Bezug auf mögliche geschlechtsspezifische therapeutische Ansätze bei Schmerzerkrankungen und Schlafstörungen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Acevedo-Rodriguez, A., Mani, S.K., and Handa, R.J. (2015). Oxytocin and Estrogen Receptor beta in the Brain: An Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6, 160.

Alfven, G. (2004). Plasma oxytocin in children with recurrent abdominal pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 38, 513-517.

Alfven, G., de la Torre, B., and Uvnas-Moberg, K. (1994). Depressed concentrations of oxytocin and cortisol in children with recurrent abdominal pain of non-organic origin. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 83, 1076-1080.

Amico, J.A., Tenicela, R., Johnston, J., and Robinson, A.G. (1983). A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 947-951.

Andersson, H.I., Ejlertsson, G., Leden, I., and Rosenberg, C. (1993). Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clin J Pain* 9, 174-182.

Andrew, D., and Greenspan, J.D. (1999). Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 82, 2649-2656.

Apkarian, V.A., Hashmi, J.A., and Baliki, M.N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *PAIN* 152, S49-S64.

Araujo, P., Mazaro-Costa, R., Tufik, S., and Andersen, M.L. (2011). Impact of sex on hyperalgesia induced by sleep loss. *Horm Behav* 59, 174-179.

Arima, T., Svensson, P., Rasmussen, C., Nielsen, K.D., Drewes, A.M., and Arendt-Nielsen, L. (2001). The relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *J Oral Rehabil* 28, 140-148.

Aserinsky, E., and Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118, 273-274.

Aserinsky, E., and Kleitman, N. (1955). Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol* 8, 1-10.

Babson, K.A., Trainor, C.D., Feldner, M.T., and Blumenthal, H. (2010). A test of the effects of acute sleep deprivation on general and specific self-reported anxiety and depressive symptoms: an experimental extension. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 41, 297-303.

Banks, S., and Dinges, D.F. (2007). Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3, 519.

Baron, R. (2013). *Praktische Schmerzmedizin : Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie*, 3., vollständig überarbeitete Auflage edn (Berlin, Heidelberg: Springer).

Battistin, L., and Maggioni, F. (2009). Gender differences in migraine. *Acta Neuropsychiatr* 21 *Suppl* 2, 37-38.

Baumgartner, A., Dietzel, M., Saletu, B., Wolf, R., Campos-Barros, A., Graf, K.J., Kurten, I., and Mannsmann, U. (1993). Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in healthy young women. *Psychiatry Res* 48, 153-178.

Baumgartner, A., Graf, K.J., Kurten, I., Meinhold, H., and Scholz, P. (1990). Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. I. Early morning levels of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, and testosterone. *Biol Psychiatry* 28, 556-568.

Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H.C., and Treede, R.D. (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96, 141-151.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.

Berger, M. (1992). *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*.

Berger, R.J., and Oswald, I. (1962). Effects of sleep deprivation on behaviour, subsequent sleep, and dreaming. *The British Journal of Psychiatry* 108, 457-465.

Bethlehem, R.A.I., Lombardo, M.V., Lai, M.C., Auyeung, B., Crockford, S.K., Deakin, J., Soubramanian, S., Sule, A., Kundu, P., Voon, V., *et al.* (2017). Intranasal oxytocin enhances intrinsic corticostriatal functional connectivity in women. *Translational psychiatry* 7, e1099.

Blagrove, M., Fouquet, N.C., Baird, A.L., Pace-Schott, E.F., Davies, A.C., Neuschaffer, J.L., Henley-Einion, J.A., Weidemann, C.T., Thome, J., and McNamara, P. (2012). Association of salivary-assessed oxytocin and cortisol levels with time of night and sleep stage. *Journal of neural transmission* 119, 1223-1232.

Bliss, E.L., Clark, L.D., and West, C.D. (1959). Studies of sleep deprivation—relationship to schizophrenia. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 81, 348-359.

Boll, S., Almeida de Minas, A.C., Raftogianni, A., Herpertz, S.C., and Grinevich, V. (2017). Oxytocin and pain perception: From animal models to human research. *Neuroscience*.

Bonnet, M.H., and Arand, D.L. (1998). Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 60, 610-615.

- Borbely, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1, 195-204.
- Borbely, A.A., Steigrad, P., and Tobler, I. (1980). Effect of sleep deprivation on brain serotonin in the rat. *Behav Brain Res* 1, 205-210.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., and Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10, 287-333.
- Brendel, D.H., Reynolds, C., Jennings, J., Hoch, C.C., Monk, T.H., Berman, S., Hall, F., Buysse, D., and Kupfer, D.J. (1990). Sleep Stage Physiology, Mood, and Vigilance Responses to Total Sleep Deprivation in Healthy 80-Year-Olds and 20-Year-Olds, Vol 27.
- Burgard, S.A., and Ailshire, J.A. (2013). Gender and Time for Sleep among U.S. Adults. *American sociological review* 78, 51-69.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28, 193-213.
- Cairns, B.E., and Gazerani, P. (2009). Sex-related differences in pain. *Maturitas* 63, 292-296.
- Campbell, P., Ophir, A.G., and Phelps, S.M. (2009). Central vasopressin and oxytocin receptor distributions in two species of singing mice. *The Journal of comparative neurology* 516, 321-333.
- Campbell, P., Tang, N., McBeth, J., Lewis, M., Main, C.J., Croft, P.R., Morphy, H., and Dunn, K.M. (2013). The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: a prospective cohort study. *Sleep* 36, 1693-1698.
- Cardoso, C., Kingdon, D., and Ellenbogen, M.A. (2014). A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: Moderation by method and mental health. *Psychoneuroendocrinology* 49, 161-170.
- Castro-Sanchez, A.M., Mataran-Penarrocha, G.A., Lopez-Rodriguez, M.M., Lara-Palomo, I.C., Arendt-Nielsen, L., and Fernandez-de-las-Penas, C. (2012). Gender differences in pain severity, disability, depression, and widespread pressure pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome without comorbid conditions. *Pain Med* 13, 1639-1647.
- Chan, A.W., MacFarlane, I.A., Bowsher, D., and Campbell, J.A. (1992). Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 56-59.
- Chang, P.P., Ford, D.E., Mead, L.A., Cooper-Patrick, L., and Klag, M.J. (1997). Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 146, 105-114.

Chilcott, L.A., and Shapiro, C.M. (1996). The socioeconomic impact of insomnia. *Pharmacoeconomics* 1-14.

Chiodera, P., Volpi, R., Capretti, L., Marchesi, C., d'Amato, L., De Ferri, A., Bianconi, L., and Coiro, V. (1991). Effect of estrogen or insulin-induced hypoglycemia on plasma oxytocin levels in bulimia and anorexia nervosa. *Metabolism* 40, 1226-1230.

Choleris, E., Devidze, N., Kavaliers, M., and Pfaff, D.W. (2008). Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. *Progress in brain research* 170, 291-303.

Chuah, L.Y.M., Dolcos, F., Chen, A.K., Zheng, H., Parimal, S., and Chee, M.W.L. (2010). Sleep Deprivation and Interference by Emotional Distracters. *Sleep* 33, 1305-1313.

Cole, J.C., Dubois, D., and Kosinski, M. (2007). Use of patient-reported sleep measures in clinical trials of pain treatment: a literature review and synthesis of current sleep measures and a conceptual model of sleep disturbance in pain. *Clin Ther* 29 *Suppl*, 2580-2588.

Collu, R., Gibb, W., and Ducharme, J. (1984). Role of catecholamines in the inhibitory effect of immobilization stress on testosterone secretion in rats. *Biology of reproduction* 30, 416-422.

Condés-Lara, M., Martínez-Lorenzana, G., Rubio-Beltrán, E., Rodríguez-Jiménez, J., Rojas-Piloni, G., and González-Hernández, A. (2015). Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation enhances c-Fos expression in spinal and supraspinal structures related to pain modulation. *Neuroscience Research* 98, 59-63.

De Rui, M., Marini, I., Bartolucci, M.L., Inelmen, E.M., Bortolotti, F., Manzato, E., Gatto, M.R., Checchi, L., and Sergi, G. (2015). Pressure pain threshold of the cervico-facial muscles in healthy elderly people: the role of gender, age and dominance. *Gerodontology* 32, 274-280.

Deetjen, P., Speckmann, E.-J., and Hescheler, J. (2005). *Nozizeption und Schmerz In Physiologie* (Elsevier), p. 85.

Dinges, D.F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K.A., Powell, J.W., Ott, G.E., Aptowicz, C., and Pack, A.I. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 20, 267-277.

Doran, S.M., Van Dongen, H.P., and Dinges, D.F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch Ital Biol* 139, 253-267.

Dressendorfer, R.A., Kirschbaum, C., Rohde, W., Stahl, F., and Strasburger, C.J. (1992). Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43, 683-692.

Drewes, A.M., Rossel, P., Arendt-Nielsen, L., Nielsen, K.D., Hansen, L.M., Birket-Smith, L., and Stengaard-Pedersen, K. (1997). Sleepiness does not modulate experimental joint pain in healthy volunteers. *Scand J Rheumatol* 26, 399-400.

Durmer, J.S., and Dinges, D.F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Paper presented at: Seminars in neurology (Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.).

Eckstein, M., Becker, B., Scheele, D., Scholz, C., Preckel, K., Schlaepfer, T.E., Grinevich, V., Kendrick, K.M., Maier, W., and Hurlmann, R. (2015). Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry* 78, 194-202.

Edwards, R.R., Grace, E., Peterson, S., Klick, B., Haythornthwaite, J.A., and Smith, M.T. (2009). Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain* 13, 1043-1047.

Eek, F., Karlson, B., Garde, A.H., Hansen, A.M., and Orbaek, P. (2012). Cortisol, sleep, and recovery - Some gender differences but no straight associations. *Psychoneuroendocrinology* 37, 56-64.

Eisenach, J.C., Tong, C., and Curry, R. (2015). Phase 1 safety assessment of intrathecal oxytocin. *Anesthesiology* 122, 407-413.

Ellermeier, W., and Westphal, W. (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 61, 435-439.

Eriksen, J., Jensen, M.K., Sjogren, P., Ekholm, O., and Rasmussen, N.K. (2003). Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 106, 221-228.

Everson, C.A., Gilliland, M.A., Kushida, C.A., Pilcher, J.J., Fang, V.S., Refetoff, S., Bergmann, B.M., and Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: IX. Recovery. *Sleep* 12, 60-67.

Facco, F.L., Kramer, J., Ho, K.H., Zee, P.C., and Grobman, W.A. (2010). Sleep disturbances in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 115, 77-83.

Fadda, P., Tortorella, A., and Fratta, W. (1991). Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neurosci Lett* 129, 315-317.

Farooqui, S.M., Brock, J.W., and Zhou, J. (1996). Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. *Pharmacol Biochem Behav* 54, 385-391.

Fillington, R.B., King, C.D., Ribeiro-Dasilva, M.C., Rahim-Williams, B., and Riley, J.L., 3rd (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 10, 447-485.

Finan, P.H., Goodin, B.R., and Smith, M.T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 14, 1539-1552.

France, C.R., and Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 81, 77-84.

Friedrich, M., Hahne, J., and Wepner, F. (2009). Examination of Gender Differences in Patients with Chronic Widespread Musculoskeletal Pain. *J Mens Health* 6, 233-233.

Fruhstorfer, H., Lindblom, U., and Schmidt, W.C. (1976). Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39, 1071-1075.

Fujihara, H., Serino, R., Ueta, Y., Sei, H., and Morita, Y. (2003). Six-hour selective REM sleep deprivation increases the expression of the galanin gene in the hypothalamus of rats. *Brain research Molecular brain research* 119, 152-159.

Gamal-Eltrabily, M., and Manzano-Garcia, A. (2017). Role of central oxytocin and dopamine systems in nociception and their possible interactions: suggested hypotheses. *Rev Neurosci*.

Gazerani, P., Andersen, O.K., and Arendt-Nielsen, L. (2005). A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain* 118, 155-163.

Gazerani, P., Wang, K., Cairns, B.E., Svensson, P., and Arendt-Nielsen, L. (2006). Effects of subcutaneous administration of glutamate on pain, sensitization and vasomotor responses in healthy men and women. *Pain* 124, 338-348.

Generaal, E., Vogelzangs, N., Penninx, B.W., and Dekker, J. (2016). Insomnia, sleep duration, depressive symptoms and the onset of chronic multi-site musculoskeletal pain. *Sleep*.

Gerner, R.H., Post, R.M., Gillin, C., and Bunney, W.E. (1979). Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *Journal of Psychiatric Research* 15, 21-40.

Goel, N., Kim, H., and Lao, R.P. (2005). Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology international* 22, 905-915.

Goldstein-Piekarski, A.N., Greer, S.M., Saletin, J.M., Harvey, A.G., Williams, L.M., and Walker, M.P. (2018). Sex, Sleep Deprivation, and the Anxious Brain. *Journal of cognitive neuroscience* 30, 565-578.

Gonzalez-Hernandez, A., Manzano-Garcia, A., Martinez-Lorenzana, G., Tello-Garcia, I.A., Carranza, M., Aramburo, C., and Condes-Lara, M. (2017). Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide-dynamic-range neurons. *Pain* 158, 2117-2128.

