

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Standorte: Innenstadt, Großhadern
Vorstand: Professor Dr. med. Bernhard Zwißler

**Zusammenhänge zwischen zirkadianen Rhythmen und kardiopulmonalen
Vitalparametern**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Ninke

aus

Bad Wiessee am Tegernsee

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Jacob

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Till Roenneberg
Prof. Dr. med. Reinhard Lorenz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Janusch Blautzik

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS | 6 |
| 1. EINLEITUNG | 7 |
| 1.1 HINTERGRUND | 7 |
| 1.2 ZIRKADIANE RHYTHMIK | 8 |
| 1.3 ZIRKADIANE RHYTHMEN IM ORGANISMUS VON SÄUGETIEREN | 12 |
| 1.4. ZIRKADIANE RHYTHMEN IM KONTEXT DES KARDIOPULMONALEN SYSTEMS | 15 |
| 1.4.1. TAGESZEITLICHE RHYTHMEN DER ATMUNG | 15 |
| 1.4.2. TAGESZEITLICHE RHYTHMEN IM HERZ-KREISLAUFSYSTEM | 18 |
| 1.5 CHRONOTYPEN UND BEDEUTUNG DES MUNICH CHRONOTYPE QUESTIONNAIRE (MCTQ) | 20 |
| 1.6 BEDEUTUNG DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK IN DER MEDIZIN | 24 |
| 1.7 FRAGESTELLUNG / HYPOTHESE | 25 |
| 2. MATERIAL UND METHODIK | 26 |
| 2.1 ALLGEMEINE ASPEKTE | 26 |
| 2.2 PROBANDEN | 27 |
| 2.3 DEMOGRAPHISCHE DATEN | 27 |
| 2.4 MESSAUFBAU | 30 |
| 2.4.1 MESSUNG DER VITALPARAMETER IM VORBEREITUNGSRAUM DES MRT | 30 |
| 2.4.2 MESSUNG DER VITALPARAMETER IM MRT-RAUM | 35 |
| 2.5 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN | 36 |
| 2.6 DATENERFASSUNG UND SOFTWARE | 39 |
| 2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG | 40 |
| 2.7.1 BEARBEITUNG DER ERHOBENEN PHYSIOLOGISCHEN PARAMETER: | 40 |
| 2.7.2 BERECHNUNG UND DARSTELLUNG DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK | 42 |
| 2.7.3 BERECHNUNG DER AMPLITUDE UND DER SCHWINGUNGSBREITE | 43 |
| 2.7.4 KORRELATIONSANALYSE | 44 |
| 2.7.5 STATISTISCHE SIGNIFIKANZEN | 45 |
| 2.7.5.1 STATISTISCHE SIGNIFIKANZEN ZIRKADIANE RHYTHMIK PRÄMRT UND FMRT | 45 |
| 2.7.5.2 ABSICHERUNG DES SIGNIFIKANZNIVEAUS DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK MITTELS ZUFALLSGENERIERTEN ZEITREIHEN | 45 |
| 2.7.5.3 STATISTISCHE SIGNIFIKANZEN KORRELATIONSANALYSE NACH SPEARMAN | 46 |
| 3. ERGEBNISSE | 48 |
| 3.1 CHARAKTERISTIKA DER PROBANDEN | 48 |
| 3.2 ERGEBNISSE ATEMMINUTENVOLUMEN – AMV | 48 |
| 3.3 ERGEBNISSE TIDALVOLUMEN – VT | 50 |
| 3.4 ERGEBNISSE ATEMFREQUENZ – AF | 52 |
| 3.5 ERGEBNISSE PERIPHERE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG – SPO ₂ | 54 |
| 3.6 ERGEBNISSE ENDTIDALE KOHLENDIOXIDKONZENTRATION – ETCO ₂ | 56 |
| 3.7 ERGEBNISSE HERZFREQUENZ – HF | 58 |
| 3.8 ERGEBNISSE SYSTOLISCHER BLUTDRUCK – BP SYST. | 60 |
| 3.9 ERGEBNISSE DIASTOLISCHER BLUTDRUCK – BP DIAST. | 62 |
| 3.10 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN ROHWERTEN PRÄMRT UND FMRT-MESSUNGEN (MEDIANE) | 64 |
| 3.11 KORRELATIONSANALYSE PRÄMRT-MESSUNG | 65 |
| 3.12 KORRELATIONSANALYSE FMRT-MESSUNG | 65 |
| 4. DISKUSSION | 67 |

| | |
|--|-----------|
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 76 |
| 6. DANKSAGUNG UND WIDMUNG | 78 |
| 7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 79 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS | 80 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------------|---|
| Af | Atemfrequenz |
| Amp | Amplitude |
| AMV | Atemminutenvolumen |
| BP | Blutdruck |
| BP diast. | Diastolischer Blutdruck |
| BP syst. | Systolischer Blutdruck |
| etCO ₂ | Endtidale Kohlendioxidkonzentration |
| FEV ₁ | Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde |
| FEV ₁ /FEVC | relative Ein-Sekunden-Kapazität |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FVC | Forcierte Volumenkapazität |
| Hf | Herzfrequenz |
| ipRGC | intrinsic photoreceptive retinal ganglion cells |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MCTQ | Munich ChronoType Questionnaire |
| MEQ | Morningness-Eveningness-Questionnaire |
| MEF | Maximaler Expiratorischer Fluss |
| MSF | Mid-sleep time on free days |
| MSF _{sc} | Mid-sleep time on free days-sleep corrected |
| PaCO ₂ | Arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| RA | Rechtsatrialer Druck |
| RoO | Range of oscillation |
| SCN | Nucleus suprachiasmaticus |
| SpO ₂ | Periphere Sauerstoffsättigung |
| SV | Schlagvolumen |
| SVR | Systemisch vaskulärer Widerstand |
| Vt | Tidalvolumen |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1 - EIGENSCHAFTEN EINES ZIRKADIANEN RHYTHMUS | 9 |
| ABBILDUNG 2 - MUNICH CHRONOTYPE QUESTIONNAIRE | 23 |
| ABBILDUNG 3 - MESSPLATZAUFBAU IM VORBEREITUNGSRAUM DES MRT | 31 |
| ABBILDUNG 4 - VORBEREITETE BEATMUNGSMASKE | 32 |
| ABBILDUNG 5 - VERSUCHSAUFBAU AM PROBANDEN | 33 |
| ABBILDUNG 6 - MESSPLATZAUFBAU IM MRT | 35 |
| ABBILDUNG 7 - ÜBERBLICK STATISTISCHE BEARBEITUNG DER PHYSIOLOGISCHEN PARAMETER | 41 |
| ABBILDUNG 8 - VERTEILUNG DER KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN DER ZUFALLSGENERIERTEN ZEITREIHEN | 46 |
| ABBILDUNG 9.1. - ATEMMINUTENVOLUMEN - AMV PRÄMRT | 49 |
| ABBILDUNG 9.2. - ATEMMINUTENVOLUMEN - AMV FMRT | 49 |
| ABBILDUNG 10.1. - TIDALVOLUMEN - VT PRÄMRT | 50 |
| ABBILDUNG 10.2. - TIDALVOLUMEN - VT FMRT | 51 |
| ABBILDUNG 11.1. - ATEMFREQUENZ - AF PRÄMRT | 52 |
| ABBILDUNG 11.2. - ATEMFREQUENZ - AF FMRT | 53 |
| ABBILDUNG 12.1. - PERIPHERE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG - SPO ₂ PRÄMRT | 54 |
| ABBILDUNG 12.2. - PERIPHERE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG - SPO ₂ FMRT | 55 |
| ABBILDUNG 13.1. - ENDTIDALES KOHLENDIOXID - ETCO ₂ PRÄMRT | 56 |
| ABBILDUNG 13.2. - ENDTIDALES KOHLENDIOXID - ETCO ₂ FMRT | 57 |
| ABBILDUNG 14.1. - HERZFREQUENZ - HF PRÄMRT | 58 |
| ABBILDUNG 14.2. - HERZFREQUENZ - HF FMRT | 59 |
| ABBILDUNG 15.1. - SYSTOLISCHER BLUTDRUCK - BP SYST. FMRT | 60 |
| ABBILDUNG 15.2. - SYSTOLISCHER BLUTDRUCK - BP SYST. PRÄMRT | 61 |
| ABBILDUNG 16.1. - DIASTOLISCHER BLUTDRUCK - BP DIAST. FMRT | 62 |
| ABBILDUNG 16.2. - DIASTOLISCHER BLUTDRUCK - BP DIAST. PRÄMRT | 63 |
| | |
| TABELLE 1 - VERTEILUNG DER PROBANDEN AN DEN MESSTAGEN | 29 |
| TABELLE 2 - SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES MESSTAGES | 38 |
| TABELLE 3 - ÜBERBLICK ZEITLICHER STUDIENABLAUF | 39 |
| TABELLE 4 - ÜBERSICHT ERGEBNISSE PRÄMRT | 63 |
| TABELLE 5 - ÜBERSICHT ERGEBNISSE FMRT | 64 |
| TABELLE 6 - KORRELATION ZWISCHEN PRÄ- UND FMRT-ROHWERTEN (MEDIANE) | 64 |
| TABELLE 7 - KORRELATION FIT PRÄMRT | 65 |
| TABELLE 8 - KORRELATION FIT FMRT | 66 |

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Im Zeitalter der Aufklärung stieg das wissenschaftliche Interesse zu erkennen „was die Welt im Innersten zusammenhält“ [5]. Viele Naturforscher führten im Geist dieser Epoche zahlreiche und grundlegende Experimente und Beobachtungen im Bereich von Physik, Biologie und Medizin durch. Grundlegend war das Bedürfnis, die in der Natur beobachteten Abläufe rational zu verstehen. Es entstand damals eine Weltanschauung, die sich zunehmend nicht mehr an den alten Traditionen oder an der Religion, sondern an Erkenntnissen orientierte.

Exkurs – historischer Rückblick

Der französische Astronom Jean Jaques d’Ortous de Mairan (1678 - 1771) legte als einer der Ersten den Grundstein für die Erforschung zirkadianer Rhythmen. De Mairan beobachtete dass die Pflanze **Mimosa pudica** in der Lage ist die Blätter der Sonne zu zuwenden. Außerdem stellte er fest dass sich die Blätter des Gewächses bei Sonnenaufgang öffneten und bei Sonnenuntergang schlossen. Dieses Öffnen und Schließen der Pflanzenblätter bestand auch in andauernder Dunkelheit in einem Wandschrank [1], [2]. Obwohl die Erforschung zirkadianer Rhythmen also in der Pflanzenwelt begann, wurde bald klar, dass sie auch bei Säugetieren eine Rolle spielen. So konnte Jürgen Aschoff (1913 - 1998), einer der Pioniere der Chronobiologie, zirkadiane Rhythmen am Menschen in einem Bunker des Kloster Andechs nachweisen [3], [4].

In den vergangenen Jahren zeigte sich die Bedeutung zirkadianer Rhythmen in ihren Auswirkungen auf die menschliche Physiologie und Pathophysiologie immer deutlicher. Dies wird sich künftig auf das Verständnis von Gesundheit, Krankheit und Therapie auswirken.

1.2 Zirkadiane Rhythmik

Viele biologische Vorgänge finden in regelmäßigen Intervallen statt und lassen sich als Rhythmen darstellen, die eine Wellenform mit Maximum-zu-Maximum Intervallen zeigen. Diese Rhythmen werden durch Periode, Amplitude und Phase definiert [6]. Die **Periode** stellt die Wiederholung des Ereignisses dar. Die Periodendauer erfasst die Zeitdauer der Wiederholung. Die **Amplitude** beschreibt die maximale Auslenkung der rhythmischen Kurve von einem Mittelwert aus. Der Begriff der **Phase** beschreibt schließlich die momentane Position innerhalb des Rhythmus [7]. Zirkadiane Rhythmik ist als endogene Rhythmik mit einer Periodendauer von annähernd 24 Stunden definiert. Abbildung 1 gibt einen schematischen Überblick über die Eigenschaften eines zirkadianen Rhythmus wieder.