Gonzalez-Hernandez, A., Rojas-Piloni, G., and Condes-Lara, M. (2014). Oxytocin and analgesia: future trends. *Trends Pharmacol Sci* 35, 549-551.

Gonzalez-Ortiz, M., Martinez-Abundis, E., Balcazar-Munoz, B., and Pascoe-Gonzalez, S. (2000). Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 13, 80-83.

Gonzalez-Santos, M., Gajá-Rodríguez, O., Alonso-Uriarte, R., Sojo-Aranda, I., and Cortes-Gallegos, V. (1989). Sleep deprivation and adaptive hormonal responses of healthy men. *Archives of andrology* 22, 203-207.

Goodin, B.R., Anderson, A.J.B., Freeman, E.L., Bulls, H.W., Robbins, M.T., and Ness, T.J. (2015a). Intranasal Oxytocin Administration is Associated With Enhanced Endogenous Pain Inhibition and Reduced Negative Mood States. *Clin J Pain* 31, 757-767.

Goodin, B.R., Ness, T.J., and Robbins, M.T. (2015b). Oxytocin – A Multifunctional Analgesic for Chronic Deep Tissue Pain. *Current pharmaceutical design* 21, 906-913.

Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., and Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 136, 142-149.

Greenspan, J.D., Craft, R.M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K.J., Fillingim, R.B., Gold, M.S., Holdcroft, A., Lautenbacher, S., and Mayer, E.A. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132, S26-S45.

Greenspan, J.D., and McGillis, S.L. (1991). Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Mot Res* 8, 137-147.

Grewen, K.M., Light, K.C., Mechlin, B., and Girdler, S.S. (2008). Ethnicity is associated with alterations in oxytocin relationships to pain sensitivity in women. *Ethn Health* 13, 219-241.

Grinevich, V., Knobloch-Bollmann, H.S., Eliava, M., Busnelli, M., and Chini, B. (2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biol Psychiat* 79, 155-164.

Grone, E., Crispin, A., Fleckenstein, J., Irnich, D., Treede, R.D., and Lang, P.M. (2012). Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. *J Pain* 13, 73-80.

Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G.E., and Gater, R. (1998). Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 280, 147-151.

Haack, M., and Mullington, J.M. (2005). Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain* 119, 56-64.

Haack, M., Scott-Sutherland, J., Santangelo, G., Simpson, N.S., Sethna, N., and Mullington, J.M. (2012). Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain* 16, 522-533.

Hardy, J.D., Wolff, H.G., and Goodell, H. (1950). Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *Journal of Clinical Investigation* 29, 115.

Hedman, C., Pohjasvaara, T., Tolonen, U., Suhonen-Malm, A.S., and Myllylä, V.V. (2002). Effects of pregnancy on mothers' sleep. *Sleep Med* 3, 37-42.

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., and Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiat* 54, 1389-1398.

Hemmeter, U., Bischof, R., Hatzinger, M., Seifritz, E., and Holsboer-Trachsler, E. (1998). Microsleep during Partial Sleep Deprivation in Depression. *Biol Psychiat* 43, 829-839.

Herrero, J.F., Laird, J.M., and Lopez-Garcia, J.A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 61, 169-203.

Hobson, J.A., and Pace-Schott, E.F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature reviews Neuroscience* 3, 679-693.

Hoferl, M., Krist, S., and Buchbauer, G. (2005). Adaptation of DELFIA cortisol kit for determination of salivary cortisol concentration. *Archiv der Pharmazie* 338, 493-497.

Hohagen, F., Rink, K., Kappler, C., Schramm, E., Riemann, D., Weyerer, S., and Berger, M. (1993). Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242, 329-336.

Iacovides, S., George, K., Kamerman, P., and Baker, F.C. (2017). Sleep Fragmentation Hypersensitizes Healthy Young Women to Deep and Superficial Experimental Pain. *J Pain* 18, 844-854.

Iranzo, A., and Aparicio, J. (2009). A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 10, 9-12.

Irwin, M.R., Olmstead, R., and Carroll, J.E. (2016). Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry* 80, 40-52.

Jackson, T., Iezzi, T., Gunderson, J., Nagasaka, T., and Fritch, A. (2002). Gender differences in pain perception: The mediating role of self-efficacy beliefs. *Sex Roles* 47, 561-568.

Janssen, S.A., Spinhoven, P., and Brosschot, J.F. (2001). Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research* 51, 479-485.

Jensen, M.T., and Petersen, K.L. (2006). Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers. *J Pain* 7, 211-217.

Jovanovic, U.J. (1971). Bioelectric and diurnal rhythmic changes following long experimental deprivation of sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 30, 167.

Jurgens, T.P., Sawatzki, A., Henrich, F., Magerl, W., and May, A. (2014). An improved model of heat-induced hyperalgesia--repetitive phasic heat pain causing primary hyperalgesia to heat and secondary hyperalgesia to pinprick and light touch. *PLoS One* 9, e99507.

Kagerbauer, S.M., Martin, J., Schuster, T., Blobner, M., Kochs, E.F., and Landgraf, R. (2013). Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *J Neuroendocrinol* 25, 668-673.

Kales, A., and Rechtschaffen, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects (Washington, DC: United States Government Printing Office).

Kasper, S., and Möller, H.J. (2013). *Therapeutischer Schlafentzug: Klinik und Wirkmechanismen* (Springer Vienna).

Kessner, S., Sprenger, C., Wrobel, N., Wiech, K., and Bingel, U. (2013). Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *Jama* 310, 1733-1735.

Kim, D.J., Lee, H.P., Kim, M.S., Park, Y.J., Go, H.J., Kim, K.S., Lee, S.P., Chae, J.H., and Lee, C.T. (2001). The effect of total sleep deprivation on cognitive functions in normal adult male subjects. *The International journal of neuroscience* 109, 127-137.

Kirschbaum, C., and Hellhammer, D.H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19, 313-333.

Kirschbaum, C., Wust, S., and Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med* 54, 648-657.

Kleitman, N. (1957). Sleep, wakefulness, and consciousness. *Psychol Bull* 54, 354-359; discussion 360.

Knobloch, H.S., Charlet, A., Hoffmann, L.C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A.H., Osten, P., Schwarz, M.K., Seeburg, P.H., Stoop, R., *et al.* (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 73, 553-566.

Knutson, K.L. (2005). The association between pubertal status and sleep duration and quality among a nationally representative sample of U. S. adolescents. *Am J Hum Biol* 17, 418-424.

Kowalczyk, W.J., Sullivan, M.A., Evans, S.M., Bisaga, A.M., Vosburg, S.K., and Comer, S.D. (2010). Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *J Pain* 11, 330-342.

Kragel, P.A., Kano, M., Van Oudenhove, L., Ly, H.G., Dupont, P., Rubio, A., Delon-Martin, C., Bonaz, B.L., Manuck, S.B., Gianaros, P.J., *et al.* (2018). Generalizable representations of pain, cognitive control, and negative emotion in medial frontal cortex. *Nature neuroscience* 21, 283-289.

Krohne, H.W., Egloff, B., Kohlmann, C.W., and Tausch, A. (1996). Investigations with a German version of the positive and negative affect schedule (PANAS). *Diagnostica* 42, 139-156.

Kroner-Herwig, B., Gassmann, J., Tromsdorf, M., and Zahrend, E. (2012). The effects of sex and gender role on responses to pressure pain. *Psychosoc Med* 9, Doc01.

Krueger, G.P. (1989). Sustained work, fatigue, sleep loss and performance: A review of the issues. *Work & Stress* 3, 129-141.

Kryger, M.H., Roth, T., and Dement, W.C. (2005). Principles and practice of sleep medicine.

Kundermann, B., Krieg, J.C., Schreiber, W., and Lautenbacher, S. (2004a). The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag* 9, 25-32.

Kundermann, B., Sernal, J., Huber, M.T., Krieg, J.C., and Lautenbacher, S. (2004b). Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 66, 932-937.

Kushida, C.A. (2005). *Sleep Deprivation: Basic Science, Physiology, And Behavior* (Marcel Dekker).

Landis, C.A. (2011). Sleep, pain, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome. *Handb Clin Neurol* 98, 613-637.

Larson, R.A., and Carter, J.R. (2016). Total Sleep Deprivation and Pain Perception during Cold Noxious Stimuli in Humans. *Scand J Pain* 13, 12-16.

Laughlin, G.A., and Barrett-Connor, E. (2000). Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 3561-3568.

Lautenbacher, S., Kundermann, B., and Krieg, J.C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 10, 357-369.

Lautenbacher, S., Kunz, M., and Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter? *Pain* 140, 429-435.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz Test GmbH.

Lavigne, G., Zucconi, M., Castronovo, C., Manzini, C., Marchettini, P., and Smirne, S. (2000). Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain* 84, 283-290.

Lavigne, G.J., Nashed, A., Manzini, C., and Carra, M.C. (2011). Does Sleep Differ Among Patients with Common Musculoskeletal Pain Disorders? *Curr Rheumatol Rep* 13, 535-542.

Lechner Stefan, G. (2017). Neue Einsichten in die spinalen und peripheren Signalwege der Schmerzentstehung. In e-Neuroforum, pp. 173.

Lee, K.A. (2005). *Sleep Deprivation: Clinical Issues, Pharmacology, and Sleep Loss Effects* (Oxford University Press).

Lee, S.K., Ryu, P.D., and Lee, S.Y. (2013). Differential distributions of neuropeptides in hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Neuroscience Letters* 556, 160-165.

Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., and Van Cauter, E. (1997). Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep* 20, 865-870.

Leproult, R., and Van Cauter, E. (2011). Effect of 1 Week of Sleep Restriction on Testosterone Levels in Young Healthy Men. *JAMA* 305, 2173-2174.

Lim, J., and Dinges, D.F. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci* 1129, 305-322.

Louvel, D., Delvaux, M., Felez, A., Fioramonti, J., Bueno, L., Lazorthes, Y., and Frexinos, J. (1996). Oxytocin increases thresholds of colonic visceral perception in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 39, 741.

MacDonald, K., and Feifel, D. (2014). Oxytocin's role in anxiety: a critical appraisal. *Brain Res* 1580, 22-56.

Macdonald, K., and Macdonald, T.M. (2010). The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harvard review of psychiatry* 18, 1-21.

Macdonald, K.S. (2012). Sex, receptors, and attachment: a review of individual factors influencing response to oxytocin. *Frontiers in neuroscience* 6, 194.

Magerl, W., and Treede, R.-D. (2011). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung*, B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger, and P. Nilges, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 29-75.

Magerl, W., Wilk, S.H., and Treede, R.D. (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 74, 257-268.

Mahowald, M.W., Mahowald, M.L., Bundlie, S.R., and Ytterberg, S.R. (1989). Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 32, 974-983.

Mai, E., and Buysse, D.J. (2008). Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Sleep Medicine Clinics* 3, 167-174.

Malkin, C.J., Pugh, P.J., Jones, R.D., Kapoor, D., Channer, K.S., and Jones, T.H. (2004). The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3313-3318.

Manber, R., and Bootzin, R.R. (1997). Sleep and the menstrual cycle. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 16, 209-214.

Marazziti, D., Dell'Osso, B., Baroni, S., Mungai, F., Catena, M., Rucci, P., Albanese, F., Giannaccini, G., Betti, L., Fabbri, L., *et al.* (2006). A relationship between oxytocin and anxiety of romantic attachment. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2, 28.

Martin, J., Kagerbauer, S.M., Schuster, T., Blobner, M., Kochs, E.F., and Landgraf, R. (2014). Vasopressin and oxytocin in CSF and plasma of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuropeptides* 48, 91-96.

Matre, D., Andersen, M.R., Knardahl, S., and Nilsen, K.B. (2016). Conditioned pain modulation is not decreased after partial sleep restriction. *European Journal of Pain* 20, 408-416.

Matussek, N., Ackenheil, M., Athen, D., Beckmann, H., Benkert, O., Dittmer, T., Hippus, H., Loosen, P., Rütger, E., and Scheller, M. (1974). Catecholamine metabolism under sleep deprivation therapy of improved and not improved depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 7, 108-114.

McCrae, C.S., McNamara, J.P., Rowe, M.A., Dzierzewski, J.M., Dirk, J., Marsiske, M., and Craggs, J.G. (2008). Sleep and affect in older adults: using multilevel modeling to examine daily associations. *J Sleep Res* 17, 42-53.

McNair, D., Lorr, M., and Droppleman, L. (1971). Profile of mood state manual. San Diego (CA): Educational and Industrial Testing Service.

McQuaid, R.J., McInnis, O.A., Paric, A., Al-Yawer, F., Matheson, K., and Anisman, H. (2016). Relations between plasma oxytocin and cortisol: The stress buffering role of social support. *Neurobiol Stress* 3, 52-60.

Mendell, L.M. (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 16, 316-332.

Menon, R., Grund, T., Zoicas, I., Althammer, F., Fiedler, D., Biermeier, V., Bosch, O.J., Hiraoka, Y., Nishimori, K., Eliava, M., *et al.* (2018). Oxytocin Signaling in the Lateral Septum Prevents Social Fear during Lactation. *Curr Biol* 28, 1066-1078.e1066.

Miles, L., Raynal, D., and Wilson, M. (1977). Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science* 198, 421-423.

Moldofsky, H., and Scarisbrick, P. (1976). Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 38, 35-44.

Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., and Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 37, 341-351.