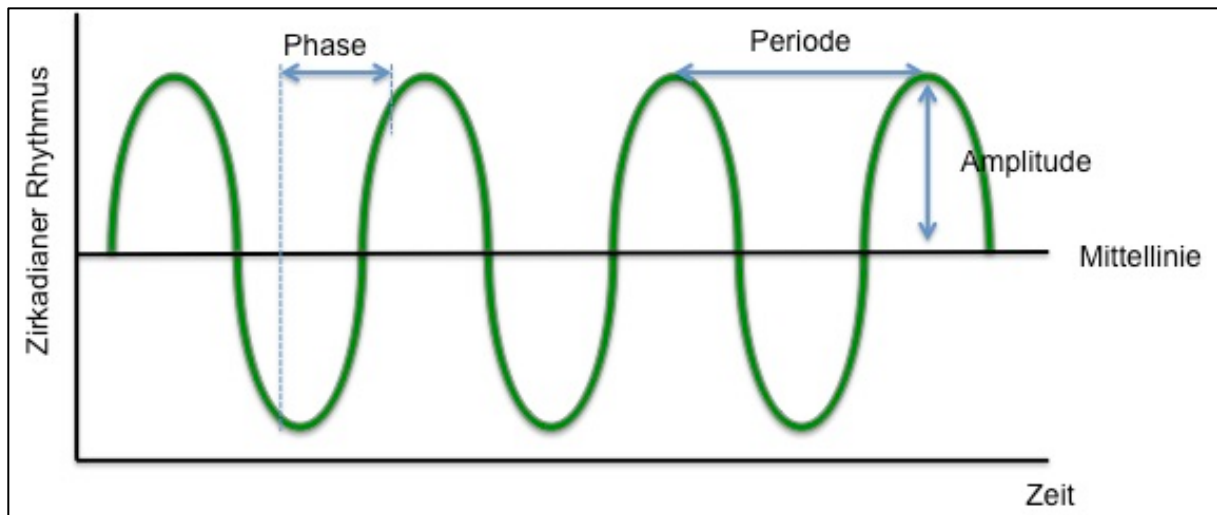


Abbildung 1 - Eigenschaften eines zirkadianen Rhythmus. Erklärungen siehe Text. Modifiziert nach Bell-Pedersen Nat Rev Genet. 2005

Zirkadiane Rhythmen lassen sich durch folgende Eigenschaften beschreiben [8,9]:

- das Vorhandensein eines Rhythmus,
- eine Periodendauer von 24 Stunden,
- eine Rhythmusamplitude, die nachgeordnete biologische Rhythmen beeinflusst,
- einen Rhythmus der sich selbst erhält und nicht abflacht,
- eine Temperaturkompensation (d.h. der Rhythmus arbeitet temperaturunabhängig) und
- die Möglichkeit, den Rhythmus extern zu synchronisieren.

Unter konstanten Bedingungen wie gleichbleibender Lichtzufuhr im Labor liegt die Periodenlänge τ (Tau) eines zirkadianen Rhythmus zwischen 22 und 25 Stunden [10]. Dies führt zu einer Abweichung der „inneren Uhr“, also zu einem Abweichen des körpereigenen zirkadianen Rhythmus zur tatsächlichen Zeit. Der innere Rhythmus unter konstanten Bedingungen wird auch als „free running rhythm“ bezeichnet [11,12]. Außerhalb von Laborbedingungen wird der Rhythmus durch Umwelteinflüsse beeinflusst. Mit Hilfe sogenannter **Zeitgeber** kommt es zur Anpassung an die Umwelt. Der offensichtlichste Zeitgeber ist das Sonnenlicht, mit der sich viele Organismen auf Sonnenauf- und Untergang einstellen. Dies spielt auch eine Rolle bei der Anpassung an

die Veränderungen von Sonnenauf- und Sonnenuntergang im Verlauf eines Jahres und erklärt die Probleme, die viele Menschen mit der Adhoc-Umstellung im Rahmen von Sommer- und Winterzeit haben [13]. Die Anpassung mit Hilfe von Zeitgebern – auch **entrainment** genannt – hängt einerseits von der Stärke des Zeitgebers, andererseits von der Stabilität des inneren Rhythmus ab [14].

Exkurs – Physiologische Bedeutung des zirkadianen Rhythmus

Biologisch gesehen ist die Synchronisation der inneren Uhr aus vielerlei Gründen sinnvoll. Beispielsweise könnte es andernfalls zu einer Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus entgegen der Hell-Dunkel-Phasen des Tages kommen. Tagaktive Tiere finden jedoch nur tagsüber die Bedingungen vor, die ihr Überleben sichern.

Die Funktion zirkadianer Rhythmen ist auch vor dem Hintergrund der körpereigenen Homöostase zu sehen. Ein geregelter Schlaf ist für die körperliche Integrität von immenser Bedeutung. Dies spiegelt sich nicht nur in endokrinologischen und metabolischen Funktionen wieder [15-17], sondern auch in der Rolle des Schlafes bei der Konsolidierung von Erlerntem in das Gedächtnis [18,19]. Zwei Eigenschaften charakterisieren den menschlichen Schlaf. Einmal ist hier das **Schlafbedürfnis** zu nennen, das durch Schlafentzug zunimmt und durch stattfindenden Schlaf reduziert wird [20]. Außerdem sind zirkadiane „**Schrittmacher**“ von Bedeutung, die den Schwellenwert zwischen Einschlafphase und Aufwachphase steuern. Im „Glossary of Terms in Chronobiology“ werden Schrittmacher als funktionelle Einheiten definiert, die eine eigene selbsterhaltende Schwingung aufweisen und andere Rhythmen synchronisieren [7]. Als wichtiges Beispiel ist hier der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) zu nennen. Ein komplexes Zusammenspiel aus steigendem Schlafbedürfnis, zirkadianen Schrittmachern im Form des SCN und die – unter anderem - zirkadian gesteuerte Ausschüttung von Melatonin aus der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) regulieren unseren Schlaf [20]. Die innere Uhr regelt somit im menschlichen Körper eine Vielzahl von biologischen Funktionen, um Phasen der Aktivität mit Phasen der Ruhe, Erholung und Regeneration zu koordinieren [21].

1.3 Zirkadiane Rhythmen im Organismus von Säugetieren

Die Beobachtung von Schlaf-Wach-Rhythmen bei Säugetieren legt auf den ersten Blick nahe, hier könnte eine einzige biologische „innere Uhr“ vorliegen, die alle physiologischen Vorgänge in Abhängigkeit der Tageszeit regelt. Die Verhältnisse sind jedoch komplexer. Vielmehr finden sich viele verschiedene biologische Uhren auf den unterschiedlichsten Ebenen des Organismus. Neben „zentralen“ Uhren wie im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) finden sich auch in peripheren Geweben wie in Keratinozyten zelleigene Uhren [24]. So konnten bis auf molekularer Ebene an isolierten Zellen, also außerhalb möglicher übergeordneter Strukturen, zirkadiane Rhythmen festgestellt werden [25,26]. Es wurden sogar genetische Komponenten zirkadianer Rhythmen identifiziert, sogenannte „circadian clock genes“.

Exkurs – circadian clock genes

Circadian clock genes sind für zirkadiane Schwingungen auf molekularer Ebene verantwortlich. Diese zirkadiane molekulare Uhr wird durch einen annähernd 24 Stunden dauernden Zyklus repräsentiert. Zu Beginn dieses Zyklus stehen die Transkriptionsaktivatoren **Clock** und **BMAL1**. Diese aktivieren eine Expression der Gene **Period (Per 1, Per 2)** und **Cryptochrome (Cry 1, Cry 2)**. Die entstandenen Genprodukte bilden nun ihrerseits einen Komplex, der die Transkription der Aktivatoren **Clock** und **BMAL1** im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt [22]. Eine Störung dieser Mechanismen spielt vermutlich, neben anderen Faktoren, eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren [23].

Wie bei einem Orchester, in dem der Dirigent die unterschiedlichen Instrumente koordiniert, müssen auch im Organismus die zirkadian schwingenden Systeme

koordiniert und synchronisiert werden [27]. Andernfalls wäre ein tagesorientiertes Zusammenspiel dieser komplexen Systeme nicht denkbar.

Dem SCN kommt hierbei eine wesentliche Rolle zu. Hier liegt die Schlüsselstelle für die Synchronisation externer Impulse (Licht) mit internen Abläufen der Homöostase. Im Tierexperiment konnte ein Verlust des normalen Schlaf-Wach-Rhythmus bei Zerstörung des SCN festgestellt werden [28].

Der Tag-Nacht-Rhythmus nimmt vor allem Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus von Säugetieren, indem Licht von speziellen Zellen der Retina (intrinsic photoreceptive retinal ganglion cells = ipRGC) aufgenommen wird. Es folgt eine Ausschüttung des Photopigments Melanopsin und eine Informationsweitergabe über den Tractus Retinohypothalamicus an den SCN. Der SCN koordiniert die nachgeschalteten Ebenen entweder über hormonelle oder über neuronale Schaltkreise [27].

Exkurs - Integration zwischen Nucleus suprachiasmaticus, autonomem Nervensystem und peripheren Organen

Das autonome Nervensystem (ANS) weist zahlreiche Verbindungen zwischen SCN und peripheren Organen auf. Dies gilt beispielsweise für das Zusammenspiel zwischen SCN, der Leber und dem Glukosespiegel im Plasma. Eine Sympathikus-Aktivierung führt zu einer Freisetzung von Glukose in der Leber [29]. Die Arbeitsgruppe um Cailotto zeigte im Tierexperiment, dass eine komplette Unterbrechung der nervalen Strukturen des ANS zur Leber nichts an der zirkadianen Ausschüttung von Glukose ändert. Diese Variation des Plasmaglukosespiegels im Tagesverlauf blieb ebenfalls bei unregelmäßiger Nahrungszufuhr erhalten, war also unabhängig von extrinsischen Faktoren wie dem Nahrungsangebot. Eine selektive hepatische Sympathektomie oder Parasympathektomie führte jedoch zu einem Verlust des zirkadianen Verlaufs der Plasmaglukose. Die Autoren vermuteten, es könnte einen Zusammenhang zwischen einer Dysbalance im ANS, dem Verlust des zirkadianen Rhythmus der Glukosefreisetzung und dem Auftreten von Adipositas und Diabetes mellitus geben [29].

Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen Lichtexposition und der Genexpression in den Nebennieren unter Vermittlung des SCN [30]. Die Koordination findet jedoch nicht nur auf einer hierarchisch geordneten Ebene zwischen SCN und peripheren Geweben, sondern auch innerhalb der einzelnen Gewebe statt. So ist etwa die rhythmische Expression von Genen in Hepatozyten in einem Mäusemodell nicht nur auf eine intakte Koordination durch den SCN angewiesen, sondern auch auf intakte intrazelluläre zirkadiane Uhren in den Hepatozyten [31].

1.4. Zirkadiane Rhythmen im Kontext des kardiopulmonalen Systems

Aufgrund der Vielzahl an körpereigenen Prozessen, die durch zirkadiane Rhythmen gesteuert werden, ist auch von einer tageszeitliche Rhythmik in den physiologischen Abläufen des kardiopulmonalen Systems auszugehen.

1.4.1. Tageszeitliche Rhythmen der Atmung

Während der physiologische Tag-Nacht-Rhythmus von Säugetieren durch das regelmäßige Schlafbedürfnis offensichtlich ist, zeigen sich die tageszeitlichen Rhythmen der Atmung am deutlichsten in der Pathophysiologie von Erkrankungen.

Exkurs – nächtliches Asthma bronchiale

Bei zwei Drittel der betroffenen Patienten treten die Symptome von Asthma bronchiale überwiegend nachts auf [32]. Die nächtlichen Atemnot-Anfälle belasten die Patienten deutlich in ihrer Lebensqualität und täglichen Leistungsfähigkeit [33]. Neben der eingeschränkten Lebensqualität zeigen diese Patienten noch zusätzlich ein höheres Risiko an den Folgen eines nächtlichen Asthma-Anfalls zu sterben [34].

Eine der ersten wissenschaftlichen Beschreibungen der Neuzeit über nächtliche Asthma-Attacken wurde 1698 von dem englischen Arzt Sir John Foley angefertigt. Foley litt selbst an nächtlichem Asthma, so dass seine wissenschaftliche Abhandlung „A treatise of the Asthma“ ein Bericht aus erster Hand ist. Er beschreibt die auftretenden Attacken so: „At first waking, about one or two of the Clock in the Night, the Fit of the Asthma more evidently begins,...“ [35].

Als mögliche Ursachen für das Auftreten der Symptome in der Nacht werden eine Allergenexposition in der Bettwäsche, aber auch der Zeitpunkt der Einnahme von Bronchodilatoren oder ein gastroösophagealer Reflux sowie eine gestörte

mukoziliäre Clearance angenommen. Die Darstellung von zirkadianen Rhythmen der Atemmechanik erbrachte eine weitere Erklärung für das nächtliche Auftreten der Symptomatik von Asthma bronchiale. Barnes fasst in einem Übersichtsartikel diese zirkadianen Rhythmen beim Lungengesunden zusammen. Die in diesem Artikel beschriebenen tageszeitlichen Veränderungen der Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1), des maximalen expiratorischen Flusses (peak expiratory flow) und des Atemwegwiderstandes weisen auf eine Veränderung des Durchmessers der Atemwege im Verlauf eines Tages hin. Die nächtlichen Asthma-Symptome werden als pathologische Verstärkung dieser normalen pulmonalen Veränderungen angesehen [36]. Neben tageszeitlichen Veränderungen der Atemmechanik spielen vermutlich noch zirkadiane Rhythmen im nicht-adrenergen nicht-cholinergen Nervensystem, sowie bei Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen eine Rolle [37].

Wie im Exkurs beschrieben sind die nächtlichen asthmatischen Beschwerden und tageszeitliche Veränderungen der Atemmechanik schon seit längerem bekannt.