Montplaisir, J., and Godbout, R.e. (1990). Sleep and biological rhythms : basic mechanisms and applications to psychiatry / edited by Jacques Montplaisir, Roger Godbout (New York: Oxford University Press).

Mullington, J.M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J.M., and Meier-Ewert, H.K. (2009). Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progress in cardiovascular diseases* 51, 294-302.

Mutschler, I., Ball, T., Wankerl, J., and Strigo, I.A. (2012). Pain and emotion in the insular cortex: evidence for functional reorganization in major depression. *Neurosci Lett* 520, 204-209.

Nascimento, D.C., Andersen, M.L., Hipolide, D.C., Nobrega, J.N., and Tufik, S. (2007). Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res* 178, 216-220.

Neumann, I.D. (2008). Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 20, 858-865.

Neumann, I.D., and Slattery, D.A. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry* 79, 213-221.

Nijs, J., Mairesse, O., Neu, D., Leysen, L., Danneels, L., Cagnie, B., Meeus, M., Moens, M., Ickmans, K., and Goubert, D. (2018). Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Physical therapy*.

Norata, G.D., Tibolla, G., Seccomandi, P.M., Poletti, A., and Catapano, A.L. (2006). Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 546-554.

Ochoa, J.L., and Yarnitsky, D. (1993). Mechanical Hyperalgesias in Neuropathic Pain Patients - Dynamic and Static Subtypes. *Ann Neurol* 33, 465-472.

Ohayon, M. (1996). Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 19, S7-15.

Ohayon, M.M. (2004). Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 12, 5-9.

Ohayon, M.M. (2007). Insomnia: a ticking clock for depression? *J Psychiatr Res* 41, 893-894.

Ohayon, M.M., Caulet, M., and Lemoine, P. (1998). Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Comprehensive psychiatry* 39, 185-197.

Older, S.A., Battafarano, D.F., Danning, C.L., Ward, J.A., Grady, E.P., Derman, S., and Russell, I.J. (1998). The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 25, 1180-1186.

Olsen, M.N., Sherry, D.D., Boyne, K., McCue, R., Gallagher, P.R., and Brooks, L.J. (2013). Relationship between sleep and pain in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Sleep* 36, 509-516.

Onen, S.H., Alloui, A., Gross, A., Eschallier, A., and Dubray, C. (2001). The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 10, 35-42.

Opstad, P.K., and Aakvaag, A. (1982). Decreased serum levels of oestradiol, testosterone and prolactin during prolonged physical strain and sleep deprivation, and the influence of a high calory diet. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 49, 343-348.

Paloyelis, Y., Krahe, C., Maltezos, S., Williams, S.C., Howard, M.A., and Fotopoulou, A. (2016). The Analgesic Effect of Oxytocin in Humans: A Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Study Using Laser-Evoked Potentials. *J Neuroendocrinol* 28.

Pardo, G.V., Goularte, J.F., Hoefel, A.L., de Castro, A.L., Kucharski, L.C., da Rosa Araujo, A.S., and Lucion, A.B. (2016). Effects of sleep restriction during pregnancy on the mother and fetuses in rats. *Physiol Behav* 155, 66-76.

Patisaul, H.B., Scordalakes, E.M., Young, L.J., and Rissman, E.F. (2003). Oxytocin, But Not Oxytocin Receptor, is Regulated by Oestrogen Receptor  $\beta$  in the Female Mouse Hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology* 15, 787-793.

Perkins, B.A., and Brill, V. (2003). Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 114, 1167-1175.

Pestronk, A., Florence, J., Levine, T., Al-Lozi, M.T., Lopate, G., Miller, T., Ramneantu, I., Waheed, W., and Stambuk, M. (2004). Sensory exam with a quantitative tuning fork: rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. *Neurology* 62, 461-464.

Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30, 263-288.

Pfaff, D., Waters, E., Khan, Q., Zhang, X., and Numan, M. (2011). Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology* 152, 1209-1217.

Pflug, B., and Tolle, R. (1971). Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry* 6, 187-196.

Philip, P., Ghorayeb, I., Stoohs, R., Menny, J.C., Dabadie, P., Bioulac, B., and Guilleminault, C. (1996). Determinants of sleepiness in automobile drivers. *J Psychosom Res* 41, 279-288.

Philip, P., Taillard, J., Guilleminault, C., Quera Salva, M.A., Bioulac, B., and Ohayon, M. (1999). Long distance driving and self-induced sleep deprivation among automobile drivers. *Sleep* 22, 475-480.

Pilcher, J.J., and Huffcutt, A.I. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 19, 318-326.

Pilcher, J.J., and Walters, A.S. (1997). How sleep deprivation affects psychological variables related to college students' cognitive performance. *Journal of American College Health* 46, 121-126.

Pires, G.N., Bezerra, A.G., Tufik, S., and Andersen, M.L. (2016). Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 24, 109-118.

Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E.L., and Drangsholt, M.T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain* 150, 309-318.

Pud, D., Sprecher, E., and Yarnitsky, D. (2005). Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 380, 209-213.

Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L.A., Dion, D., Dupuis, G., and Choiniere, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 153, 602-618.

Rash, J.A., and Campbell, T.S. (2014). The effect of intranasal oxytocin administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, double-blind, within-participants crossover investigation. *Psychosom Med* 76, 422-429.

Rechtschaffen, A., and Bergmann, B.M. (1995). Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 69, 55-63.

Redwine, L., Hauger, R.L., Gillin, J.C., and Irwin, M. (2000). Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85, 3597-3603.

Rice, A.S., Smith, B.H., and Blyth, F.M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain* 157, 791-796.

Riem, M.M.E., Bakermans-Kranenburg, M.J., Pieper, S., Tops, M., Boksem, M.A.S., Vermeiren, R.R.J.M., van Ijzendoorn, M.H., and Rombouts, S.A.R.B. Oxytocin Modulates Amygdala, Insula, and Inferior Frontal Gyrus Responses to Infant Crying: A Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiat* 70, 291-297.

Riemann, D. (2007). Insomnia and comorbid psychiatric disorders. *Sleep Med* 8 *Suppl* 4, S15-20.

Riley, J.L., E. Robinson, M., Wise, E.A., and Price, D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 81, 225-235.

Roehrs, T. (2000). Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone* 2, 1-15.

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., *et al.* (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-243.

Ross, H.E., and Young, L.J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30, 534-547.

Ross, J.J. (1965). Neurological Findings after Prolonged Sleep Deprivation. *Arch Neurol* 12, 399-403.

Roth, T., and Roehrs, T. (2003). Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone* 5, 5-15.

Russell, J.A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology* 39, 1161–1178.

Sadeh, A., Gruber, R., and Raviv, A. (2003). The effects of sleep restriction and extension on school-age children: What a difference an hour makes. *Child development* 74, 444-455.

Sagaspe, P., Sanchez-Ortuno, M., Charles, A., Taillard, J., Valtat, C., Bioulac, B., and Philip, P. (2006). Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain and cognition* 60, 76-87.

Salonia, A., Nappi, R.E., Pontillo, M., Daverio, R., Smeraldi, A., Briganti, A., Fabbri, F., Zanni, G., Rigatti, P., and Montorsi, F. (2005). Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Hormones and behavior* 47, 164-169.

Saper, C.B., Scammell, T.E., and Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257-1263.

Scheele, D., Plota, J., Stoffel-Wagner, B., Maier, W., and Hurlmann, R. (2016). Hormonal contraceptives suppress oxytocin-induced brain reward responses to the partner's face. *Social cognitive and affective neuroscience* 11, 767-774.

Schmid, S.M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Lehnert, H., and Schultes, B. (2012). Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77, 749-754.

Schmidt, R.F. (2011). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. In Springer-Lehrbuch (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg).

Schneider, W., Eschman, A., and Zuccolotto, A. (2012). *E-Prime User's Guide*. Pittsburgh: Psychology Software Tools, Inc.

Schoenen, J., Lotstra, F., Vierendeels, G., Reznik, M., and Vanderhaeghen, J.J. (1985). Substance P, enkephalins, somatostatin, cholecystokinin, oxytocin, and vasopressin in human spinal cord. *Neurology* 35, 881-881.

Schuh-Hofer, S., Baumgartner, U., and Treede, R.D. (2015). Effect of sleep deprivation on the electrophysiological signature of habituation to noxious laser stimuli. *European Journal of Pain* 19, 1197-1209.

Schuh-Hofer, S., Wodarski, R., Pfau, D.B., Caspani, O., Magerl, W., Kennedy, J.D., and Treede, R.D. (2013). One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: A surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain* 154, 1613-1621.

Scott, B.A., and Judge, T.A. (2006). Insomnia, emotions, and job satisfaction: A multilevel study. *Journal of Management* 32, 622-645.

Scott, J.P., McNaughton, L.R., and Polman, R.C. (2006). Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Physiol Behav* 87, 396-408.

Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G.A., Nappi, G., and Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 112, 353-360.

Silber, M., Almkvist, O., Larsson, B., Stock, S., and Uvnas-Moberg, K. (1987). The effect of oral contraceptive pills on levels of oxytocin in plasma and on cognitive functions. *Contraception* 36, 641-650.

Singer, F., and Zumoff, B. (1992). Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. *Steroids* 57, 86-89.

Singer, T., Snozzi, R., Bird, G., Petrovic, P., Silani, G., Heinrichs, M., and Dolan, R.J. (2008). Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion (Washington, DC)* 8, 781-791.

Sivertsen, B., Lallukka, T., Petrie, K.J., Steingrimsdottir, O.A., Stubhaug, A., and Nielsen, C.S. (2015). Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain* 156, 1433-1439.

Smith, M.T., Edwards, R.R., McCann, U.D., and Haythornthwaite, J. (2007). The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep* 30, 494-505.

Smith, M.T., and Haythornthwaite, J.A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev* 8, 119-132.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., and Vagg, P.R. (1970). State-trait anxiety inventory (STAI). *BiB* 2010, 180.

Stanley, N. (2005). The physiology of sleep and the impact of ageing. *Eur Urol Suppl* 3, 17-23.

Staud, R., Robinson, M.E., Vierck, C.J., Jr., and Price, D.D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 101, 167-174.

Striepens, N., Kendrick, K.M., Maier, W., and Hurlmann, R. (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in neuroendocrinology* 32, 426-450.

Taylor, D.J., Lichstein, K.L., Durrence, H.H., Reidel, B.W., and Bush, A.J. (2005). Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep* 28, 1457-1464.

Taylor, D.J., Mallory, L.J., Lichstein, K.L., Durrence, H.H., Riedel, B.W., and Bush, A.J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 30, 213-218.

Thompson, T., Keogh, E., French, C.C., and Davis, R. (2008). Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli. *Pain* 134, 187-196.

Tomim, D.H., Pontarolla, F.M., Bertolini, J.F., Arase, M., Tobaldini, G., Lima, M.M., and Fischer, L. (2016). The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol* 53, 1706-1717.

Tracy, L.M., Labuschagne, I., Georgiou-Karistianis, N., Gibson, S.J., and Giummarra, M.J. (2017). Sex-specific effects of intranasal oxytocin on thermal pain perception: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 83, 101-110.

Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N., and Campbell, J.N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 38, 397-421.

Treede, R.D., Rolke, R., Andrews, K., and Magerl, W. (2002). Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain* 98, 235-240.

Treuer, K., Norman, T.R., and Armstrong, S.M. (1996). Overnight human plasma melatonin, Cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery. *Journal of Pineal Research* 20, 7-14.

Van Dongen, H.P., Vitellaro, K.M., and Dinges, D.F. (2005). Individual differences in adult human sleep and wakefulness: Leitmotif for a research agenda. *Sleep* 28, 479-496.

Vardar, S.A., Öztürk, L., Kurt, C., Bulut, E., Sut, N., and Vardar, E. (2007). Sleep Deprivation Induced Anxiety and Anaerobic Performance. *Journal of Sports Science & Medicine* 6, 532-537.

Vgontzas, A.N., and Chrousos, G.P. (2002). Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31, 15-36.

Villanueva, L., and Le Bars, D. (1995). The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 28, 113-125.

Vining, R.F., and McGinley, R.A. (1986). Hormones in saliva. *Crit Rev Clin Lab Sci* 23, 95-146.

Vlaeyen, J.W., and Linton, S.J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain* 153, 1144-1147.

Voderholzer, U., Al-Shajlawi, A., Weske, G., Feige, B., and Riemann, D. (2003). Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 17, 162-172.

Von Aster, M., Neubauer, A., and Horn, R. (2006). Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt/Main, Germany: Harcourt Test Services.

Walsh, J.K. (2004). Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 8, 13-19.

Watson, D., Clark, L.A., and Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54, 1063-1070.

Wechsler, D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised: Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

Weisman, O., Zagoory-Sharon, O., Schneiderman, I., Gordon, I., and Feldman, R. (2013). Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 38, 694-701.

Wesemann, W., Weiner, N., Rotsch, M., and Schulz, E. (1983). Serotonin binding in rat brain: circadian rhythm and effect of sleep deprivation. *J Neural Transm Suppl* 18, 287-294.

Willis, W.D., and Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 14, 2-31.