Die Frage ob ebendiese tageszeitlichen Veränderungen der Atemmechanik einem eigenen zirkadianen Rhythmus folgen, oder vielmehr als Folge des Schlaf-Wach-Rhythmus anzusehen sind wurde erst in den letzten Jahren geklärt. Um einen endogenen zirkadianen Rhythmus erkennen zu können, müssen alle externen Einflussgrößen minimiert oder ausgeschaltet werden. Hierzu bedient man sich verschiedener experimenteller Versuchsprotokolle [38,39]:

- Constant-Routine-Protokoll:

Die Probanden halten sich in einem geschlossenen Raum ohne natürliche Lichtquelle in einer halbliegenden Position auf. Während der Untersuchung

werden die Raumtemperatur, die Luftfeuchtigkeit, und die Lichtstärke konstant gehalten. Die Probanden müssen während der gesamten Untersuchungsdauer wach bleiben. Außerdem nehmen die Probanden in regelmäßigen Abständen kleine isokalorische Mahlzeiten zu sich.

- Forced-Desynchrony-Protokoll:

Auch hier halten sich die Probanden in einem geschlossenen Raum ohne natürliche Lichtquelle unter konstanten Umweltbedingungen auf. In dieser kontrollierten Umgebung wird der Tag künstlich verlängert (28 Stunden) oder verkürzt (20 Stunden). Während dieses künstlichen Tages durchläuft der Proband mehrere Wach- und Schlafphasen. Dies führt zu einer Demaskierung des endogenen zirkadianen Rhythmus.

Spengler beschäftigte sich intensiv mit der Frage, ob der beobachtete tageszeitliche Verlauf der Atemparameter unabhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus auftritt. In einer Untersuchung an zehn gesunden Probanden wurden Parameter der Lungenfunktion im Rahmen eines Constant-Routine-Protokolls untersucht. Die Probanden waren 41 Stunden unter gleichförmigen Umweltbedingungen wach. Im zweistündlichen Intervall wurden spirometrische Funktionstests (FEV_1 - Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FEVC – Forcierte Expiratorische Volumenkapazität, $FEV_1/FEVC$ – relative Einsekundenkapazität, MEF – Maximaler Expiratorischer Fluss) durchgeführt. In dieser Untersuchung zeigte sich ein zirkadianer Rhythmus bei FEV_1 und bei $FEV_1/FEVC$, nicht jedoch bei FEVC und MEF [40].

In derselben Studie wurden unter den gleichen Bedingungen die tageszeitlichen Veränderungen der Atemparameter Atemminutenvolumen – AMV, Tidalvolumen – V_t ,

Atemfrequenz – Af, endtidale Kohlendioxidkonzentration – etCO₂ untersucht. Hier konnte kein zirkadianer Rhythmus bei AMV, Vt und Af festgestellt werden. Es fand sich jedoch ein zirkadianer Rhythmus bei etCO₂ [41]. Es sollte an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass der schon längere Zeit vermutete zirkadiane Rhythmus der Lungenfunktion erst durch die Untersuchungen von Spengler als tatsächlicher endogener zirkadianer Rhythmus bezeichnet werden kann.

1.4.2. Tageszeitliche Rhythmen im Herz-Kreislaufsystem

Für die Darstellung von zirkadianen Rhythmen beim kardiovaskulären System war wieder die Beobachtung von pathologischen Ereignissen ausschlaggebend. Zülch beobachtete bei einigen Patienten den sogenannten „Mitternachtsinsult“. Der Mitternachtsinsult ist als Schlaganfall zu werten, der in den frühen Morgenstunden auftritt. Aufgrund von eigenen Beobachtungen an kardiovaskulär gesunden Patienten und Hypertonikern postulierte Zülch daraufhin 1967 einen „Biotonus“ des menschlichen Blutdrucks [42]. In den darauffolgenden Jahren wurden die zirkadiane Charakteristik von Blutdruck und Herzfrequenz weiter untersucht. Auch Millar-Craig und Halberg sprachen sich für eine zirkadiane Rhythmik von Herzfrequenz und Blutdruck aus [43,44].

Wie bei den Parametern der Atemmechanik stellt sich auch bei Blutdruck und Herzfrequenz die Frage, ob hier ein endogener zirkadianer Rhythmus vorliegt oder ob die Tagesvariabilität vom Wach-Schlaf-Rhythmus bestimmt wird. Kerkhof und Kollegen führten 1998 eine Untersuchung an 25 jungen und gesunden Probanden durch. Bei diesen Probanden wurde ebenfalls das Constant-Routine-Protokoll in einem Zeitraum für 26 Stunden angewendet. In dieser Zeit wurden systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie die Herzfrequenz erhoben. Kerkhof konnte in dieser

Untersuchung keinen endogenen zirkadianen Rhythmus des Blutdruckes nachweisen. Für die Herzfrequenz stellte er jedoch einen endogenen zirkadianen Rhythmus fest [45]. 2011 versuchten Shea und Kollegen an 28 jungen gesunden Probanden erneut einen zirkadianen Rhythmus beim systolischen und diastolischen Blutdruck festzustellen. In dieser Untersuchung wurden neben dem Constant-Routine-Protokoll noch zwei unterschiedliche Forced-Desynchrony-Protokolle verwendet. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben einen endogenen zirkadianen Rhythmus beim systolischen und diastolischen Blutdruck. Zusätzlich stellte Shea fest, dass die höchsten Blutdruckwerte gegen 21:00 abends erreicht wurden. Der Autor argumentierte, dass dieses Ergebnis im Kontrast zu der Tatsache steht, dass sich kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle in den frühen Morgenstunden ereignen [46].

Exkurs – zirkadiane Rhythmen und kardiovaskuläre Ereignisse

Herzinfarkte treten häufiger in den frühen Morgenstunden als zu anderen Tageszeiten auf [47]. Als Ursache werden zirkadiane Rhythmen in einigen Bestandteilen der Pathogenese diskutiert. So scheint es während der Aufwachphase am Morgen zu einer Steigerung des Blutdruckes und der Herzfrequenz zu kommen. Außerdem steigt der Gefäßtonus in den koronaren Gefäßen. Zusätzlich zum Anstieg des kardialen Sauerstoffverbrauches und der eingeschränkten koronaren Blutversorgung kommt es zu einer Steigerung der Thrombozytenaggregation und anderer prothrombotischen Faktoren [48], [49]. Diese Faktoren begünstigen das Auftreten einer myokardialen Ischämie am Morgen.

1.5 Chronotypen und Bedeutung des Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

Die Existenz verschiedener Schlafrhythmen, die Menschen sprichwörtlich in „Lerchen“ und „Eulen“ unterteilt, ist allgemein bekannt. Der Volksmund hat hier intuitiv das individuelle Schlaf-Wach-Verhalten, das letztlich durch zirkadiane Rhythmen bedingt ist, erkannt. Eine Klassifizierung in „Lerchen“ und „Eulen“ gibt natürlich nur ein sehr ungenaues Bild in den Unterschieden der menschlichen Schlaf-Wach-Rhythmik wieder. Zur genaueren Darstellung wurde der Begriff **Chronotyp** eingeführt, der die unterschiedlichen Schlaf-Wach-Rhythmen im Vergleich zur lokalen Zeit darstellt [50].

1976 nahmen Horne und Ostberg eine Untersuchung an 48 Probanden vor, um den Zusammenhang zwischen Schwankungen der Körpertemperatur und dem Schlaf-Wach-Verhalten zu beleuchten [51]. Der entwickelte Test ist als **Morningness-Eveningness-Questionnaire (MEQ)** bekannt geworden. Die Probanden beantworteten einen standardisierten Fragebogen. Außerdem wurde die jeweilige Körpertemperatur der Probanden erfasst.

Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den gemessenen Höchst- und Tiefstwerten der Körpertemperatur und dem Schlaf-Wach-Rhythmus der Probanden.

Der Morgen-Typ zeigte eine höhere und frühzeitiger erreichte Körpertemperatur und eine frühere Erwachens- und Schlafenszeit als der Abend-Typ. Der Intermediär-Typ lag zwischen dem Morgen- und dem Abend-Typ. Ein Unterschied in der Schlafdauer der einzelnen Typen konnte nicht festgestellt werden. Neben anderen methodischen Schwächen fehlt dem MEQ jedoch die Differenzierung zwischen Schlaf-Wach-Rhythmus während Arbeitstagen und arbeitsfreien Tagen [12], [52].

2003 testeten Roenneberg und Kollegen in einer Pilotstudie (n=500) den „**Munich ChronoType Questionnaire**“ (**MCTQ**), der genau diese Unterscheidung machte. Die

Rationale für die Differenzierung des Schlaf-Wach-Rhythmus an Arbeitstagen und freien Tagen lag für Roenneberg in der Tatsache, dass der Mensch sich seit der Industrialisierung nicht mehr ausschließlich nach dem Sonnenlicht und seiner inneren Uhr richtet. Vielmehr lebt der Mensch nach drei unterschiedlichen Uhren: der biologischen internen Uhr, dem Sonnenlicht und der sozialen Uhr, die sich in den Zeitabläufen der Arbeitswelt widerspiegelt. Späte Chronotypen haben somit ein Schlafdefizit an Arbeitstagen, das an arbeitsfreien Tagen wieder kompensiert wird.

Um einen bestimmten Chronotypen valide zu charakterisieren, müssen also diese drei unterschiedlichen Uhren berücksichtigt werden [12].

Der MCTQ stellt Fragen zum Schlaf-Wach-Rhythmus an Arbeitstagen und an arbeitsfreien Tagen (Abbildung 2). Zusätzlich führen die Probanden eine Selbsteinschätzung ihres persönlichen Chronotypen durch. Um die Einschätzung zu erleichtern, wird eine Einteilung in sechs unterschiedliche Chronotypen vorgegeben:

- 0 = extrem früher Chronotyp
- 1 = mittelgradig früher Chronotyp
- 2 = geringgradig früher Chronotyp
- 3 = Normaltyp
- 4 = geringgradig später Chronotyp
- 5 = mittelgradig später Chronotyp
- 6 = extrem später Chronotyp

Um den Fragebogen zu validieren, ließ Roenneberg in der initialen Studie bei 30 Probanden nach Ausfüllen des Fragebogens ein Schlaftagebuch führen. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen des Fragebogens und dem im Tagebuch aufgezeichneten Schlafverhalten. Das Besondere an diesem standardisierten Fragebogen ist, dass eine Berücksichtigung des über die Woche entstandenen Schlafdefizits erfolgt.

Dargestellt wird der individuelle Chronotyp als „Mid-sleep time on free days“ (MSF). Roenneberg wählte als Bezugswert nicht den Schlafbeginn oder den Zeitpunkt des Erwachens, sondern das zeitliche Mittel (midpoint) zwischen Schlafbeginn und Erwachen, das sich wie folgt berechnet:

$$\text{MSF} = \text{Schlafbeginn} + (\text{Schlafdauer an freien Tagen})/2$$

Um zusätzlich dem über die Arbeitswoche entstandenen Schlafdefizit Rechnung zu tragen, erfolgt eine Korrektur des MSF, die dann „Mid-sleep time on free days – sleep corrected“ (MSF_{sc}) genannt wird:

$$\text{MSF}_{\text{sc}} = \text{MSF} - (\text{Schlafdauer an freien Tagen} - \text{durchschnittliche wöchentliche Schlafdauer})/2 \text{ [53,54]}$$

Roenneberg kam zu dem Ergebnis, dass der mittels Fragebogen quantitativ erfasste Chronotyp eine hohe Korrelation zum qualitativ selbsteingeschätzten Chronotypen zeigte. Weiterhin konnte er zeigen, dass die Mehrzahl der Probanden einem Chronotypen vom Normaltyp angehört. Die gesellschaftlichen Zeitvorstellungen entsprechen jedoch eher dem mittelgradig frühen Chronotypen. Dementsprechend befindet sich während der Arbeitswoche die Mehrzahl der Menschen in einem Schlafdefizit (social jetlag) [54].

Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

Please enter your age, gender, etc... This information is important for our evaluations

Age: _____ female _____ male _____ Height _____ Weight _____

On work days ...

I have to get up at... _____ o'clock
I need... _____ min to wake up

I regularly wake up... before the alarm with the alarm
From... _____ o'clock I am fully awake

At around... _____ o'clock, I have an energy dip

On nights before workdays, I go to bed at _____ o'clock...
... and it then takes me... _____ min to fall asleep

If I get the chance, I like to take a siesta/nap ...

correct I then sleep for... _____ min
not correct I would feel terrible afterwards

On free days (please only judge normal free days, i.e., without parties etc.) ...

My dream would be to sleep until... _____ o'clock
I normally wake up at... _____ o'clock

If I wake up at around the normal (workday) alarm time, I try to get back to sleep...

correct not correct
if I get back to sleep, I sleep for another... _____ min
I need ... _____ min to wake up

From... _____ o'clock I am fully awake

At around... _____ o'clock, I have an energy dip

On nights before free days, I go to bed at... _____ o'clock...
... and it then takes me... _____ min to fall asleep

If I get the chance, I like to take a siesta/nap ...

correct I then sleep for... _____ min
not correct I would feel terrible afterwards

once I am in bed, I would like to read for ... _____ min, ...
... but generally fall asleep after no more than ... _____ min.

I prefer to sleep in a completely dark room correct not correct
I wake up more easily when morning light shines into my room correct not correct

How long per day do you spend on average outside (really outside) exposed to day light?
On work days: _____ hrs. _____ min. On free days: _____ hrs. _____ min.

© 2002, Till Roenneberg and Martha Mellow, LMU München.

Self assessment

After you have answered the preceding questions, you should have a feeling to which chronotype (time-of-day-type) you belong to. If for example, you like (and manage) to sleep quite a bit longer on free days than on workdays, or if you cannot get out of bed on Monday mornings, even without a Sunday-night-party, then you are more a late type. If, however, you regularly wake up and feel perky once you jump out of bed, and if you would rather go to bed early than to an evening concert then you are an early type. In the following questions, you should categorise yourself and your family members.

Please tick only one possibility!

| Description of categories: | Please tick only one possibility! | | | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---|
| | extreme | moderate | slight | normal | slight | moderate | |
| | early type = 0 | early type = 1 | early type = 2 | normal type = 3 | late type = 4 | late type = 5 | |
| | extreme | moderate | slight | normal | slight | moderate | |
| | late type = 4 | late type = 5 | late type = 6 | early type = 0 | early type = 1 | early type = 2 | |
| I am... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| as a child, I was ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| as a teenager, I was ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| In case you are older than 65: in the middle of my life, I was ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| My parents are/were... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mother ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Father ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| My siblings are/were ... (please underline Brother or Sister) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Brother/Sister | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| My partner (girl/boy friend, spouse, significant other) is/was ... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Abbildung 2 - Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) aus „Life between clocks - daily temporal patterns of human chronotypes“ Journal of Biological Rhythms 2003 - Till Roenneberg

Eine 2007 publizierte Folgestudie bestätigte die epidemiologischen Gesichtspunkte der Chronotypen an mehr als 55000 ausgewerteten Fragebögen vom Typ MCTQ [11].

1.6 Bedeutung der zirkadianen Rhythmik in der Medizin

Die Erforschung zirkadianer Rhythmen durch die Chronobiologie beschränkt sich nicht nur auf eine reine Beschreibung physiologischer Vorgänge. Vielmehr wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, welche Rolle die Störung zirkadianer Rhythmen für die Pathogenese von Erkrankungen spielt. Neben einem erweiterten Verständnis für die Pathophysiologie von Erkrankungen könnten sich hieraus auch neue Therapiekonzepte ergeben [55],[56].

Gerade bei Tumorerkrankungen scheint eine Unterbrechung des zirkadianen Rhythmus von Bedeutung zu sein. So wurde in epidemiologischen Studien eine Assoziation zwischen Brustkrebserkrankungen der Frau und Schichtarbeit festgestellt [57,58].

Experimentell konnte eine verminderte Expression der Genprodukte Per 1 und Per 2 in familiären und sporadischen Brustkrebsarten nachgewiesen werden. Eine besondere Rolle kommt hier anscheinend dem Genprodukt Per 1 zu, das in familiär vererbten Brustkrebsarten stark vermindert exprimiert wird [59]. Da Per 1 eine tumorprotektive Wirkung zugesprochen wird, könnte eine verminderte Expression dieses Genprodukts einen wichtigen Co-Faktor für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko darstellen [60].

Bei Männern scheint es Verbindungen zwischen Schichtdiensttätigkeit und dem Auftreten von Urothelkarzinomen und Prostatakarzinomen zu geben [61].

Auch im Bereich der Schmerztherapie finden sich Zusammenhänge zwischen zirkadianen Rhythmen und bestimmten Pathologien. So wurde festgestellt, dass nach

dem MCTQ späte Chronotypen die Symptome des Fibromyalgie-Syndroms stärker wahrnehmen als andere Chronotypen [62].

Dass die Unterbrechung zirkadianer Rhythmen auch gesundheitsökonomische Auswirkungen hat, wurde in einer epidemiologischen Studie gezeigt. So konnten z.B. Roenneberg und Kollegen zeigen, dass ein Leben gegen die „innere Uhr“ zu erhöhter Fettleibigkeit führen kann [63].

1.7 Fragestellung / Hypothese

In der vorliegenden Arbeit wurden die Abhängigkeit und der Zusammenhang zwischen physiologischen Vitalparametern und zirkadianen Rhythmen am Menschen untersucht. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der individuellen zirkadianen Rhythmik und den kardiozirkulatorischen Parametern Herzfrequenz und systolischer und diastolischer Blutdruck postuliert. Weiterhin wurden zirkadiane Rhythmen bei den pulmonalen Parametern Atemminutenvolumen, Tidalvolumen, Atemfrequenz, endtidaler Kohlendioxidkonzentration und periphere Sauerstoffsättigung postuliert.

2. Material und Methodik

2.1 Allgemeine Aspekte

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden zusammen mit anderen Daten im Rahmen einer größeren Untersuchung der Arbeitsgruppe „Circadian 2“ unter der Leitung von Dr. Janusch Blautzik erhoben.

„Circadian 2“ untersucht die Zusammenhänge zwischen neuronalen Netzwerken des Gehirns und zirkadianen Rhythmen mit Hilfe der funktionellen kernspintomographischen Bildgebung (fMRT).

Mit Hilfe der fMRT können aktivierte Gehirnareale dargestellt werden [64]. Diese Darstellung gelingt, da oxygeniertes und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben. Das Blut wirkt als körpereigenes Kontrastmittel und lässt so eine sehr genaue Differenzierung der fMRT-Bildgebung bezüglich aktivierter und nicht aktivierter Gehirnareale zu [65]. In aktivierten Gehirnarealen kommt es entsprechend ihrer erhöhten Leistung lokal zu einem kompensatorisch stärkeren Blutfluß und damit - paradoxerweise - zu einem Abfall des desoxygenierten Blutanteils. Das desoxygenierte Blut wirkt hierbei als magnetresonanztomographisch relevantes Signal [66].

2.2 Probanden

Der Probandeneinschluss erfolgte nach Identifizierung der jeweiligen Chronotypen mittels des MCTQ.

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie waren kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, sowie metabolische und hormonelle Störungen und neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen. Weiterhin durften die Probanden im Zeitraum von drei Monaten vor Untersuchungsbeginn keine psychoaktiven Substanzen gebraucht haben. Eine Tätigkeit im Schichtdienst war vor und zum Zeitpunkt des Studienbeginns ebenfalls nicht gestattet.

Alle rekrutierten Probanden waren Rechtshänder, festgestellt mit dem Edinburgh-Inventory [67].

Alle Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein, die Untersuchung wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bestätigte die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit (Projekt nr.: 127-12).

2.3 Demographische Daten

Initial wurden für die gesamte Studie der Arbeitsgruppe „Circadian 2“ 28 Probanden ausgewählt (14 ♂, 14 ♀).

Aufgrund einer Panikattacke zu Beginn des ersten fMRT-Messblockes konnte ein männlicher Proband nicht am weiteren Studienverlauf teilnehmen. Der bisher erfasste Datensatz des Probanden wurde gelöscht und somit nicht ausgewertet.

Aufgrund technischer Probleme des Magnetresonanztomographen konnten während eines Messtages bei Proband 2 bis 4 der jeweils dritte fMRT-Messblock nicht durchgeführt werden. Um den Versuchsablauf nicht zu stören, wurden die Daten der zugehörigen präMRT-Messblöcke primär erfasst. Die kompletten Datensätze dieser drei Probanden fanden aber keinen Eingang in die endgültige statistische Auswertung.

Zur statistischen Auswertung kamen somit die Daten von 24 Probanden.

Einen Überblick über die demographischen Daten sowie den spezifischen Chronotypen (MSF_{sc}) der einzelnen Probanden gibt Tabelle 1 wieder.

| Datum | Alter (a) | Geschlecht | Gewicht (kg) | MSFsc (h) |
|----------|------------|------------|--------------|---------------|
| 04.08.12 | 23 | männl. | 68 | 3,79 |
| 04.08.12 | 24 | weibl. | 54 | 4,75 |
| 04.08.12 | 25 | männl. | 70 | 5,00 |
| 04.08.12 | 24 | weibl. | 53 | 6,58 |
| 05.08.12 | 27 | männl. | 91 | 3,83 |
| 05.08.12 | 24 | weibl. | 62 | 4,13 |
| 05.08.12 | 24 | weibl. | 62 | 5,67 |
| 05.08.12 | 24 | männl. | 80 | 6,38 |
| 11.08.12 | 24 | männl. | 75 | 3,58 |
| 11.08.12 | 24 | weibl. | 59 | 4,50 |
| 11.08.12 | 22 | weibl. | 68 | 5,54 |
| 11.08.12 | 24 | weibl. | 70 | 6,63 |
| 12.08.12 | Ausschluss | aufgrund | technischer | Störung |
| 12.08.12 | Ausschluss | aufgrund | technischer | Störung |
| 12.08.12 | Ausschluss | aufgrund | technischer | Störung |
| 12.08.12 | 22 | männl. | 90 | 6,09 |
| 01.09.12 | Ausschluss | aufgrund | Unwohlsein | des Probanden |
| 01.09.12 | 20 | weibl. | 53 | 4,46 |
| 01.09.12 | 22 | weibl. | 65 | 5,25 |
| 01.09.12 | 26 | männl. | 90 | 6,33 |
| 15.09.12 | 26 | männl. | 67 | 3,88 |
| 15.09.12 | 27 | weibl. | 58 | 4,04 |
| 15.09.12 | 24 | weibl. | 65 | 5,58 |
| 15.09.12 | 25 | männl. | 75 | 8,17 |
| 16.09.12 | 28 | weibl. | 63 | 3,67 |
| 16.09.12 | 25 | weibl. | 68 | 4,59 |
| 16.09.12 | 24 | weibl. | 50 | 5,00 |
| 16.09.12 | 27 | männl. | 82 | 6,42 |

Tabelle 1 - Verteilung der Probanden an den Messtagen

2.4 Messaufbau

Es wurden folgende Vitalparameter erfasst:

- Atemminutenvolumen (AMV [l/min])
- Tidalvolumen (Vt [ml])
- Atemfrequenz (Af [b/min])
- Herzfrequenz (Hf [b/min])
- Systolischer Blutdruck (BP syst. [mmHg])
- Diastolischer Blutdruck (BP diast. [mmHg])
- Periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂ [%])
- Endtidale Kohlendioxidkonzentration (etCO₂ [mmHg])

Die Messungen wurde sowohl im Vorbereitungsraum des Magnetresonanztomographen (MRT) als auch im MRT selbst durchgeführt.

2.4.1 Messung der Vitalparameter im Vorbereitungsraum des MRT

Der Vorbereitungsraum dient im klinischen Alltag der Vorbereitung des Patienten vor der MRT-Untersuchung. Bei Kindern und geistig behinderten Menschen sind kernspintomographische Untersuchungen aufgrund des Lärmpegels und der oft langen Untersuchungszeiten meist nur in Allgemeinanästhesie möglich. Aus diesem Grund wird im Vorbereitungsraum ein kompletter Anästhesiearbeitsplatz vorgehalten.

Im Rahmen der Studie wurden im Vorbereitungsraum alle respiratorischen Parameter (AMV, Vt, Af, etCO₂) mit dem Narkosegerät Dräger Primus, (Fa. Dräger – Lübeck, Deutschland) gemessen. Die Erfassung der endtidalen CO₂-Konzentration erfolgte im Nebenstromverfahren.

Zur Erhebung der kardiozirkulatorischen Parameter (Hf, BP syst., BP diast., SpO₂) wurde der Monitor Dräger-Infinity Delta (Fa. Dräger – Lübeck, Deutschland) verwendet (s. Abbildung 3).