- Windle, R.J., Gamble, L.E., Kershaw, Y.M., Wood, S.A., Lightman, S.L., and Ingram, C.D. (2006). Gonadal steroid modulation of stress-induced hypothalamo-pituitary-adrenal activity and anxiety behavior: role of central oxytocin. *Endocrinology* 147, 2423-2431.
- Wodarski, R., Schuh-Hofer, S., Yurek, D.A., Wafford, K.A., Gilmour, G., Treede, R.D., and Kennedy, J.D. (2015). Development and pharmacological characterization of a model of sleep disruption-induced hypersensitivity in the rat. *Eur J Pain* 19, 554-566.
- Woolf, C.J. (1995). An overview of the mechanisms of hyperalgesia. *Pulm Pharmacol* 8, 161-167.
- Woolf, C.J., and Ma, Q. (2007). Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* 55, 353-364.
- Xin, Q., Bai, B., and Liu, W. (2017). The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system. *Neurochem Int* 103, 57-64.
- Yang, J., Liang, J.Y., Li, P., Pan, Y.J., Qiu, P.Y., Zhang, J., Hao, F., and Wang, D.X. (2011). Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. *Peptides* 32, 1255-1261.
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., and Hemli, J.A. (1995). Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 60, 329-332.
- Young, T., Finn, L., Austin, D., and Peterson, A. (2003). Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 167, 1181-1185.
- Zhang, B., and Wing, Y.-K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 29, 85-93.
- Ziegler, D., Mayer, P., and Gries, F.A. (1988). Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1420-1424.
- Ziegler, E.A., Magerl, W., Meyer, R.A., and Treede, R.D. (1999). Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain : a journal of neurology* 122 ( Pt 12), 2245-2257.
- Zunhammer, M., Geis, S., Busch, V., Eichhammer, P., and Greenlee, M.W. (2016). Pain modulation by intranasal oxytocin and emotional picture viewing - a randomized double-blind fMRI study. *Scientific reports* 6, 31606.
- Zunhammer, M., Geis, S., Busch, V., Greenlee, M.W., and Eichhammer, P. (2015). Effects of intranasal oxytocin on thermal pain in healthy men: a randomized functional magnetic resonance imaging study. *Psychosom Med* 77, 156-166.

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1-1 NOZIZEPTOREN .....	7
ABBILDUNG 1-2 ASZENDIERENDE SCHMERZBAHNEN .....	8
ABBILDUNG 1-3 DESZENDIERENDE SCHMERZKONTROLLE (MODIFIZIERT NACH MAGERL ET AL. 2011).....	10
ABBILDUNG 1-4 SCHLAFPROFIL .....	15
ABBILDUNG 1-5 DURCHSCHNITTLICHE PRÄVALENZ VON INSOMNIE .....	17
ABBILDUNG 3-1 AKTOGRAMM.....	26
ABBILDUNG 3-2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VERSUCHSABLAUFES .....	28
ABBILDUNG 3-4 QST-TESTBATTERIE DES DEUTSCHEN FORSCHUNGSVERBUND NEUROPATHISCHER SCHMERZ.....	30
ABBILDUNG 3-4 QST APPARATUR ZUR MESSUNG SENSORISCHER REIZE .....	35
ABBILDUNG 3-6 COMPUTER GESTÜTZTE PSYCHOMOTORISCHE VIGILANZTESTUNG (E-PRIME VOL.2).....	39
ABBILDUNG 4-1 Z-PROFIL ALLER QST PARAMETER.....	44
ABBILDUNG 4-2 NOZIZEPTIVE, THERMISCHE REIZE UND WIND UP. ....	45
ABBILDUNG 4-3 NOZIZEPTIVE MECHANISCHE REIZE. ....	46
ABBILDUNG 4-4 EINFLUSS VON SCHLAFENTZUG AUF DIE MPS BEI VERSCHIEDENEN PINPRICK STÄRKEN. ....	47
ABBILDUNG 4-5 GESCHLECHTSSPEZIFISCHER EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF DEN COLD PRESSOR TEST.....	49
ABBILDUNG 4-6 KÄLTESCHMERZTOLERANZ IM RAHMEN DES EISWASSERTESTES.....	49
ABBILDUNG 4-7 STATE ANGST INVENTAR (STAI-S) .....	50
ABBILDUNG 4-8 PANAS TEST. ....	51
ABBILDUNG 4-9 PVT TEST. ....	52
ABBILDUNG 4-10 EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF DIE FEHLERRATE. ....	52
ABBILDUNG 4-11 EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF DAS ARBEITSGEDÄCHTNIS. ....	53
ABBILDUNG 4-12 EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF DIE OXYTOCIN-KONZENTRATION IM PLASMA .....	54
ABBILDUNG 4-13 KORRELATION ZWISCHEN OXYTOCIN UND DER HITZESCHMERZSCHWELLE .....	55
ABBILDUNG 4-14 KORRELATION ZWISCHEN OXYTOCIN UND DER DESZENDIERENDEN SCHMERZINHIBITION.....	56
ABBILDUNG 4-15 KORRELATION ZWISCHEN OXYTOCIN UND STAI .....	57
ABBILDUNG 4-16 EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF CORTISOL (MORGENS) .....	58
ABBILDUNG 4-17 EFFEKT VON SCHLAFENTZUG AUF CORTISOL (MITTAGS). ....	58
ABBILDUNG 4-18 EINFLUSS VON SCHLAFENTZUG AUF TESTOSTERON (MORGENS).....	59
ABBILDUNG 4-19 EINFLUSS VON SCHLAFENTZUG AUF ÖSTRADIOL (MORGENS). ....	59

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1-1 CHARAKTERISTIKA DER VERSCHIEDENEN SCHLAFSTADIEN.....	16
TABELLE 3-1 QUANTITATIVE SENSORISCHE TESTUNG NACH NERVENKLASSEN SORTIERT.....	34
TABELLE 10-1 DEMOGRAPHISCHE DATEN .....	102
TABELLE 10-2 ÜBERSICHT AUFFÄLLIGER EMPFINDUNGEN NACH SCHLAFENTZUG .....	102
TABELLE 10-3 ÜBERSICHT ÜBER ALLE QST PARAMETER .....	103
TABELLE 10-4 STATISTISCHE ERGEBNISSE (GEPAARTE T-TESTS) UND EFFEKTSTÄRKEN VERSCHIEDENER ZIELPARAMETER .....	104
TABELLE 10-5 RM-ANOVA FÜR VERSCHIEDENE ZIELPARAMETER.....	105
TABELLE 10-6 RM-ANOVA FÜR DIE MPS AUFGETEILT NACH PINPRICK STÄRKEN.....	105
TABELLE 10-7 KORRELATION VON OXYTOCIN-KONZENTRATIONEN MIT DIVERSEN ZIELPARAMETERN. ....	106
TABELLE 10-8 HIERARCHISCHES REGRESSIONSMODEL: KORRELATION ZWISCHEN HPT UND OXYTOCIN .....	106
TABELLE 10-9 HIERARCHISCHES REGRESSIONSMODEL: KORRELATION ZWISCHEN STAI UND OXYTOCIN .....	106
TABELLE 10-10 HIERARCHISCHES REGRESSIONSMODEL: KORRELATION ZWISCHEN OXYTOCIN UND CORTISOL .....	107
TABELLE 10-11 ERGEBNISSE DES EISWASSERTESTES .....	107
TABELLE 10-12 PSYCHOPATHOLOGISCHE TESTUNG VOR UND NACH SCHLAFENTZUG .....	108
TABELLE 10-13 HORMONELLE TESTUNG VOR UND NACH SCHLAFENTZUG, MORGENS UND MITTAGS. ....	108

## 10 ANHANG

10.1 Demographische Daten

	Nr.	m/w	Alter	Schlaf (h)	BDI		STAI-T	PSQI	Lerche/ Eule	Kontrazeptivum
1	1	w	23	7,5	0		22	1	54	ja
10	2	w	22	7,8	0		26	1	55	ja
11	3	w	26	8	0		27	0	51	ja
12	4	w	23	8	0		35	3	43	ja
13	5	w	20	8,5	0		22	1	55	ja
19	6	w	30	7,8	0		37	3	49	ja
22	7	w	24	8	2		28	1	53	ja
25	8	w	23	8,3	0		28	1	51	ja
26	9	w	24	8,5	0		28	1	52	ja
27	10	w	25	7,5	2		32	1	51	ja
2	11	m	24	8,3	0		27	3	52	
5	12	m	22	9,3	2		30	1	50	
6	13	m	25	8	2		25	1	59	
7	14	m	23	8,3	4		26	4	50	
8	15	m	26	8,5	0		28	2	42	
16	16	m	21	8	0		21	1	46	
17	17	m	26	9,3	0		36	1	44	
20	18	m	22	8,5	1		30	1	44	
23	19	m	23	7,5	0		25	2	59	
24	20	m	22	8,5	0		33	4	52	

Tabelle 10-1 Demographische Daten

m/w: männlicher / weibliche Proband/in

BDI: Beck Depressions - Fragebogen (Mögliche Punktzahl: 0-20, cut-off &lt; 11)

STAI-T: Trait Anxiety Inventory, Fragebogen zur allgemeinen Ängstlichkeit (Mögliche Punktzahl: 20-80)

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Mögliche Punktzahl: 0-21)

Lerche/ Eule: Chronotyp Fragebogen (Mögliche Punktzahl: 16 (Abendtyp) -70 (Morgentyp))

10.2 Auffällige Empfindungen nach Schlafentzug

Empfindung	Männlich	Weiblich
Kalt	3	5
Verspannt	1	1
Hungrig	3	1
Gereizt	2	3
Müde	5	7
Fit	3	3

Tabelle 10-2 Übersicht auffälliger Empfindungen nach Schlafentzug

Beschreibung der Probanden über eigenen Gemütszustand nach Schlafentzug

### 10.3 Übersicht über alle QST Parameter

		Männlich		Weiblich		Alle	
	MW±SD	Raw/retrans	Log	Raw/retrans	Log	Raw/retrans	Log
HS CDT	°C	31,176	1,4938 ± 0,0040	31,05	1,491 ± 0,0051	31,12	1,4929 ± 0,0045
SE CDT	°C	31,055	1,4921 ± 0,0074	31,03	1,4917 ± 0,0081	31,04	1,4919 ± 0,0075
HS WDT	°C	33,359	1,5232 ± 0,0059	33,70	1,5275 ± 0,0108	33,53	1,5254 ± 0,0087
SE WDT	°C	33,603	1,5263 ± 0,0092	33,03	1,5189 ± 0,0043	33,32	1,5226 ± 0,0079
HS TSL	ΔT, °C	2,427	0,3390 ± 0,2169	2,18	0,3007 ± 0,1860	2,30	0,3198 ± 0,1977
SE TSL	ΔT, °C	2,944	0,4311 ± 0,2038	1,71	0,2260 ± 0,0819	2,33	0,3285 ± 0,1842
HS MDT		1,152	-0,0087 ± 0,2723	1,00	-0,1498 ± 0,3565	1,07	-0,0793 ± 0,3171
SE MDT		1,067	-0,0560 ± 0,3189	0,87	-0,1045 ± 0,2138	0,97	-0,0803 ± 0,2655
HS VDT		7,67 ± 0,41	n.a.	7,85 ± 0,32	n.a.	7,76 ± 0,37	n.a.
SE VDT		7,64 ± 0,46	n.a.	7,78 ± 0,35	n.a.	7,71 ± 0,40	n.a.
HS CPT	°C	18,13 ± 10,89	n.a.	14,73 ± 9,32	n.a.	16,43 ± 10,02	n.a.
SE CPT	°C	20,12 ± 9,82	n.a.	18,85 ± 6,72	n.a.	19,49 ± 8,21	n.a.
HS HPT	°C	42,81 ± 3,58	n.a.	42,68 ± 3,01	n.a.	42,74 ± 3,22	n.a.
SE HPT	°C	42,68 ± 3,03	n.a.	39,93 ± 2,43	n.a.	41,31 ± 3,02	n.a.
HS PPT	kPa	596,90	2,7459 ± 0,1749	398,80	2,5951 ± 0,0737	497,85	2,6705 ± 0,1518
SE PPT	kPa	554,50	2,7149 ± 0,1634	390,50	2,5797 ± 0,1072	472,50	2,6473 ± 0,1513
HS MPT	mN	109,96	1,8694 ± 0,3721	71,01	1,6286 ± 0,4349	90,48	1,7490 ± 0,4128
SE MPT	mN	48,66	1,5353 ± 0,3937	77,80	1,6045 ± 0,4792	63,23	1,5699 ± 0,4283
HS MPS	NRS 0-100	1,70	0,0113 ± 0,4930	1,53	-0,0540 ± 0,4968	1,61	-0,0213 ± 0,4828
SE MPS	NRS 0-100	2,61	0,1463 ± 0,5731	0,94	-0,1699 ± 0,3584	1,77	-0,0118 ± 0,4927
HS WUR	Ratio	2,72	0,4035 ± 0,1698	2,52	0,3741 ± 0,1562	2,62	0,3888 ± 0,1595
SE WUR	Ratio	2,12	0,3121 ± 0,1200	3,50	0,4783 ± 0,2480	2,81	0,3952 ± 0,2079
HS DMA	NRS 0-100	0		0		0	
SE DMA	NRS 0-100	0		0		0	
HS PHS	No. (0-3)	0		0		0	
SE PHS	No. (0-3)	0		0		0	

**Tabelle 10-3 Übersicht über alle QST Parameter**

CDT (Kälteerkennungsschwelle), WDT (Wärmedetektionsschwelle), TSL (Unterschiedsschwelle), CPT (Kälteschmerzschwelle), HPT (Hitzeschmerzschwelle), MDT (Taktile Detektionsschwelle), MPT (Mechanische Schmerzschwelle), MPS (Schmerzintensität für Nadelstiche), DMA (Dynamische mechanische Allodynie), WUR (Wind-up Ratio), VDT (Vibrationsschwelle auf dem Processus styloideus ulnae), PPT (Druckschmerzschwelle über der Thenarmuskulatur), Mittelwerte ± Standardabweichung, Raw Rohdaten, Retrans retransformiert, Log logarithmierte Daten

#### 10.4 Statistische Ergebnisse (gepaarte t-tests) und Effektstärken

	Cohen's d	p-Wert
	n=20	n=20
CDT	0.130	0.567
WDT	0.258	0.262
TSL	-0.037	0.871
MDT	0.004	0.986
VDT	0.168	0.461
CPT	-0.469	0.050
HPT	0.505	0.023
logPPT	0.374	0.11
logMPT	0.560	0.013
logMPS	-0.031	0.890
STAI-State	-1.052	< 0.001
PPT <sub>prae-post total</sub>	-0.065	0.739
PPT <sub>prae-post weiblich</sub>	-0.760	0.008
PPT <sub>prae-post männlich</sub>	0.301	0.210

**Tabelle 10-4 Statistische Ergebnisse (gepaarte t-tests) und Effektstärken verschiedener Zielparameter**

Die Säulen zwei und drei beschreiben die Effektstärke und p-Werte für Schlafentzug induzierte Veränderungen der Zielparameter in unserer Studie mit n=20. Beide Ergebnisse sind miteinander vergleichbar. CDT (Kälteerkennungsschwelle), WDT (Wärmeerkennungsschwelle), TSL (Unterschiedsschwelle), CPT (Kälteschmerzschwelle), HPT (Hitzeschmerzschwelle), MDT (Taktile Erkennungsschwelle), MPPT (Mechanische Schmerzschwelle), MPS (Schmerzintensität für Nadelstiche), PPT (Druckschmerzschwelle über der Thenarmuskulatur), STAI (State Anxiety Score)

### 10.5 Überblick RM-ANOVA für verschiedene Zielparameter

	Schlaf			Geschlecht			Schlaf * Geschlecht		
	p	F	$\eta^2p$	p	F	$\eta^2p$	p	F	$\eta^2p$
CPT	0.05	4.22	0.11	0.56	0.36	0.02	0.485	0.51	0.03
HPT	<b>0.02</b>	6.22	0.25	0.26	1.37	0.07	<b>0.036</b>	5.16	0.22
Log PPT	0.32	1.02	0.53	<b>0.02</b>	6.43	0.26	0.74	0.12	0.01
Log MPT	<b>0.016</b>	7.13	0.28	0.63	0.24	0.01	<b>0.033</b>	5.33	0.23
Log MPS	0.88	0.02	0.01	0.37	0.84	0.05	<b>0.064</b>	3.89	0.18
Log WUR	0.89	0.02	0.01	0.32	1.07	0.06	<b>0.045</b>	4.63	0.20
CPT <sub>Eiswasser</sub>	<b>0.050</b>	3.470	0.162	0.763	0.094	0.005	0.584	0.311	0.017
PPT <sub>prae-post</sub>	0.739	0.115	0.006	0.812	0.058	0.003	<b>0.013</b>	7.533	0.295
STAI-S	<b>&lt;0.001</b>	23.984	0.571	0.740	0.113	0.006	0.429	0.653	0.035
PANAS	<b>&lt;0.001</b>	34.660	0.658	0.894	0.018	0.001	0.304	1.121	0.059
Oxytocin	0.057	0.002	13.16	0.422	4.134	0.187	<b>0.026</b>	5.874	0.246
Cortisol	0.241	1.470	0.075	<b>0.048</b>	4.508	0.200	0.273	1.279	0.066

**Tabelle 10-5 RM-ANOVA für verschiedene Zielparameter**

Überblick der Ergebnisse (p, F) der RM-ANOVA mit den Faktoren „Geschlecht“, „Schlaf“ sowie deren Interaktion aus Geschlecht und Schlaf, \*p < 0.05; \*\*p < 0.001 (Repeated-measures – ANOVA). CPT (Kälteschmerzschwelle), HPT (Hitzeschmerzschwelle), PPT (Druckschmerzschwelle über der Thenarmuskulatur), MPT (Mechanische Schmerzschwelle), MPS (Schmerzintensität für Nadelstiche), WUR (Wind-up Ratio), STAI-S (Fragebogen zum aktuellen Zustand von Angst), PANAS (Fragebogen zur positiven und negativen Affektivität).

### 10.6 RM-ANOVA für die MPS aufgeteilt nach PinPrick Stärken

	Geschlecht		Kondition Schlaf		Geschlecht*Kondition Schlaf	
	p	F	p	F	p	F
8mN	0.26	1.38	0.21	1.73	<b>0.02</b>	7.0
16mN	0.21	1.73	0.12	2.70	0.10	2.9
32mN	0.12	2.61	0.003	12.3	<b>0.004</b>	11.22
64mN	0.26	1.36	0.06	3.9	<b>0.02</b>	6.1
128mN	0.25	1.44	0.25	1.39	0.27	1.29
256mN	0.23	1.52	0.24	1.46	0.14	2.37
512mN	0.16	2.1	0.49	0.48	0.08	3.43

**Tabelle 10-6 RM-ANOVA für die MPS aufgeteilt nach PinPrick Stärken.**

Überblick der Ergebnisse (p, F) der RM-ANOVA mit den Faktoren „Geschlecht“, „Schlaf“ sowie deren Interaktion aus Geschlecht und Schlaf, \*p < 0.05; \*\*p < 0.001 (Repeated-measures – ANOVA).

## 10.7 RM-ANOVA zum Effekt von Oxytocin auf verschiedene Zielparameter

	Gesamtpopulation			Weiblich			Männlich		
	r	p	F	r	p	F	r	p	F
CPT	0.007	0.965	0.002	0.128	0.592	0.298	0.067	0.777	0.083
HPT	-0.333	<b>0.036</b>	4.748	-0.339	0.143	2.342	-0.143	0.547	0.376
PPT	0.243	0.130	2.392	0.023	0.924	0.009	0.027	0.925	0.009
MPT	0.236	0.142	2.245	0.375	0.104	2.938	0.143	0.548	0.376
Ratio PPT <sub>prae-post</sub>	0.186	0.251	1.359	0.386	0.093	3.149	0.340	0.143	2.347
STAI	0.363	<b>0.021</b>	5.766	0.650	<b>0.002</b>	13.135	0.087	0.717	0.136
Cortisol	0.031	0.897	0.017	0.821	<b>0.004</b>	16.487	0.385	0.271	0.149

**Tabelle 10-7 Korrelation von Oxytocin-Konzentrationen mit diversen Zielparametern.**

Übersicht über die Korrelationskoeffizienten (r) zwischen verschiedenen Zielparametern und der Oxytocinkonzentration der Studienteilnehmer. Die Ergebnisse sind sowohl für die Gesamtpopulation, als auch geschlechtsspezifisch dargestellt. CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle, MPS: Mechanische Schmerzsensitivität. Die Ratio PPT prä-post soll mittels Eiswassertest zeigen ob Schlafentzug zu einer Fazilitation (Wert <1) oder Inhibition (Wert >1) des Schmerzes führt. STAI: State Ängstlichkeitstest. Signifikante Werte sind in Fettdruck dargestellt.

## 10.8 Regressionsanalysen

### Ergebnis für HPT und Oxytocin

HPT	Gesamtmodell				Geschlecht			Schlaf			Oxytocin		
	F	p	r	r <sup>2</sup>	B	t	sig	B	t	sig	B	t	Sig
Oxytocin	4.744	.036 <sup>b</sup>	.333 <sup>a</sup>	.111							-.333	-2.178	.036
<u>Oxy</u> Geschlecht	2.383	.106 <sup>c</sup>	.338 <sup>b</sup>	.114	.067	.361	.720				-.296	-1.597	.119
<u>Oxy</u> Geschlecht Schlaf	2.031	.127 <sup>d</sup>	.380 <sup>c</sup>	.145	.096	.515	.610	-.180	-1.135	.264	-.244	-1.279	.209

**Tabelle 10-8 Hierarchisches Regressionsmodell: Korrelation zwischen HPT und Oxytocin**

Oxytocin und HPT korrelieren signifikant (p=0.036). Jedoch steigt der prädiktive Wert durch die Hinzunahme von "Geschlecht" (0.3% Anstieg) oder "Schlaf" (3.1%) nur marginal.

### Ergebnis für STAI-S und Oxytocin

STAI	Gesamtmodell				Geschlecht			Schlaf			Oxytocin		
	F	p	r	r <sup>2</sup>	B	t	Sig	B	t	sig	B	t	sig
Oxytocin	5.766	.021	.363	.132							.363	2.401	.021
<u>Oxy</u> Geschlecht	5.508	.008	.479	.229	.375	2.166	.037				.569	3.292	.002
<u>Oxy</u> Geschlecht Schlaf	7.084	.001	.609	.371	.312	1.951	.059	.388	2.849	.007	.456	2.791	.008

**Tabelle 10-9 Hierarchisches Regressionsmodell: Korrelation zwischen STAI und Oxytocin**

Oxytocin erklärt 13.2% der Variabilität der STAI-Werte (p=0.021). Die Aufklärung der Varianz wird durch die Hinzunahme der Variable "Geschlecht" um weitere 9,7 % und von "Schlaf" um weitere 14,2 % verstärkt. Dennoch sinkt das Signifikanzniveau der Variable "Geschlecht" auf 0.059. Der überlappende Effekt von "Geschlecht" und "Schlaf" auf STAI-Werte scheint daher stärker von "Schlaf" als von "Geschlecht" abhängig zu sein.

### Ergebnis für Cortisol und Oxytocin

STAI	Gesamtmodell				Geschlecht			Schlaf		
	F	p	r	r <sup>2</sup>	B	T	Sig	B	t	sig
Oxy	0.017	0.897	0.031	0.001				-0.031	-0.132	0.897
Oxy sex	14.803	0.0001	0.797	0.635	-1.110	-5.437	0.0001	-0.805	3.941	0.001

**Tabelle 10-10 Hierarchisches Regressionsmodell: Korrelation zwischen Oxytocin und Cortisol**

Nur unter der Betrachtung der Variable „Geschlecht“ korreliert die Cortisol – Konzentration und die Oxtocin – Konzentration signifikant.

## 10.9 Ergebnisse des Eiswassertestes

Proband	Habitueeller Schlaf		Schlafentzug		
	Prä	Post	Prä	Post	
Weiblich	1	4,40	4,13	3,97	3,93
	2	3,87	6,27	3,43	4,53
	3	3,87	4,37	4,47	5,17
	4	4,73	6,43	4,87	5,10
	5	7,13	9,13	6,30	7,50
	6	2,57	3,40	3,03	3,70
	7	5,03	6,07	5,53	6,17
	8	4,33	6,50	5,83	7,00
	9	2,57	4,10	4,10	4,23
	10	4,43	5,63	3,70	4,27
Männlich	11	7,07	7,00	4,83	4,87
	12	4,77	4,53	6,27	6,67
	13	6,77	6,17	7,17	8,43
	14	7,20	6,63	8,00	5,17
	15	8,43	8,93	7,43	8,67
	16	7,97	9,27	6,17	8,27
	17	7,67	8,17	8,00	9,00
	18	4,30	6,57	4,47	8,73
	19	3,07	3,33	4,37	5,03
	20	4,63	7,17	3,97	6,70

**Tabelle 10-11 Ergebnisse des Eiswassertestes**

Druckschmerzschwelle (je der Mittelwert von 3 Messungen in mmHg) vor und nach dem Eintauchen in Eiswasser, weiblich n=10, männlich n=10.