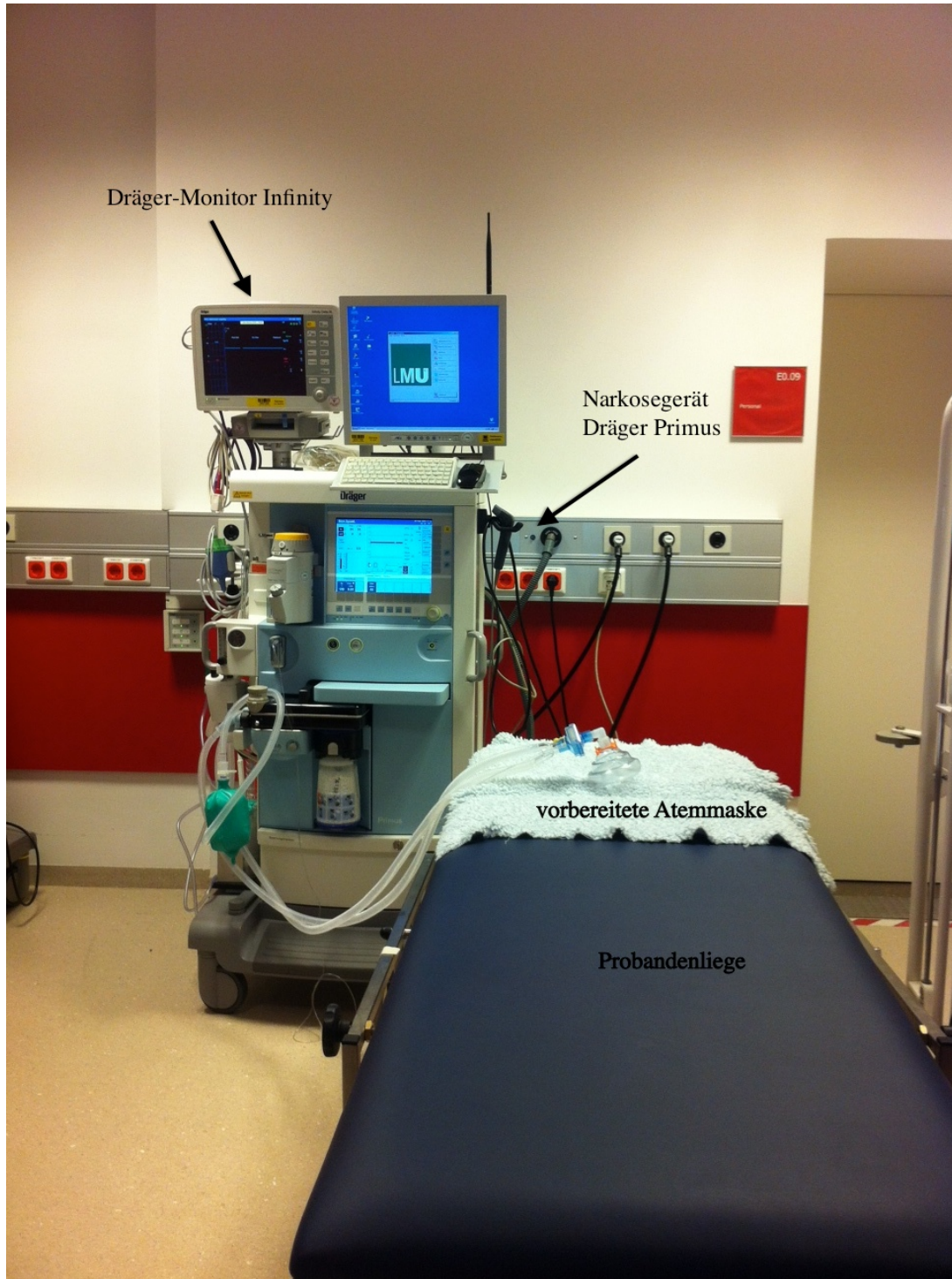


Abbildung 3 – Messplatzaufbau im Vorbereitungsraum des MRT mit Beatmungsmaske

Um die Atemparameter möglichst genau abzubilden, wurde ein Versuchsaufbau gewählt, der auch therapeutisch in der Intensivmedizin zur Anwendung kommt (nicht-invasive Beatmung) (s. Abbildung 4).

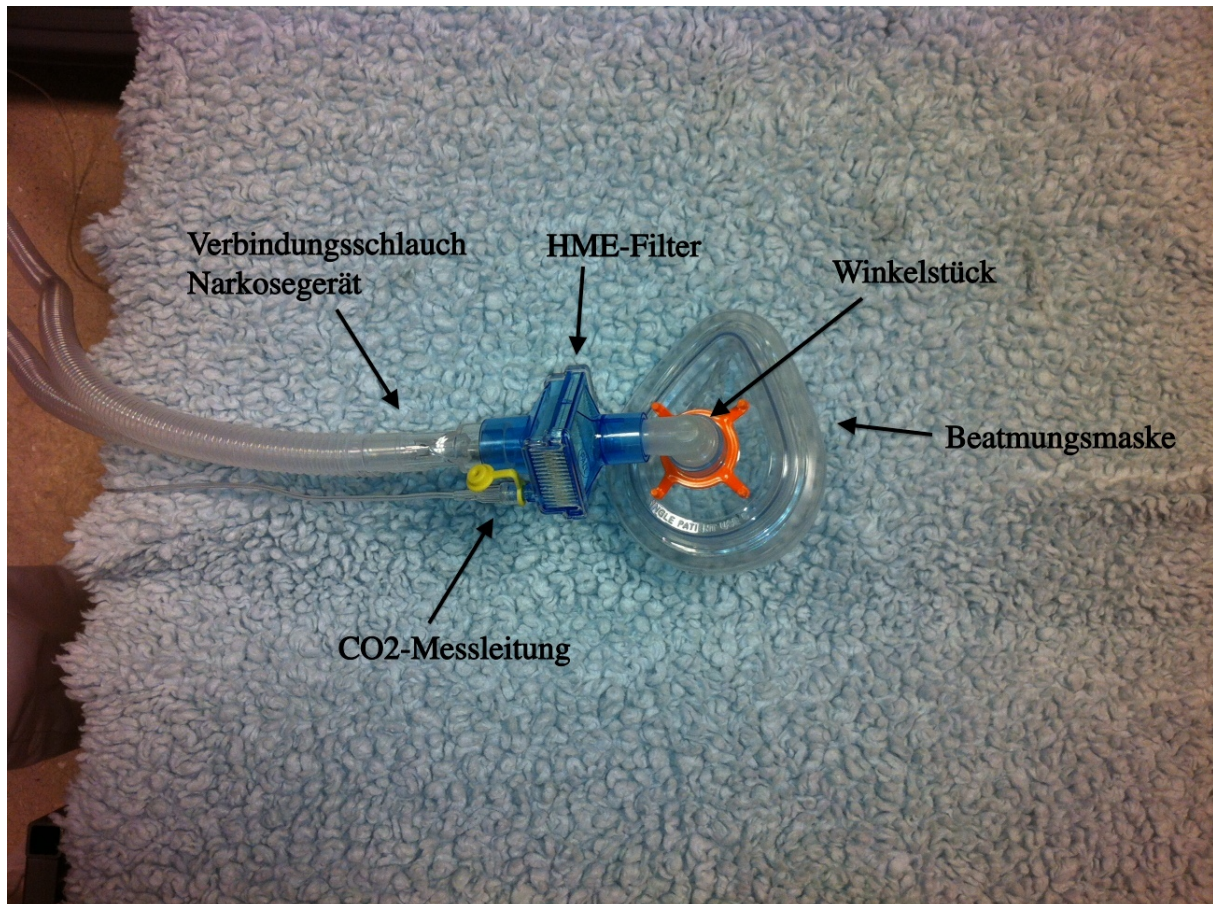


Abbildung 4 - Vorbereitete Beatmungsmaske mit kompletter Verbindung zum Narkosegerät

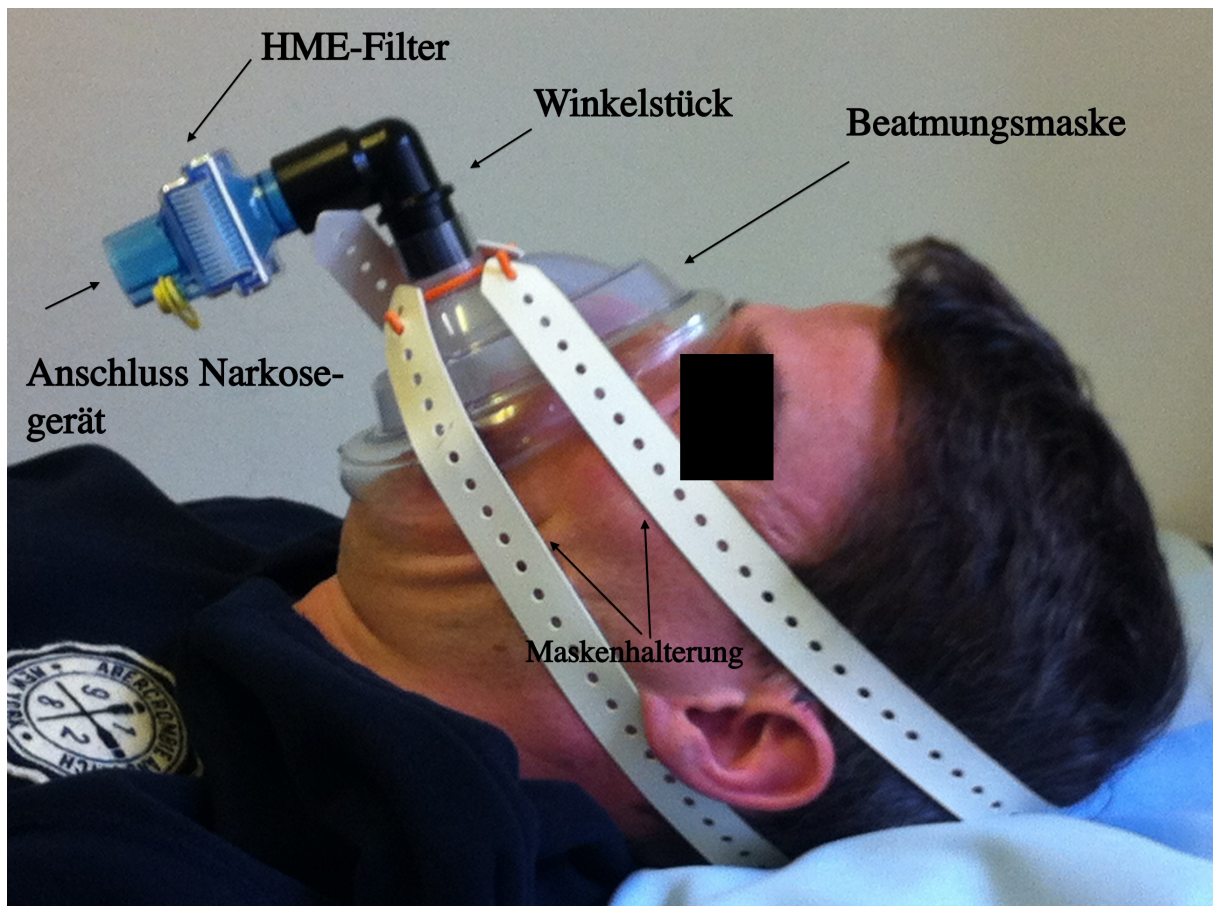


Abbildung 5 – Versuchsaufbau am Probanden. Die Beatmungsmaske wird durch die Gummihalterung in Position gehalten und sorgt für einen dichten Sitz der Maske.

Dem liegenden Probanden wurde eine Beatmungsmaske (Fa. Intersurgical – St. Augustin, Deutschland), die sowohl Mund als auch Nase abdeckte, angepasst. Bei Frauen kamen Masken der Größe 4 und bei Männern Masken der Größe 5 zum Einsatz.

Um einen passgenauen Sitz zu gewährleisten, erfolgte die Fixierung der Maske mit einer Gummihalterung hinter dem Kopf (s. Abbildung 5). Um die Dichtigkeit des Systems vor Messbeginn zu überprüfen, atmeten die Probanden gegen das mit der Hand verschlossene Winkelstück aus. Bei entweichender Luft am Abschlussrand konnte der Sitz der Maske noch nachjustiert werden. Dies diente auch der Vermeidung von Druckstellen am Nasenrücken.

Nach Überprüfung der Dichtigkeit erfolgte der Anschluss an das Narkosegerät. Um während der Messung hygienisch einwandfreie Bedingungen zu garantieren, wurde

zwischen Maske und Beatmungsschlauch ein Heat-Moist-Exchange-Filter (HME-Filter) (Fa. Covidien – Neustadt; Deutschland) mit Winkelstück befestigt.

Die Probanden atmeten am offenen Spontanatmungsventil des Narkosegerätes mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 21%, um möglichst normale Verhältnisse darstellen zu können. Der Fluss des zugeführten Gasgemisches wurde auf 3 l/min begrenzt, da zu hoher Atemgasfluss zu falsch hohen respiratorischen Parametern geführt hätte. Die konstante Erhaltung der inspiratorischen Sauerstofffraktion konnte mit der geräteeigenen Überwachung durchgeführt werden.

An kardiozirkulatorischen Parametern wurde der systolische und diastolische Blutdruck nichtinvasiv mit einer Blutdruckmanschette gemessen. Die Erfassung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte mittels eines pulsoxymetrischen Fingersensors. Über den Sensor konnte neben der Sauerstoffsättigung auch die Herzfrequenz zuverlässig abgeleitet werden. Aus diesem Grund wurde auf eine zusätzliche Messung der Herzfrequenz mit einem 3-Kanal-EKG verzichtet.

Nachdem die Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurden im Intervall von jeweils einer Minute für insgesamt 15 Minuten die Vitalparameter erfasst.

Die Probanden wurden während der Messung aufgefordert, sich zu entspannen und ruhig zu atmen, um hier möglichst normale Messwerte zu erhalten.

2.4.2 Messung der Vitalparameter im MRT-Raum

Um den besonderen Bedingungen des verwendeten 3-Tesla-MRT gerecht zu werden, kam im MRT-Raum selbst nur ein für das MRT zugelassenes Narkosegerät und Monitoring zum Einsatz.