## 10.10 Übersicht der Ergebnisse der psychologischen und hormonellen Testungen

Test	Bewertung	Ergebnis in	Männlich HS	Männlich SE	Weiblich HS	Weiblich SE	Alle HS	ALLE SE
STAI - S	Punkte (20-80)	MW ± SEM/SD	27,91 ± 1,04 / 3,30	32,00 ± 1,84 / 5,83	27,20 ± 1,76 / 5,58	33,20 ± 1,88 / 5,96	27,57 ± 0,99 / 4,42	32,57 ± 1,29 / 5,77
PANAS pos. Affekt	Punkte (1-10)	MW ± SEM/SD	3,38 ± 0,19 / 0,63	2,81 ± 0,17 / 0,561	3,47 ± 0,22 / 0,71	2,65 ± 0,20 / 0,64	3,43 ± 0,15 / 0,65	2,73 ± 0,13 / 0,59
PANAS neg. Affekt	Punkte (1-10)	MW ± SEM/SD	1,11 ± 0,046 / 0,15	1,140 ± 0,09 / 0,28	1,03 ± 0,02 / 0,07	1,04 ± 0,02 / 0,07	1,07 ± 0,03 / 0,12	1,09 ± 0,05 / 0,21
PVT - Reaktionszeit	in s	MW ± SEM/SD	277,51 ± 6,63 / 20,1	353,85 ± 33,35 / 105,5	287,51 ± 10,78 / 34,1	372,30 ± 33,21 / 105,0	282,52 ± 6,27 / 28,0	363,07 ± 23,00 / 102,9
PVT - Fehler	Anzahl	MW ± SEM/SD	1,30 ± 0,45 / 1,41	6,90 ± 2,59 / 8,12	1,5 ± 0,6 / 2,013	9,30 ± 3,2 / 10,10	1,40 ± 0,38 / 1,71	8,10 ± 2,02 / 9,019
Digit Span	Punkte (0 - 28)	MW ± SEM/SD	18,8 ± 0,88 / 2,78	19,10 ± 1,16 / 3,67	21,10 ± 1,14 / 3,6	21,10 ± 0,67 / 2,13	19,95 ± 0,75 / 3,35	20,10 ± 0,69 / 3,09

### Tabelle 10-12 Psychopathologische Testung vor und nach Schlafentzug

STAI-S: State Anxiety Inventory, Fragebogen zur aktuellen Ängstlichkeit (Mögliche Punktzahl: 20-80)

PANAS: Positive and negative affektive Shedule, Fragebogen zur positiven und negativen Affektivität (Mögliche Punktzahl 1-10)

PVT: Psychomotorische Vigilanztestung, Reaktionszeit in s, Fehler (Reaktionszeit >500ms)

Digit Span: Zahlennachsprechen (Mögliche Punktzahl 0-28), Mittelwerte ± Standardfehler/ Standardabweichung

Test	Einheit	Ergebnis in	Männlich HS	Männlich SE	Weiblich HS	Weiblich SE	Alle HS	ALLE SE
Cortisol morgens	nmol/l	MW ± SEM/SD	10,23 ± 1,32 / 4,17	10,10 ± 1,46 / 4,61	16,77 ± 2,43 / 7,68	13,23 ± 2,27 / 7,18	13,50 ± 1,54 / 6,89	11,68 ± 1,36 / 6,09
Cortisol mittags	nmol/l	MW ± SEM/SD	4,10 ± 0,52 / 1,63	4,87 ± 0,96 / 3,03	4,17 ± 0,49 / 1,54	4,77 ± 0,58 / 1,83	4,13 ± 0,35 / 1,54	4,82 ± 0,55 / 2,44
Testosteron morgens	nmol/l	MW ± SEM/SD	16,95 ± 1,43 / 4,52	10,76 ± 1,26 / 3,98	1,56 ± 0,13 / 0,40	1,146 ± 0,09 / 0,31	9,25 ± 1,89 / 8,49	5,95 ± 1,26 / 5,65
Testosteron mittags	nmol/l	MW ± SEM/SD	17,45 ± 1,29 / 4,07	14,86 ± 1,23 / 3,89	0,94 ± 0,19 / 0,55	0,64 ± 0,07 / 0,19	10,11 ± 2,11 / 8,95	8,54 ± 1,84 / 7,80
Östradiol morgens	pmol/l	MW ± SEM/SD	142,667 ± 6,11 / 18,32	141,33 ± 9,49 / 28,47	162,57 ± 35,11 / 99,33	123,37 ± 22,87 / 64,53	152,03 ± 16,43 / 67,741	132,88 ± 11,67 / 48,12
Östradiol mittags	pmol/l	MW ± SEM/SD	122,26 ± 8,60 / 21,50	114,32 ± 7,23 / 22,85	149,75 ± 26,20 / 74,12	114,34 ± 19,69 / 55,69	134,48 ± 12,26 / 52,00	114,33 ± 9,29 / 39,42
Oxytocin morgens	pg/ml	MW ± SEM/SD	3,82 ± 0,51 / 1,62	3,48 ± 0,75 / 2,38	6,43 ± 1,16 / 3,66	10,22 ± 1,61 / 5,09	5,12 ± 0,69 / 3,06	6,85 ± 1,16 / 5,19
Oxytocin mittags	pg/ml	MW ± SEM/SD	3,96 ± 0,59 / 1,85	2,90 ± 0,68 / 2,15	7,37 ± 1,23 / 3,89	7,81 ± 1,46 / 4,63	5,67 ± 0,77 / 3,44	5,35 ± 0,96 / 4,32

### Tabelle 10-13 Hormonelle Testung vor und nach Schlafentzug, morgens und mittags.

Cortisol, Testosteron, Östradiol und Oxytocin, n=10 weiblich, n=10 männlich, Mittelwerte ± Standardfehler/ Standardabweichung

## 10.11 Einverständniserklärung

**Ich erkläre mich einverstanden, dass von mir Blut (ca. 20ml) entnommen und auf genetische Eigenschaften untersucht wird. Ich stimme außerdem zu, dass ein Teil des Untersuchungsmaterials aufbewahrt wird, um die entsprechenden Ergebnisse überprüfen zu können.**

Ich erkläre mich damit einverstanden, zur Beurteilung meines Schlafverhaltens eine elektronische „Jhr“ (Actiwatch Device®) zu tragen, die Bewegungs-Daten erfasst. Ich bin damit einverstanden, dass diese Daten in anonymisierter Form gespeichert werden.

Ich erkläre mich mit der Untersuchung von Urin einverstanden, die zum Ausschluss der Einnahme von Drogen oder Medikamenten, die einen Einfluss auf Schmerzempfinden und Schlafarchitektur haben, durchgeführt wird.

Zudem erkläre ich mich mit der Entnahme und Analyse meiner Blutprobe bzw. Speichelprobe einverstanden, mit deren Hilfe der Einfluss von Schlafentzug auf biologische Parameter untersucht wird, die sich auf Stressreaktionen und Schmerzempfinden beziehen. Ich stimme außerdem zu, dass ein Teil dieses Untersuchungsmaterials aufbewahrt wird, um die entsprechenden Ergebnisse überprüfen zu können.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich mich mit der vorgenannten Prüfung und ihrer Durchführung einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen einverstanden erkläre.

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden

Ort, Datum

Unterschrift des Versuchsleiters

Prof. Dr. med. R.-D. Treede  
Lehrstuhl für Neurophysiologie  
Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Ludolf-Krehl-Str. 13-17  
68167 Mannheim  
Tel.: 0621-383 9926  
Fax: 0621-383 9921

### Einverständniserklärung für Probanden der Studie: „Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug“

Ich, \_\_\_\_\_, wurde vollständig über Art, Umfang und Bedeutung der klinischen Studie:

#### „...Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug“

aufgeklärt.  
Ich hatte die Möglichkeit, den aufklärenden Arzt \_\_\_\_\_ ausführlich zu befragen.

Dabei wurden u.a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Probandeninformation sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich gelesen und verstanden sowie eine Kopie von beidem erhalten. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Hinsichtlich des Versicherungsschutzes wurde ich darauf hingewiesen, dass ich für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie auftreten, ohne dass den Arzt oder einen seiner Mitarbeiter ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin.

**Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich mich mit der vorgenannten Prüfung und ihrer Durchführung einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen einverstanden erkläre.**

Ich bin mit der im Rahmen der Studie „...Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug“ erfolgenden Aufzeichnung von personenbezogenen Untersuchungsdaten, auch in elektronischer Form, und ihrer Weitergabe sowie Verarbeitung in anonymisierter Form entsprechend der Probandeninformation einverstanden. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden vertraulich gemäß des Datenschutzes behandelt. Das zugehörige Kapitel „Datenverarbeitung und Datenschutz“ (Seite 2 der Probandeninformation) zu dieser Studie habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.

Ich weiß, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserverweiterung dient und gegebenenfalls keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann. Ebenso weiß ich, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich jederzeit meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass in irgendeiner Weise ein Nachteil für mich entsteht. Ich kann die Untersuchung jederzeit abbrechen. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung jederzeit beenden.

...Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug<sup>1</sup>, Lehrstuhl für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät  
Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Version 2 – 07.06.2013

...Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug<sup>2</sup>, Lehrstuhl für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät  
Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Version 2 – 07.06.2013

## 10.12 Screening Fragebogen

### Screening Fragebogen

Probanden-Nr: \_\_\_\_\_ Screeningdatum: \_\_\_\_\_ Untersucher: \_\_\_\_\_

Körpergröße: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_  
 Staatsangehörigkeit: \_\_\_\_\_ Muttersprache: \_\_\_\_\_  
 Schulabschluss: \_\_\_\_\_ Berufsausbildung: \_\_\_\_\_  
 ausgeübter Beruf: \_\_\_\_\_

**Arbeitszeit (Tage/Woche):**

Vollzeit \_\_\_\_\_ Schichtdienst: \_\_\_\_\_  
 selbständig \_\_\_\_\_ Angestellte(r) \_\_\_\_\_ Arbeiter(in) \_\_\_\_\_ Hausfrau(mann) \_\_\_\_\_  
 Schüler/Student(in) \_\_\_\_\_ Ausbildung \_\_\_\_\_ Rentner(in) \_\_\_\_\_ arbeitslos \_\_\_\_\_

**Familienstand:**

Kinder (Anzahl und Alter):  
 alleine wohnend \_\_\_\_\_ mit Partner/in \_\_\_\_\_ mit Angehörigen \_\_\_\_\_  
 in Wohngemeinschaft \_\_\_\_\_ in einem Heim \_\_\_\_\_

Erwerbsfähigkeitsrente \_\_\_\_\_ Altersrente \_\_\_\_\_ Krankengeld \_\_\_\_\_  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

Berentungsverfahren läuft: ja \_\_\_\_\_ nein \_\_\_\_\_

**Kontaktaufnahme durch:**

Aushang \_\_\_\_\_ Inserat \_\_\_\_\_ Bekannte \_\_\_\_\_ Institutsangehörigen \_\_\_\_\_

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

Leiden Sie an einer der aufgeführten Krankheiten oder Krankheitsfolgen?  
 Bösartige Erkrankungen, Tumorerleiden?

Erkrankungen des peripheren oder zentralen Nervensystems?

Erkrankungen der Atemwege?

Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems?

Erkrankungen des Magen-/Darmtrakts?

Erkrankungen von Leber/Galle/Bauchspeicheldrüse?

Erkrankungen von Niere, Harnwege, Geschlechtsorgane?

Erkrankungen des Muskulo-Skeletalen Systems?

Erkrankungen des blutbildenden Systems?

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

Proband Nr. \_\_\_\_\_

Liegen Stoffwechselerkrankungen vor?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Liegen psychiatrische Erkrankungen vor?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Liegen anderweitige Erkrankungen vor, die bisher nicht genannt wurden?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. Gerinnungsstörungen, HIV, Hep. C etc.)?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ist eine Allergieneigung bekannt?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Spezielle gynäkologische Anamnese:**

Regelmässiger Zyklus? \_\_\_\_\_

Perimenstruelles Syndrom? \_\_\_\_\_

Einnahme von Kontrazeptiva? \_\_\_\_\_

Befinden Sie sich z. Zt. in den Wechseljahren? \_\_\_\_\_

Haben Sie Beschwerden mit den Wechseljahren? \_\_\_\_\_

**Genussmittelkonsum:**

**Nikotin:** ja nein

**Alkohol:** An wie viel Tagen pro Woche trinken Sie Alkohol? ..... Tage pro Woche

Wie viele Gläser Alkohol trinken Sie an einem durchschnittlichen Tag, an dem Sie Alkohol trinken? (1 Glas = 0,125 l Wein; 0,25 l Bier; 0,04 l Spirituosen) \_\_\_\_\_ Glas

**Kaffee:** Mengenangaben täglich: \_\_\_\_\_ Tassen

**Einnahme von Medikamenten?** \_\_\_\_\_

**Einnahme von Stimulanzien?** \_\_\_\_\_

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

**Schlafanamnese:**

Wie lange schlafen Sie üblicherweise unter der Woche?

Wann stehen Sie üblicherweise unter der Woche auf?

Wann gehen Sie üblicherweise unter der Woche zu Bett?

Wie lange schlafen Sie üblicherweise am Wochenende?

Wann stehen Sie üblicherweise am Wochenende auf?

Wann gehen Sie üblicherweise am Wochenende zu Bett?

Halten Sie üblicherweise Mittagschlaf?

Leiden Sie an Ein- und/oder Durchschlafstörungen?

Fühlen Sie sich am Tag müde und unausgeschlafen?

Gibt es Hinweise für Schnarchen und Atemaussetzer in der Nacht?

Haben Sie selbst ruhelose Beine während des Schlafens bemerkt?

Hat jemand Anderer ruhelose Beine während Ihres Schlafes bemerkt?

**Man spricht bei Menschen von Morgen- und Abendtypen. Zu welchem der folgenden Typen zählen Sie sich?**

Eindeutig Morgentyp

Eher Morgen- als Abendtyp

Eher Abend- als Morgentyp

Eindeutig Abendtyp

Leidet jemand in Ihrer Familie (z. B. Vater, Mutter, Geschwister) an Schlafstörungen?

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

Proband Nr.

**Neurologischer Status:**

**Vigilanz:**

**Hirnnervenstatus:**

Liegen Einschränkungen vor:  
 Geruch [ ] ja [ ] nein Geschmack [ ] ja [ ] nein Visus [ ] ja [ ] nein  
 Gesichtsfeld [ ] ja [ ] nein Doppelbilder [ ] ja [ ] nein Hören [ ] ja [ ] nein  
 Schluckstörungen: [ ] ja [ ] nein

**Untersuchungsbefund:**

**Motorik:**

**Tonus:**

**Trophik:**

**Reflexstatus:**

(+): nur mit Bahnung auslösbar, +: schwach auslösbar, ++: mittlebhaft, +++: lebhaft,  
 ↑: gesteigert

BSR (M. biceps brachii): re li

TSR (M. triceps brachii): re li

BR (M. brachioradialis): re li

PSR (M. quadriceps femoris): re li

ASR (M. triceps surae): re li

Babinski: re li

Bauchhautreflexe re li

**Kraft:**

Bestehen Lähmungserscheinungen: [ ] nein [ ] ja

Besteht Gefähigkeit: [ ] nein [ ] ja

Ist der Patient auf Hilfsmittel angewiesen? [ ] nein [ ] ja

Bestehen Störungen der Feinmotorik: [ ] nein [ ] ja

**Untersuchungsbefund:**

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

Proband Nr.

**Internistischer Untersuchungsbefund:**

**Inspektion:**

**Cor:**

**Pulmo:**

**Hepar:**

**Niere:**

**Darm:**

**Wirbelsäule:  
 Beweglichkeit:  
 Klopfschmerz?**

**Gefäße:**

**RR: Puls:**

Humanexperimentelle Untersuchungen zum Effekt von Schlafstörungen auf Schmerzsensitivität und Plastizität des peripheren und zentralen nociceptiven Systems

Proband Nr.:

**Koordination:**

Bestehen Gleichgewichtsstörungen?

ja

nein

Störungen der Zielmotorik:

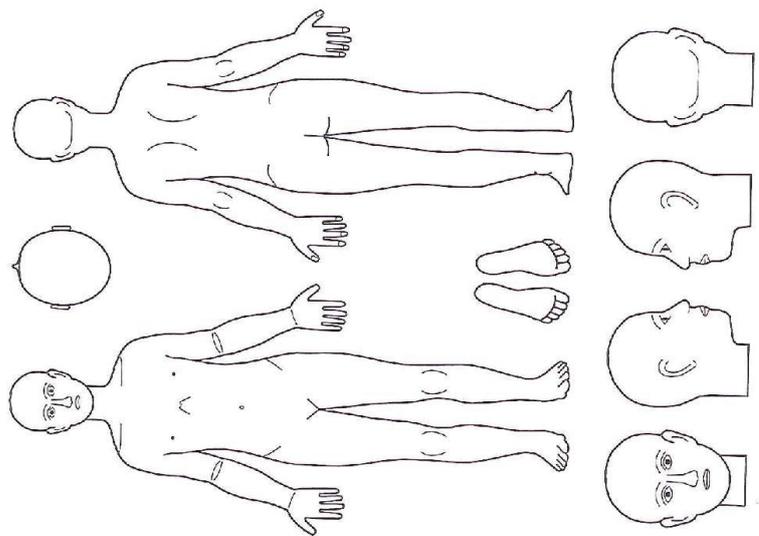
ja

nein

**Untersuchungsbefund:**

**Sensibilität:**

Proband Nr.:



**Bitte bewerten Sie, ob folgende Aussagen über Ihr Einschlafen zutreffen!**

Mein Schlaf ist in der gewohnten Umgebung oft besser als in fremder Umgebung

ja  nein

Ich habe Probleme, nach dem „Zubetgehen“ einzuschlafen

ja  nein

Beim Einschlafen gehen mir oft Gedanken durch den Kopf, die ich nicht abstellen kann.

ja  nein

Ich gehe gewöhnlich zu sehr unterschiedlichen Zeiten ins Bett (z. B. Schichtarbeit)

ja  nein

Ich habe oft Angst, nicht einschlafen zu können und am nächsten Tag nicht leistungsfähig zu sein

ja  nein

Beim Einschlafen habe ich traumähnliche Bilder (Halluzinationen)

ja  nein

Meine Beine zucken oder bewegen sich *im Schlaf*

ja  nein

Ich (oder mein Partner/in) bemerke, dass ich mich im Schlaf aufrichte, im Raum umhergehe und verschiedenes mache (z. B. Bettdecke zupfen)

ja  nein

Ich wache oft davon auf, dass ich nach Luft ringe und nicht einatmen kann

ja  nein

Ich spreche im Schlaf

ja  nein

Es kommt vor, dass ich schreiend aufwache und verwirrt bin

ja  nein

## 10.13 Schlafprotokoll (Beispiel Tag 1)

SCHLAFPROTOKOLL TAG 1 – TAG 7

PROBAND Nr.

Dokumentationszeitraum:

\_\_\_\_\_

**TAG 1:** \_\_\_\_\_

Gab es heute tagsüber etwas Besonderes? \_\_\_\_\_

Haben Sie tagsüber geschlafen? \_\_\_\_\_

Wenn zutreffend: Wie lange? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NACHT 1:**

Uhrzeit beim zu Bett gehen: \_\_\_\_\_

Dauer bis zum Einschlafen (ungefähr) \_\_\_\_\_

Wie oft sind Sie letzte Nacht aufgewacht? \_\_\_\_\_

Wann sind Sie heute Nacht aufgewacht? Wie lange waren Sie wach?

Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Dauer des Wachseins: \_\_\_\_\_ Minuten

Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Dauer des Wachseins: \_\_\_\_\_ Minuten

Wenn zutreffend:

Woran lag es, dass Sie nicht einschlafen konnten? \_\_\_\_\_

Wenn zutreffend:

Was haben Sie gemacht, als Sie wach lagen? \_\_\_\_\_

Wann sind Sie *morgens erwacht*? \_\_\_\_\_

Wie lange haben Sie *insgesamt* geschlafen? \_\_\_\_\_

Wie *tief* haben Sie heute Nacht geschlafen? (Bitte auf einer Skala von 1-10 (siehe unten) ankreuzen):

**Sehr oberflächlich**

**Sehr tief**

Wann haben Sie das letzte Mal Koffein zu sich genommen? \_\_\_\_\_

Wann haben Sie das letzte Mal Alkohol getrunken? \_\_\_\_\_

Wann haben Sie das letzte Mal ein Medikament eingenommen? \_\_\_\_\_

## 10.14 Lerche, Kolibri oder Eule Fragebogen – Chronobiologischer Test

13. Was wird wahrscheinlich geschehen, wenn Sie sehr viel später als normal ins Bett gehen würden, aber nicht zu einer bestimmten Zeit aufstehen müssten?

Ich werde bis 6 Uhr nicht wieder einschlafen	Ich werde zur normalen Zeit aufwachen, aber weiter dösen	Ich werde zum normalen Zeitpunkt aufwachen, aber wieder einschlafen	Ich werde nicht zur gewöhnlichen Zeit aufwachen	Punktzahl
0	3	2	1	

14. Welchen dieser Alternativen würden Sie wählen, wenn Sie zwischen 4.00-6.00Uhr am Morgen wach sein müssten und keine Verpflichtungen am nächsten Tag hätten?

Ich würde bis 6 Uhr nicht ins Bett gehen	Ich würde einen kurzen Schlaf vor 4 Uhr machen und danach schlafen	Ich würde vor 4 Uhr einen längeren Schlaf machen und einen kurzen Schlaf danach schlafen gehen	Ich würde am Tag zuvor früh ins Bett gehen und nach 6 Uhr nicht mehr schlafen gehen	Punktzahl
1	2	3	4	

15. Wenn Sie Ihren Tag frei planen könnten: Wann würden Sie 2 Stunden harte körperliche Arbeit einplanen?

8-10.00Uhr	11-13.00Uhr	15-17.00Uhr	19-21.00Uhr	Punktzahl
4	3	2	1	

16. Sie planen 2 mal die Woche ein hartes einstündiges „Workout“ mit einem Freund. Ihr Freund kann am besten zwischen 22-23Uhr. Wie gut in Form wären Sie in dieser Zeit?

Gut in Form	Recht gut in Form	Würde mir schwer fallen	Würde mir sehr schwer fallen	Punktzahl
1	2	3	4	

17. Angenommen Sie hätten das Studium beendet und könnten nun Ihre eigenen Arbeitszeiten wählen. Stellen Sie sich vor, Sie hätten einen 5-Stunden-Tag (inklusive Pausen), einen interessanten Job und würden dafür bezahlt werden. Welche dieser 5 Zeiten würden Sie wählen?

3-7.30Uhr	7.30-12.30Uhr	9-14.00Uhr	14-19.00Uhr	Zw. 17-3.00Uhr	Punktzahl
5	4	3	2	1	

18. Zu welchem Zeitpunkt am Tag haben Sie Ihren „Wohlfühl“ Gipfel?

4-7.30Uhr	7.30-9.30Uhr	9.30-16.30Uhr	16.30-21.30Uhr	17-3.00Uhr	Punktzahl
5	4	3	2	1	

19. Denken Sie, dass Sie ein „Morgen“ oder eher ein „Abend“ Typ sind?

Definitiv ein „Morgen“-Typ	Eher ein „Morgen“-Typ	Eher ein „Abend“-Typ	Definitiv ein „Abend“-Typ	Punktzahl
6	3	2	1	

**Totale Punktzahl aller Fragen**

Lerche	<	Kolibri	>	Eule
Definitiv ein „Morgen“-Typ	Moderater „Morgen“-Typ	„Mitteltyp“	Moderater „Abend“-Typ	Definitiv „Abend“-Typ
70-86	56-69	42-58	31-41	16-30

**Lerche, Kolibri oder Eule – Fragebogen**

- Beantworten Sie ALLE Fragen nach der Reihenfolge und unabhängig von den anderen Fragen.
- Gehen Sie nicht zurück um die Antworten nachzulesen.
- Für jede Frage ist nur EINE Antwort anzukreuzen!
- Schreiben Sie die Antwortnummer in das „PUNKTZAHL“ Kästchen.

1. Wann würden Sie aufstehen, wenn Sie Ihren Tag ganz frei planen könnten?

5-6.30Uhr	6.30-7.45Uhr	7.45-9.45Uhr	9.45-11.00Uhr	11-12.00Uhr	Punktzahl
5	4	3	2	1	

2. Wann würden Sie ins Bett gehen, wenn Sie Ihren Abend ganz frei planen könnten?

20-21.00Uhr	21-22.15Uhr	22.15-0.30Uhr	0.30-1.45 Uhr	1.45-3.00Uhr	Punktzahl
5	4	3	2	1	

3. Wie stark sind Sie von Ihrem Wecker zum Aufstehen am Morgen abhängig?

Gar nicht	Etwas abhängig	abhängig	Sehr abhängig	Punktzahl
4	3	2	1	

4. Wie leicht kommen Sie morgens aus dem Bett?

Gar nicht leicht	Nicht sehr leicht	leicht	Sehr leicht	Punktzahl
1	2	3	4	

5. Wie fit fühlen Sie sich während der ersten halben Stunde nach dem Aufstehen?

Gar nicht fit	Nicht sehr fit	fit	Sehr fit	Punktzahl
1	2	3	4	

6. Wie ist Ihr Appetit während der ersten halben Stunde nach dem Aufstehen?

Kein Appetit	Wenig Appetit	Normal	Viel Appetit	Punktzahl
1	2	3	4	

7. Wie müde fühlen Sie sich während der ersten halben Stunde nach dem Aufstehen?

Sehr müde	Müde	Halbwegs frisch	Sehr frisch	Punktzahl
1	2	3	4	

8. Wann gehen Sie ins Bett, wenn Sie am nächsten Tag keine Verpflichtungen haben, im Vergleich zu gewöhnlichen Tagen?

Selten /nie später	<1 Stunde später	1-2 Stunden später	> 2 Stunden später	Punktzahl
4	3	2	1	

9. Wie gut würden Sie sich während einer Stunde körperlicher Ertüchtigung zwischen 7-8Uhr morgens anstellen?

Top in Form	Recht gut in Form	recht schwierig	Sehr schwierig	Punktzahl
4	3	2	1	

10. Wann fühlen Sie sich müde und bereit ins Bett zu gehen?

20-21.00Uhr	21-22.15Uhr	22.15-0.30Uhr	0.30-1.45 Uhr	1.45-3.00Uhr	Punktzahl
5	4	3	2	1	

11. Welche dieser 4 Zeiten würden Sie für einen Test, der 2 Stunden dauert, wählen?

8-10.00Uhr	11-13.00Uhr	15-17Uhr	19-21.00Uhr	Punktzahl
4	3	2	1	

12. Wie müde wären Sie, wenn Sie um 23 Uhr ins Bett gehen würden?

Gar nicht	Ein wenig müde	Müde	Sehr müde	Punktzahl
0	2	3	5	

## 10.15 PSQI Schläfrigkeitbogen

### Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Sonntagvormittage und **zwar nur während der letzten vier Wochen**. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?  
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

2

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

g) ... weil Ihnen zu warm war?

h) ... weil Sie schlecht geräuhrt hatten?

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?  
 Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

Sehr gut  
 Ziemlich gut  
 Ziemlich schlecht  
 Sehr schlecht

4

d) **Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

e) **Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes**

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre      Körpergröße: .....      Gewicht: .....