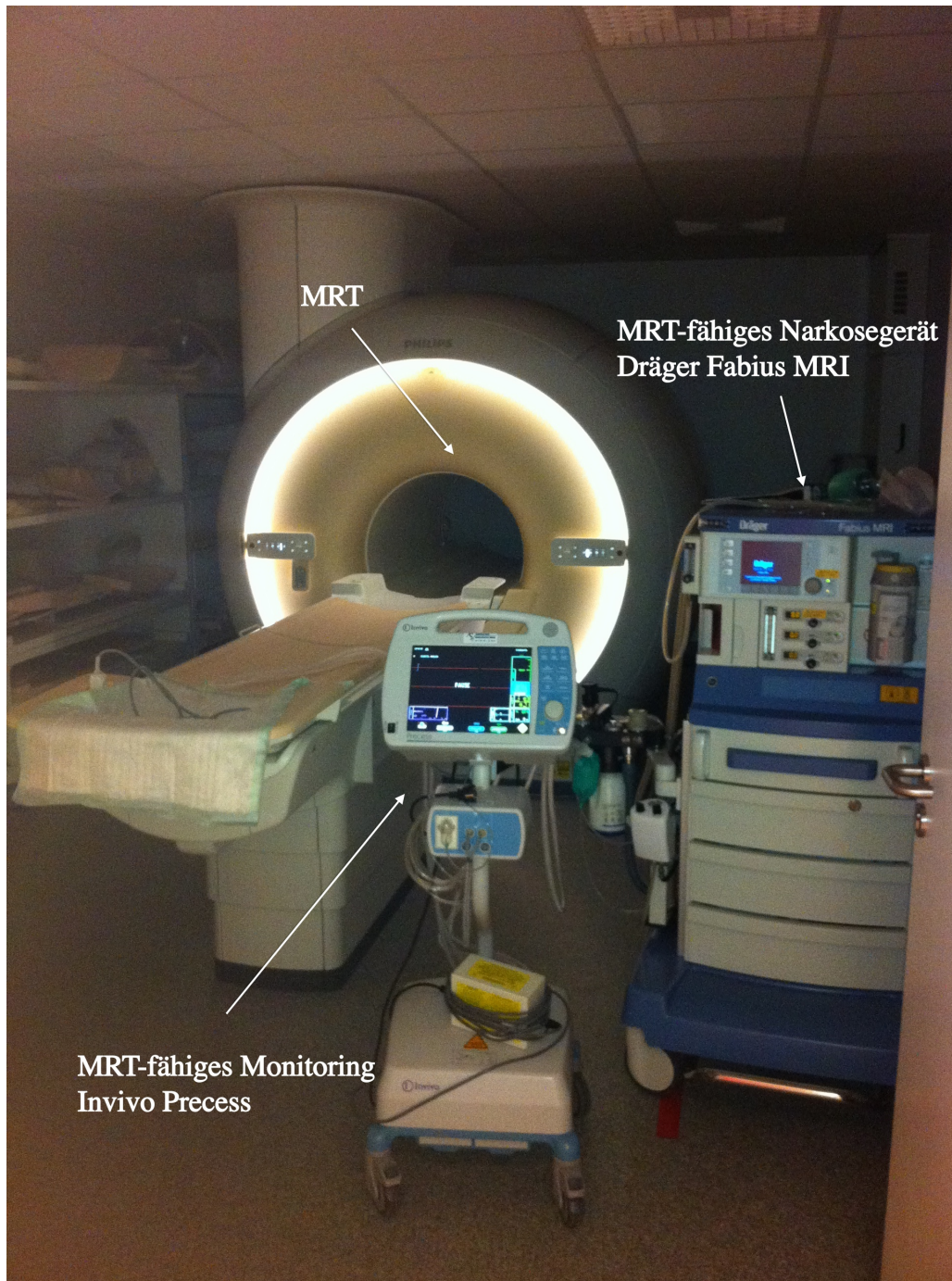


Abbildung 6 – Messplatzaufbau im MRT

Die Messung der respiratorischen Parameter AMV, Vt, Af erfolgte über das MRT-taugliche Gerät Dräger Fabius MRI (Fa. Dräger – Lübeck, Deutschland). Aus technischen

Gründen war die Darstellung der endtidalen Kohlendioxidkonzentration ($etCO_2$) direkt am Gerät nicht möglich.

Alle kardiozirkulatorischen Parameter wurden durch den MRT-fähigen Monitor Precuss (Fa. Invivo International – Niederlande) (s. Abbildung 6) gemessen. An diesem Gerät besteht die Möglichkeit, die endtidale CO_2 -Konzentration im Nebenstromverfahren zu bestimmen.

Die Maßnahmen zur Vorbereitung der Messungen entsprachen denen, die bereits unter 2.4.1. „Messung der Vitalparameter im Vorbereitungsraum des MRT“ dargestellt wurden.

Während im Vorbereitungsraum insgesamt 15 Messungen im einminütigen Intervall für 15 Minuten erfasst wurden, war im MRT vor allem die acht Minuten dauernde funktionelle MRT-Sequenz von Interesse. Auch hier fand die Erfassung der Parameter im einminütigen Intervall statt.

Die Erhebung der Daten fand durch zwei Untersucher statt, um einen optimalen und reibungslosen Ablauf zu gewährleisten.

2.5 Durchführung der Messungen

Die Messungen fanden an insgesamt sieben Messtagen zwischen dem 4. August 2012 und dem 16. September 2012 statt.

Pro Messtag wurden Untersuchungen an vier Probanden durchgeführt, die entsprechend des Chronotypen ausgewählt worden waren. Ein Messtag bestand aus insgesamt sechs Messungen pro Proband. Jede Messung unterteilte sich in einen Messblock vor der MRT-Bildgebung (präMRT / 15 Einzelmessungen) und eine

Messblock während der funktionellen MRT-Bildgebung (fMRT / 8 Einzelmessungen). Zwischen der präMRT-Messung und der unmittelbar folgenden fMRT-Messung lagen weniger als zehn Minuten.

Die sechs Messungen fanden im Abstand von zwei Stunden statt und waren auf den individuellen Chronotypen des Patienten abgestimmt (Tabelle 1), um die circadianen Veränderung der gemessenen Parameter nachvollziehen zu können.

Innerhalb einer Messung lag zwischen den Messblöcken präMRT und den Messblöcken fMRT weniger als 15 Minuten. Zwischen den einzelnen Messungen durften die Probanden normalen Aktivitäten wie Lesen oder Musik hören nachgehen. Allerdings wurde darauf geachtet, dass die Probanden sich in einem von Tageslicht abgeschirmten Bereich aufhielten. Weiterhin erhielten die Probanden zu festgelegten Zeiten Nahrung mit gleichbleibender Kalorienzahl. So wurde sichergestellt, dass normalerweise bestehende äußere tageszeitliche Einwirkungen wie der unterschiedliche Sonnenstand und die Aufnahme unterschiedlicher Kalorien zu Frühstück, Mittag- und Abendessen auf ein Minimum beschränkt waren.

Einen Überblick über den Ablauf eines Messtages gibt Tabelle 2, eine Darstellung des zeitlichen Ablaufes zeigt Tabelle 3.

| Proband | | | | |
|---------|------------|------------|------------|------------|
| Zeit | 1. Proband | 2. Proband | 3. Proband | 4. Proband |
| 9:00 | 1. Messung | | | |
| 9:30 | | 1. Messung | | |
| 10:00 | | | 1. Messung | |
| 10:30 | | | | 1. Messung |
| 11:00 | 2. Messung | | | |
| 11:30 | | 2. Messung | | |
| 12:00 | | | 2. Messung | |
| 12:30 | | | | 2. Messung |
| 13:00 | 3. Messung | | | |
| 13:30 | | 3. Messung | | |
| 14:00 | | | 3. Messung | |
| 14:30 | | | | 3. Messung |
| 15:00 | 4. Messung | | | |
| 15:30 | | 4. Messung | | |
| 16:00 | | | 4. Messung | |
| 16:30 | | | | 4. Messung |
| 17:00 | 5. Messung | | | |
| 17:30 | | 5. Messung | | |
| 18:00 | | | 5. Messung | |
| 18:30 | | | | 5. Messung |
| 19:00 | 6. Messung | | | |
| 19:30 | | 6. Messung | | |
| 20:00 | | | 6. Messung | |
| 20:30 | | | | 6. Messung |
| 21:00 | | | | |

Tabelle 2 – schematische Darstellung eines Messtages

Pro Messtag wurden bei vier Probanden sechs Messungen durchgeführt. Jede Messung bestand aus einem Messblock präMRT und einem Messblock fMRT.

| Überblick zeitlicher Studienablauf | | | | | | |
|------------------------------------|------------|------------|--------------|-------------|------------|------------|
| 1. Messtag | 2. Messtag | 3. Messtag | 4. Messtag | 5. Messtag | 6. Messtag | 7. Messtag |
| 04.08.12 | 05.08.12 | 11.08.12 | 12.08.12 | 01.09.12 | 15.09.12 | 16.09.12 |
| 1. Proband | 1. Proband | 1. Proband | 1. Proband | 1. Proband* | 1. Proband | 1. Proband |
| 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 1 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT |
| 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 0 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT |
| 2. Proband | 2. Proband | 2. Proband | 2. Proband** | 2. Proband | 2. Proband | 2. Proband |
| 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT |
| 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 5 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT |
| 3. Proband | 3. Proband | 3. Proband | 3. Proband** | 3. Proband | 3. Proband | 3. Proband |
| 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT |
| 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 5 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT |
| 4. Proband | 4. Proband | 4. Proband | 4. Proband** | 4. Proband | 4. Proband | 4. Proband |
| 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT | 6 x präMRT |
| 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 5 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT | 6 x fMRT |

Tabelle 3 - Überblick zeitlicher Studienablauf

* = Proband brach die Versuchsreihe wegen Unwohlsein im MRT ab.

** = jeweils die dritte fMRT-Messung konnte aufgrund eines technischen Defekts am MRT nicht durchgeführt werden.

Rekrutierung n= 28 Probanden; Durchführung der Studie an n= 27 Probanden. Endgültige statistische Auswertung an n= 24 Probanden.

2.6 Datenerfassung und Software

Die erhobenen Vitalparameter wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel für Mac 2011) eingetragen.

Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurde jedem Probanden eine Ziffer zugeordnet. Die Zuordnung zwischen Proband und Ziffer war nur der Person bekannt, die für die Patientenrekrutierung verantwortlich war.

Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Excel, sowie SPSS. Die graphische Darstellung der Rhythmik erfolgte mit Excel.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Bearbeitung der erhobenen physiologischen Parameter:

Zuerst erfolgte die Bildung der Mediane aus allen erhobenen Werten der Einzelmessungen für einen Messblock (Pro Messblock 8 Werte für fMRT und 15 Werte für präMRT). Gerade im Bereich des Tidalvolumens (V_t) wurden erhebliche Schwankungen von Wert zu Wert beobachtet. Der Median wurde ausgewählt, um dem Gewicht von vereinzelt stark abweichenden Messwerten weniger Bedeutung beizumessen. Jeder Messblock erhielt einen Medianwert.

Im nächsten Schritt folgte die Berechnung der individuellen Mittelwerte aller Mediane. Es ergab sich ein Wert pro Messung und Proband.

Zuletzt wurde die prozentuale Abweichung der Mediane der einzelnen Messblöcke zu dem Mittelwert der Messungen für jeden Proband berechnet.

Mit dieser Bearbeitung wurden für 24 Probanden 144 Datenpunkte berechnet.

Einen graphischen Überblick über die statistische Bearbeitung der physiologischen Parameter gibt Abbildung 7.

| Messung fMRT 1. Proband | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | 2. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | 3. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | |
| 4. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | 5. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | 6. Messblock 1. Messung 2. Messung 3. Messung 4. Messung 5. Messung 6. Messung 7. Messung 8. Messung | |
| 1. Schritt | Median aus Messung 1-8 des 1. Messblock= x_1 | Median aus Messung 1-8 des 2. Messblock= x_2 | Median aus Messung 1-8 des 3. Messblock= x_3 |
| | Median aus Messung 1-8 des 4. Messblock= x_4 | Median aus Messung 1-8 des 5. Messblock= x_5 | Median aus Messung 1-8 des 6. Messblock= x_6 |
| 2. Schritt | Mittelwert aus $x_1-x_6=y_{mw}$ | | |
| 3. Schritt | Prozentuale Abweichung Median zu Mittelwert | | |
| | %-Abweichung 1. Messblock x_1-y_{mw}/y_{mw} | %-Abweichung 2. Messblock x_2-y_{mw}/y_{mw} | %-Abweichung 3. Messblock x_3-y_{mw}/y_{mw} |
| | %-Abweichung 4. Messblock x_4-y_{mw}/y_{mw} | %-Abweichung 5. Messblock x_5-y_{mw}/y_{mw} | %-Abweichung 6. Messblock x_6-y_{mw}/y_{mw} |

Abbildung 7 – Überblick statistische Bearbeitung der physiologischen Parameter für Proband Nr. 1

Die dargestellte Bearbeitung der physiologischen Parameter wurde bei allen 24 Probanden wiederholt.