Geschlecht:      Beruf:       Rentner(in)  
 weiblich       selbständig  
 männlich       Angestellter(r)  
 Schüler/Student(in)       Arbeitslos/ Hausfrau(mann)  
 Arbeiter(in)

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

Keine Probleme  
 Kaum Probleme  
 Etwas Probleme  
 Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

Ja  
 Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer  
 Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett  
 Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner/Partner haben, fragen Sie sie, inwieweit sie Ihre Unruhe während des Schlafes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

## 10.16 Beck's Depressions – Fragebogen

BECK-Fragebogen

- 1.
- 0 Ich fühle mich nicht traurig.  
1 Ich fühle mich traurig.  
2 Ich fühle mich ständig traurig und kann mich nicht davon lösen.  
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es nicht ertragen kann.
- 2.
- 0 Ich bin nicht besonders besorgt über die Zukunft.  
1 Ich bin besorgt über die Zukunft.  
2 Ich habe das Gefühl, daß es nichts gibt, auf das ich mich freuen kann.  
3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist und daß sich nichts verbessern kann.
- 3.
- 0 Ich fühle mich nicht wie ein Versager.  
1 Ich glaube, daß ich häufiger versagt habe, als andere Menschen.  
2 Wenn ich auf mein Leben zurückerblicke, kann ich nichts als Fehlschläge erkennen.  
3 Ich glaube, daß ich ein kompletter Versager bin.
- 4.
- 0 Ich habe genauso viel Vergnügen an den Dingen wie früher.  
1 Ich kann Dinge nicht mehr so genießen wie früher.  
2 Es gibt nichts, das mir wirklich Freude macht.  
3 Ich bin von allem nur gelangweilt, oder unzufrieden damit.
- 5.
- 0 Ich fühle mich nicht besonders schuldig.  
1 Ich fühle mich öfters schuldig.  
2 Ich fühle mich die meiste Zeit schuldig.  
3 Ich fühle mich andauernd schuldig.
- 6.
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu werden.  
1 Ich habe das Gefühl, ich könnte bestraft werden.  
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.  
3 Ich glaube, daß ich bestraft bin.
- 7.
- 0 Ich bin nicht von mir selbst enttäuscht.  
1 Ich bin von mir selbst enttäuscht.  
2 Ich bin von mir selbst angewidert.  
3 Ich hasse mich.
- 8.
- 0 Ich glaube nicht, daß ich schlechter bin, als jemand anders.  
1 Ich stehe mir selbst kritisch gegenüber wegen meiner Schwäche oder meiner Fehler.  
2 Ich mache mir dauernd Selbstvorwürfe für meine Fehler.  
3 Ich mache mir Selbstvorwürfe für alles Schlechte, was passiert.
- 9.
- 0 Ich denke überhaupt nicht daran, mich umzubringen.  
1 Ich denke darüber nach, mich umzubringen, aber ich würde es nicht ausführen.  
2 Ich würde mich gerne umbringen.  
3 Wenn ich eine Möglichkeit hätte, würde ich mich umbringen.
- 10.
- 0 Ich weine nicht häufiger als sonst.  
1 Ich weine jetzt mehr als früher.  
2 Ich weine jetzt dauernd.  
3 Ich konnte früher weinen, aber jetzt bin ich nicht mehr fähig zu weinen, obwohl ich es gerne würde.

11.

- 0 Ich fühle mich nicht stärker verunsichert als früher.
- 1 Ich bin schneller beleidigt oder verunsichert als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd verunsichert.
- 3 Ich werde überhaupt nicht mehr tangiert von Dingen, die mich früher verunsichert haben.

12.

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen nicht verloren.
- 1 Ich bin weniger an anderen Menschen interessiert als früher.
- 2 Ich habe kaum noch Interesse an anderen Menschen.
- 3 Ich habe all mein Interesse an anderen Menschen verloren.

13.

- 0 Ich treffe Entscheidungen genauso wie früher.
- 1 Ich zögere mehr, Entscheidungen zu treffen, als früher.
- 2 Ich habe deutlich mehr Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.
- 3 Ich kann keinerlei Entscheidungen mehr treffen.

14.

- 0 Ich glaube nicht, daß ich schlechter ausschaue, als früher.
- 1 Ich fürchte, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, daß sich meine Erscheinung dauerhaft verändert hat, so daß ich unattraktiv aussehe.
- 3 Ich glaube, daß ich häßlich aussehe.

15.

- 0 Ich kann genauso arbeiten wie früher.
- 1 Es kostet mich besondere Anstrengung, Dinge so wie früher zu erledigen.
- 2 Ich muß mich ganz erheblich zusammenreißen, um irgend etwas zu tun.
- 3 Ich kann überhaupt nicht arbeiten.

16.

- 0 Ich kann genauso schlafen wie immer.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und habe Schwierigkeiten, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als früher und kann dann nicht mehr einschlafen.

17.

- 0 Ich werde nicht rascher müde als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde als früher.
- 2 Ich werde müde von fast allem, was ich tue.
- 3 Ich bin zu müde, um irgend etwas zu tun.

18.

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit ist sehr viel schlechter.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

19.

- 0 Ich habe in der letzten Zeit nicht abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 kg abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 kg abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 7 kg abgenommen.

(Ich bemühe mich, durch weniger Essen abzunehmen: Ja/Nein )

20.

- 
- 0 Ich mache mir nicht mehr Gedanken um meine Gesundheit als normalerweise.
  - 1 Ich mache mir Gedanken über körperliche Probleme wie Schmerzen oder Magenbeschwerden oder Verstopfungen.
  - 2 Ich mache mir viele Gedanken über körperliche Beschwerden und es fällt mir schwer, an etwas anderes zu denken.
  - 3 Ich bin so besorgt über meine körperlichen Beschwerden, daß ich an nichts anderes denken kann.
- 
- 

21.

- 
- 0 Mein Interesse an Sex hat sich in letzter Zeit nicht nennenswert verändert.
  - 1 Ich bin weniger an Sex interessiert als früher.
  - 2 Ich bin sehr viel weniger an Sex interessiert als früher.
  - 3 Ich habe mein sexuelles Interesse vollständig verloren.
-

10.17 STAI – G X1 (Aktueller Zustand), X2 (Im Allgemeinen)

Fragebogen zur Selbstbeschreibung STAI-G Form X 2

Name \_\_\_\_\_ Mädchenname \_\_\_\_\_  
 Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_ Jahre  
 Beruf \_\_\_\_\_ Geschlecht m/w  
 Datum \_\_\_\_\_ Institution \_\_\_\_\_  
 Uhrzeit \_\_\_\_\_

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen.

	FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
21. Ich bin verärgert	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheide/r kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgerollt	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, daß mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichener	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

Fragebogen zur Selbstbeschreibung STAI-G Form X 1

Name \_\_\_\_\_ Mädchenname \_\_\_\_\_  
 Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_ Jahre  
 Beruf \_\_\_\_\_ Geschlecht m/w  
 Datum \_\_\_\_\_ Institution \_\_\_\_\_  
 Uhrzeit \_\_\_\_\_

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment, fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.

	ÜBERHAUPT NICHT	EN WENIG	ZEMICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgerollt	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin verärgert	1	2	3	4

## 10.18 PANAS – Positive and Negative Affective Shedule

### Wie fühlen Sie sich?

Dieser Fragebogen enthält eine Liste von Wörtern, die verschiedene Gefühle und Emotionen beschreiben. Lesen Sie bitte jedes Wort und geben Sie an, wie sehr es im Moment auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie dazu bitte neben jedem Wort eines der 5 Felder (von 1 = *gar nicht* bis 5 = *äußerst*) an.

Bitte beschreiben Sie so, wie Sie sich im Augenblick fühlen!

	1 <i>gar nicht</i>	2 <i>ein bißchen</i>	3 <i>einigermaßen</i>	4 <i>erheblich</i>	5 <i>äußerst</i>
aktiv	1	2	3	4	5
interessiert	1	2	3	4	5
freudig erregt	1	2	3	4	5
stark	1	2	3	4	5
angeregt	1	2	3	4	5
stolz	1	2	3	4	5
begeistert	1	2	3	4	5
wach	1	2	3	4	5
entschlossen	1	2	3	4	5
aufmerksam	1	2	3	4	5
bekümmert	1	2	3	4	5
verärgert	1	2	3	4	5
schuldig	1	2	3	4	5
erschrocken	1	2	3	4	5
feindselig	1	2	3	4	5
gereizt	1	2	3	4	5
beschämt	1	2	3	4	5
nervös	1	2	3	4	5
durcheinander	1	2	3	4	5
ängstlich	1	2	3	4	5

PANAS | Prä/Post ]

Code-Nr. \_\_\_\_\_ | Datum \_\_\_\_\_

## 10.19 Digit Span Test - Zahlennachsprechen

Schlafentzug: Zahlennachsprechen

### Zahlennachsprechen

#### 1.) Zahlennachsprechen vorwärts:

**Anweisung:**

„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen, hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig wenn ich fertig bin“

(Zahlen vorlesen: im Abstand von 1s, beide Durchgänge pro Aufgabe)

**Abbruch:**

Wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

**Bewertung:**

2 Punkte: beide Durchgänge erfolgreich wiederholt

1 Punkt: nur 1 Reihe richtig wiederholt

0 Punkte: beide Zahlenreihen nicht wiederholt

→ Maximal vorwärts 14 Punkte

Aufgabe	1. Versuch	2. Versuch	vorwärts
1.	5-8-2	6-9-4	
2.	6-4-3-9	7-2-8-6	
3.	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6	
4.	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7	
5.	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6	
6.	5-8-1-9-2-6-4-7	3-8-2-9-5-1-7-4	
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8	
Punktzahl insgesamt (max. 14 Punkte)			

#### 2.) Zahlennachsprechen rückwärts:

**Anweisung:**

„Ich werde Ihnen jetzt einige weitere Zahlen vorsprechen; wenn ich diesmal aufhöre, dann wiederholen Sie die Zahlen bitte rückwärts. Zum Beispiel sage ich: 7-1-9, dann Sagen Sie: „...“  
Sonst noch ein Beispiel.

Aufgabe	1. Versuch	2. Versuch	rückwärts
1.	2-4	5-8	
2.	6-2-9	4-1-5	
3.	3-2-7-9	4-9-6-8	
4.	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3	
5.	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6	
6.	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8	
7.	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3	
Punktzahl insgesamt (max. 14 Punkte)			



## 11 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Nicole Eichhorn  
Geburtsdatum: 03.05.1991  
Geburtsort: Stuttgart  
Familienstand: ledig  
Vater: Dr. Jürgen Eichhorn, Arzt für Unfallchirurgie  
Mutter: Monika Eichhorn, Ärztin für Gefäßchirurgie

### SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2010 Realschule Gerlingen  
2004 - 2010 Robert-Bosch-Gymnasium Gerlingen  
29.06.2010 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11 Beginn des Studiums (Medizin)  
An der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim.  
Sept. 2012 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden  
April 2016 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2) bestanden  
Mai 2017 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3) bestanden  
Gesamtzeugnis: gut (2,5)

### BERUFLICHER WERDEGANG

Ab Dez. 2017 Facharztausbildung, Pädiatrie,  
Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer

## PROMOTION

Ab 10/ 2014                      Experimentelle Doktorarbeit: Neurobiologische Grundlagen von Hyperalgesie nach Schlafentzug, Neurophysiologie Universitätsmedizin Mannheim

## Präsentationen

10/2015                              Posterpräsentation „Geschlechtsspezifische Effekte von Schlafentzug auf Schmerzempfinden“, Deutscher Schmerzkongress 2015, Mannheim

12/2015                              Posterpräsentation „Geschlechtsspezifische Effekte von Schlafentzug auf Schmerzempfinden“, 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Mainz.  
1. Posterpreis

## Paper

07/2017                              Eichhorn, N., Treede, R.D., and Schuh-Hofer, S. (2017). The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. *Neuroscience*.

08/2018                              Schuh-Hofer, S., Eichhorn, N., Grinevich, V., and Treede, R.D. (2018). Sleep deprivation related changes of plasma Oxytocin in males and female contraceptive users depend on sex and correlate differentially with anxiety and pain hypersensitivity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12, 161.

## 12 DANKSAGUNG

PD Dr. Sigrid Schuh-Hofer danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Dabei standen wir in ständigen Kontakt und ich konnte mich bezüglich allen Fragen an Sie wenden.

Besonderen Dank schulde ich Prof. R.-D. Treede vom Institut für Neurophysiologie der Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, mit dessen Hilfe das Projekt finanziert werden konnte.

Ebenso danke ich Frau Schatt, der medizinisch-technischen Assistentin, ohne deren Hilfe der Versuchsaufbau nicht möglich gewesen wäre.

Großen Dank an unser ansässiges Labor unter Leitung von Frau Dr. Nittka aus dem Institut für klinische Chemie der Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, ohne deren Hilfe die Hormonmessungen von Testosteron und Östradiol nicht möglich gewesen wären.

Vielen Dank auch an Prof. Landgraf aus dem Institut für Endokrinologie der Universität Heidelberg für die Oxytocin Bestimmungen und an Dr. Andrea Gierens, Abteilung für biologische und klinische Psychologie der Universität Trier für die Cortisol Bestimmungen.

Weiterhin danke ich meiner Schwester für die Korrektur der gesamten Dissertation.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, meinen Freunden und vor allem meinem Lebenspartner für alle kleinen und großen Motivationsschübe.