2.7.2 Berechnung und Darstellung der zirkadianen Rhythmik

Die Berechnung der zirkadianen Rhythmik erfolgte mit einer harmonischen Regressionsanalyse anhand der Formel:

$$f(\psi) = a + b * \cos\left(\frac{t_i}{12} * \pi\right) + c * \sin\left(\frac{t_i}{12} * \pi\right)$$

f: zirkadianer Rhythmus

Die Berechnung von a, b, und c erfolgt nach:

$$a = \frac{1}{144} \sum_{i=1}^{144} x_i$$

$$b = 2 * \frac{1}{144} \sum_{i=1}^{144} x_i * \cos\left(\frac{t_i}{12} * \pi\right)$$

$$c = 2 * \frac{1}{144} \sum_{i=1}^{144} x_i * \sin\left(\frac{t_i}{12} * \pi\right)$$

$$t_i = \text{time since } MSF_{SCi}$$

$$x_i = \text{Prozentuale Abweichung}$$

i: bearbeitete Daten der Messblöcke 1 - 144 (siehe Abbildung 7 – 3. Schritt)

Die Grundlage für diese Berechnung und Darstellung zirkadianer Rhythmen findet sich in der Arbeit von Brown und Czeissler „The Statistical Analysis of Circadian Phase and Amplitude in Constant-Routine Core-Temperature Data“. Brown und Czeissler erkannten, dass aufgrund des sinusoidalen Verlaufs sich zirkadiane Rhythmen am sinnvollsten mit einer harmonischen Regressionsanalyse erfassen lassen. Der Rhythmus wird dann durch die Beschreibung von drei Parametern dargestellt:

- Periodizität (Dauer einer kompletten Schwingung)
- Amplitude (Maximale Auslenkung einer sinusförmigen Wechselgröße)
- Phase (Schwingungszustand der Welle an bestimmter Lokalisation zu bestimmten Zeitpunkt)

Der zirkadiane Rhythmus wird als „best-fit“ Kosinus-Anpassung, also als Kurve, in der mit hoher Wahrscheinlichkeit der funktionale Zusammenhang liegt, modelliert [68-70].

2.7.3 Berechnung der Amplitude und der Schwingungsbreite

Um den zirkadianen Rhythmus im Sinne einer zeitlichen Schwankung einer Zustandsgröße beurteilen zu können, muss auf Oszillationen der betreffenden Größe geachtet werden. Dies bedeutet, dass ein Rhythmus nur dann vorhanden ist, wenn eine Amplitude nachgewiesen werden kann. Aus diesem Grund wurden zusätzlich noch die Amplitude / Amp und die Schwingungsbreite - RoO (range of oscillation) für die einzelnen Fits berechnet.

Beispiel: Berechnung der Schwingungsbreite - RoO für das Atemminutenvolumen / AMV:

$$RoO_{AMV} = MAX_{fit_{AMV}} - MIN_{fit_{AMV}}$$

Beispiel: Berechnung der Amplitude / Amp. für das Atemminutenvolumen / AMV:

$$Amp_{AMV} = \frac{(MAX_{fit_{AMV}} - MIN_{fit_{AMV}})}{2}$$

2.7.4 Korrelationsanalyse

Um einen Zusammenhang zwischen den Rohwerten der präMRT und der fMRT-Messung herstellen zu können, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Korreliert wurden Rohwerte in Form der berechneten Mediane eines physiologischen Parameters: z.B. Korrelation nach Spearman zwischen AMV fMRT und AMV präMRT.

Bei visueller Betrachtung der graphischen Darstellung der Ergebnisse zeigten sich Ähnlichkeiten im Verlauf des modellierten zirkadianen Kurvenverlaufs zwischen den einzelnen Parametern.

Um eine mögliche Wechselbeziehung zwischen den Parametern erfassen zu können, wurde weiterhin eine Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen den einzelnen Fits der physiologischen Parameter durchgeführt, sofern diese eine statistische Signifikanz aufwiesen. Es fand eine Korrelationsanalyse der signifikanten Parameter innerhalb der präMRT-Messungen und innerhalb der fMRT-Messungen statt.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman wurde verwendet, weil keine Linearität zwischen den Parametern zu erwarten war. Außerdem war bei der Korrelationsanalyse nach Spearman mit nur einer geringen Beeinflussung durch einzelne stark abweichende Messwerte zu rechnen. [71,72].

2.7.5 Statistische Signifikanzen

2.7.5.1 Statistische Signifikanzen zirkadiane Rhythmik präMRT und fMRT

Zur korrekten Darstellung des Signifikanzniveaus $p < 0.05$ erfolgte eine Korrektur für multiple Vergleiche nach Bonferroni [73]. Für die zirkadiane Rhythmik wurde um den Faktor acht korrigiert, da acht Vergleiche der einzelnen Parameter vorgenommen worden waren.

Ein zirkadianer Rhythmus wurde bei Werten mit $p < 0,00625$ ($0,05/8$) als statistisch signifikant angesehen. Das Signifikanzniveau gilt sowohl für präMRT-Messungen, als auch für fMRT-Messungen.

2.7.5.2 Absicherung des Signifikanzniveaus der zirkadianen Rhythmik mittels zufallsgenerierten Zeitreihen

Da alle Probanden-Messungen zwischen 9:00 und 20:30 stattfanden, konnte die Kosinus-Anpassung nur mit einem Ausschnitt der 24-Stunden Periode durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurden die Korrelationen der zirkadianen Rhythmen durch ein Bootstrap-Verfahren auf die möglichen Signifikanzniveaus hin abgeschätzt. Es wurde dabei überprüft, wie sich die Korrelationswerte bei zufallsgenerierten Zeitreihen verteilen. Hierzu erfolgte eine Zufallsgenerierung von 1000 Zeitreihen, deren Kriterien mit den gemessenen Zeitreihen übereinstimmen (144 Messpunkte in Halbstundenschritten zwischen 9:00 und 20:30 verteilt; Messbereich: ± 30). Für die so erzeugten Zeitreihen wurden dann wie in 2.7.2 „Berechnung und Darstellung der zirkadianen Rhythmik“ beschrieben, die „best-fit“ Kosinus-Anpassungen und die entsprechenden Korrelationskoeffizienten (r) berechnet.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der r-Werte für die 1000 zufallsgenerierten Zeitreihen. Die horizontale gestrichelte Linie gibt das 1%-Niveau an.

Es zeigt sich, dass alle r-Werte $\geq 0,25$ weit unter diesem Niveau liegen. Diese können daher auch ohne Bonferroni-Korrektur, als hoch signifikant eingestuft werden können.

Verteilung der Korrelationskoeffizienten der zufallsgenerierten Zeitreihen

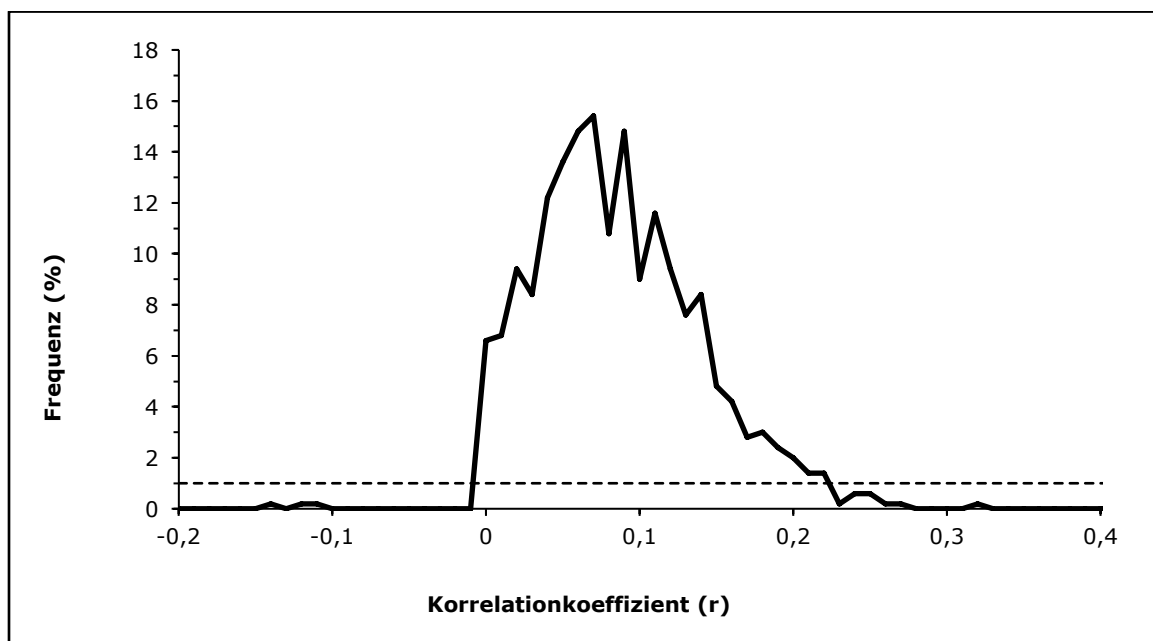


Abbildung 8 – Verteilung der Korrelationskoeffizienten der zufallsgenerierten Zeitreihen

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die den Bereich der Korrelationskoeffizienten von -0,2 bis 0,4. Die Ordinate (y-Achse) stellt die prozentuale Häufung der Korrelationskoeffizienten dar.

2.7.5.3 Statistische Signifikanzen Korrelationsanalyse nach Spearman

Analog zu 2.7.5.1 „statistische Signifikanzen zirkadiane Rhythmik präMRT und fMRT“ wurde zur korrekten Darstellung der Signifikanzen in der Korrelationsanalyse ebenfalls eine Korrektur für multiple Vergleiche nach Bonferroni durchgeführt. Für die Korrelation der Rohwerte der präMRT und fMRT-Messungen wurde um den Faktor acht korrigiert. Als statistisch signifikant wurde ein $p < 0,00625$ angesehen.

Bei der Korrelation zwischen den Fits der physiologischen Parameter innerhalb der präMRT- und der fMRT-Messungen wurde ebenfalls nach Bonferroni korrigiert. Hier wurde um den Faktor 28 korrigiert, da 28 verschiedene Kombinationen zwischen den einzelnen Parametern möglich waren. Werte mit einem $p < 0,00178$ ($0,05/28$) wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Probanden

Das mittlere Alter der ausgewerteten 24 Probanden betrug 24 ± 1 Jahre. Das mittlere Gewicht der Probanden belief sich auf 68 ± 11 kg.

3.2 Ergebnisse Atemminutenvolumen – AMV

Ein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf (Fit) zeigte sich beim AMV sowohl in der prä- als auch in der fMRT-Messung. In der präMRT-Messung ergaben sich für das AMV folgende Werte: $r = 0,45$; $p = 0,000$; Amplitude = $0,062$. Für die fMRT-Messung ergab sich: $r = 0,38$; $p = 0,000$; Amplitude $0,066$.

Der modellierte zirkadiane Verlauf wird in Abbildung 9.1 und 9.2 grafisch dargestellt.

Atemminutenvolumen - AMV [l/min]

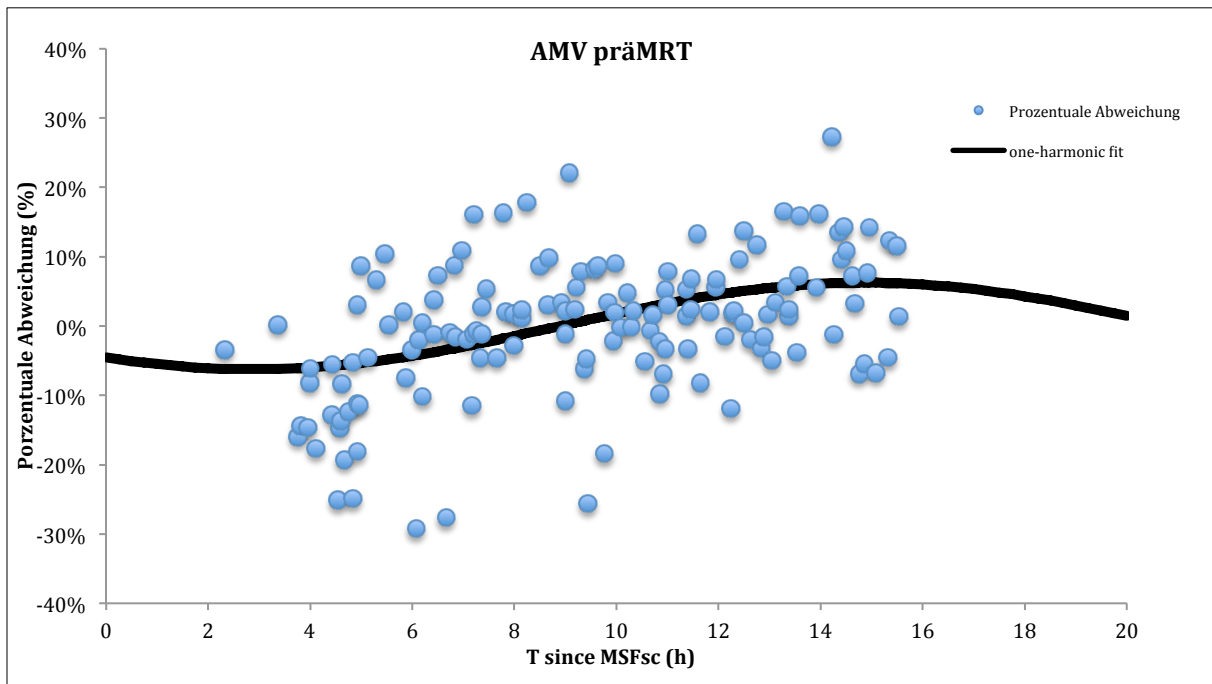


Abbildung 9.1. - Atemminutenvolumen - AMV präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSFsc“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,45$; $p = 0,000$; $Amp = 0,062$; $RoO = 0,124$

Atemminutenvolumen - AMV [l/min]

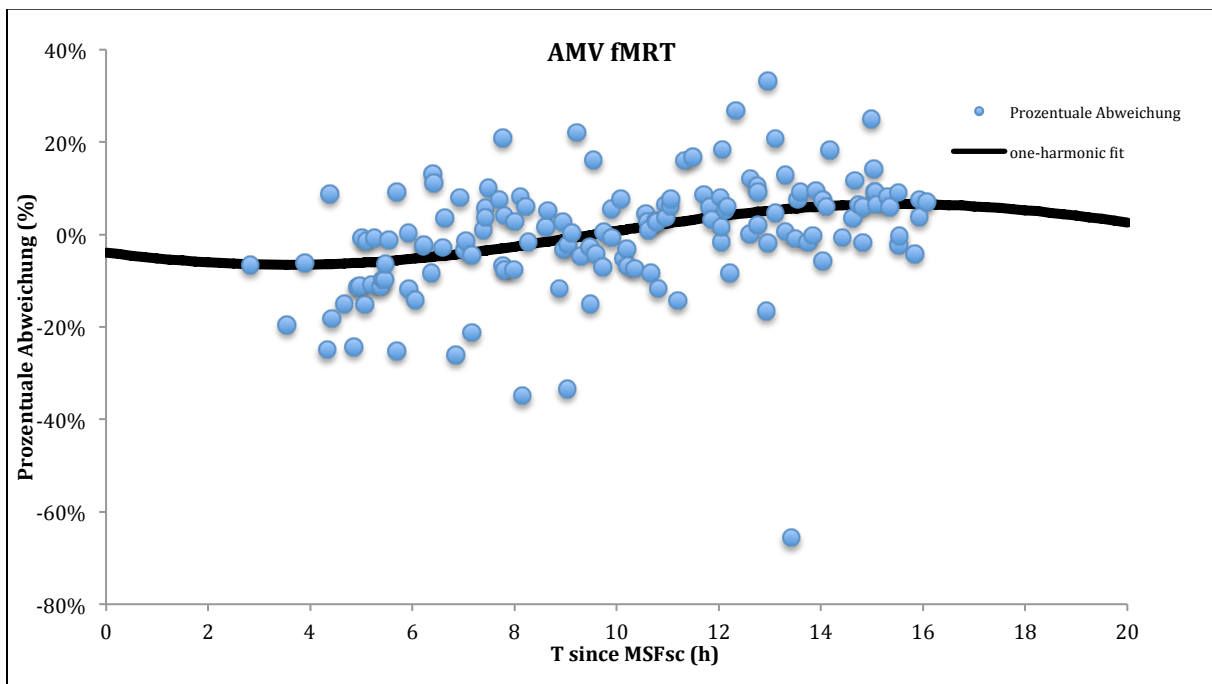


Abbildung 9.2. - Atemminutenvolumen - AMV fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSFsc“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,38$; $p = 0,000$; $Amp = 0,066$; $RoO = 0,132$

3.3 Ergebnisse Tidalvolumen – Vt

Beim Tidalvolumen - Vt konnte sowohl in der präMRT-Messung, als auch in der fMRT-Messung kein statistisch signifikanter modellierter Kurvenverlauf festgestellt werden.

Die Werte in der präMRT-Messung waren: $r= 0,21$; $p= 0,012$; Amplitude= $0,042$. Für die fMRT-Messung ergaben sich folgende Werte: $r= 0,07$; $p= 0,422$; Amplitude= $0,014$.

Der modellierte zirkadiane Verlauf wird in Abbildung 10.1. und 10.2. grafisch dargestellt.

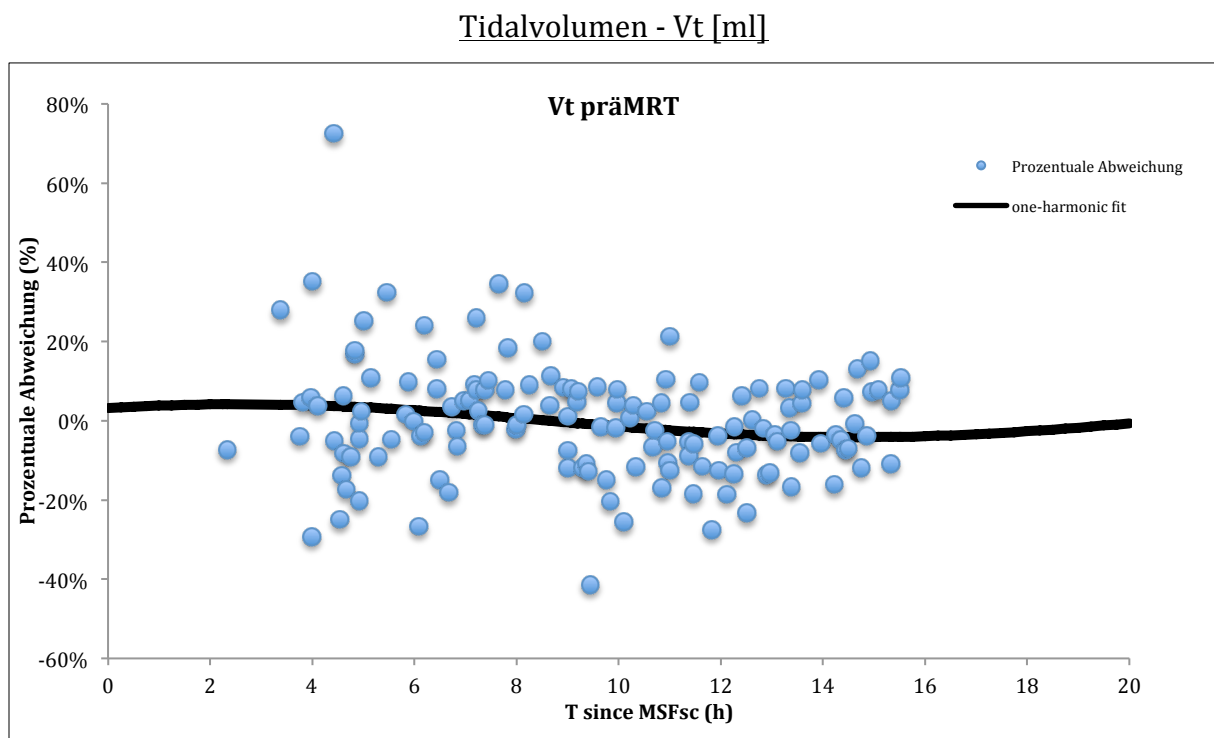


Abbildung 10.1. - Tidalvolumen - Vt präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r= 0,21$; $p= 0,012$; Amp= $0,042$; RoO= $0,083$

Tidalvolumen - Vt [ml]

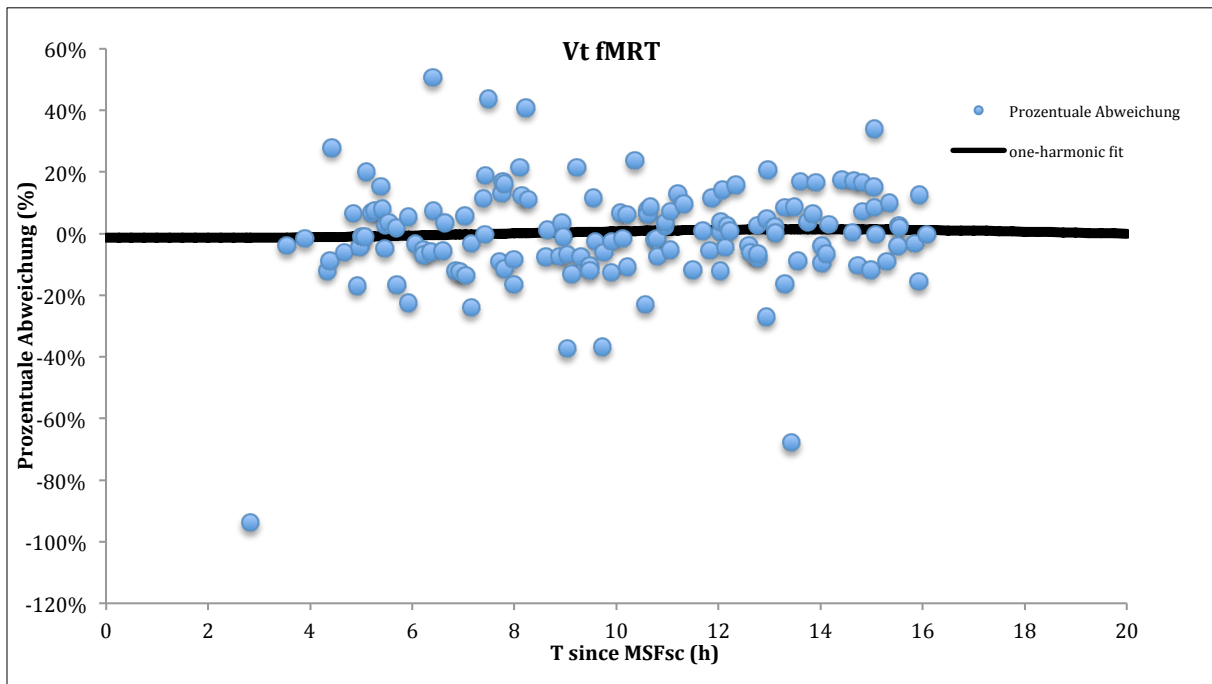


Abbildung 10.2. - Tidalvolumen - Vt fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSFsc“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,07$ $p = 0,422$; $Amp = 0,014$; $RoO = 0,028$

3.4 Ergebnisse Atemfrequenz – Af

Bei der Atemfrequenz – Af fand sich sowohl in der fMRT, als auch in der präMRT-Messung ein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf. In der präMRT-Messung ergaben sich folgende Werte: $r= 0,52$; $p\text{-Wert}=0,000$; Amplitude $0,099$. Für die fMRT-Messung ergab sich: $r= 0,27$; $p= 0,001$; Amplitude $0,042$.

Eine grafische Darstellung des modellierten zirkadianen Verlaufs erfolgt in Abbildung 11.1. und 11.2.

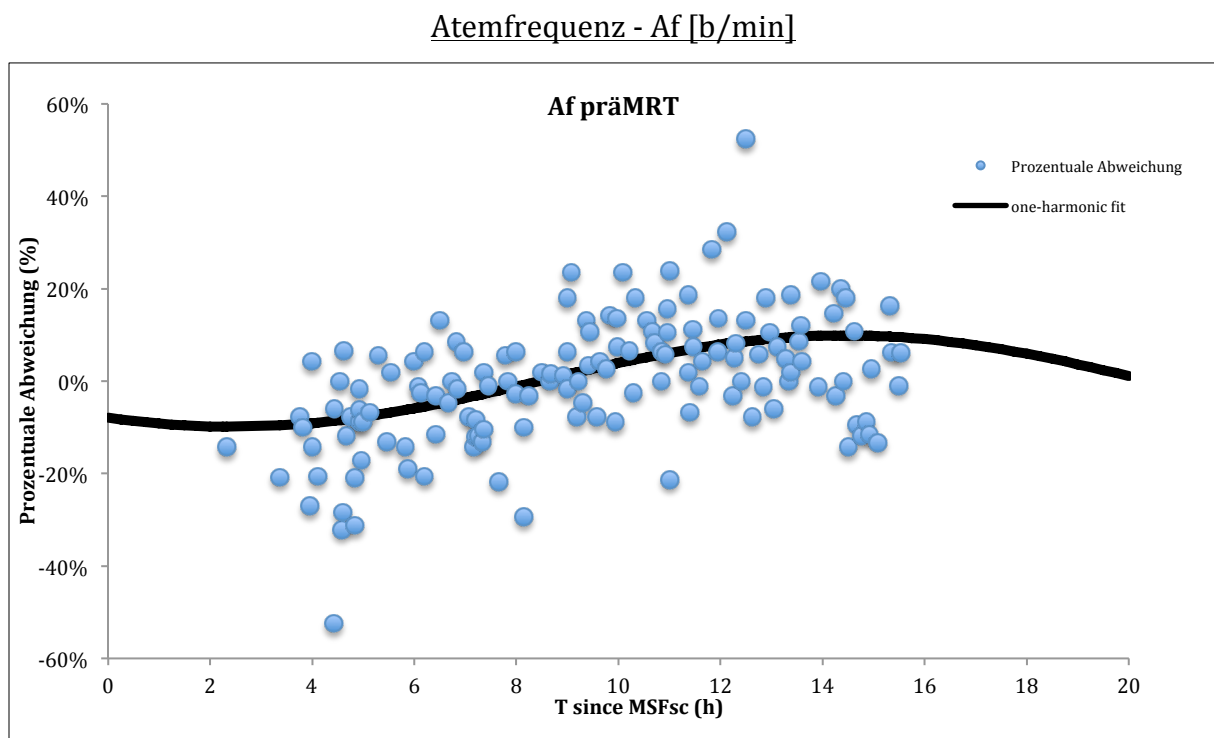


Abbildung 11.1. – Atemfrequenz - Af präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r= 0,52$; $p= 0,000$; Amp= $0,099$; RoO= $0,198$

Atemfrequenz - Af [b/min]

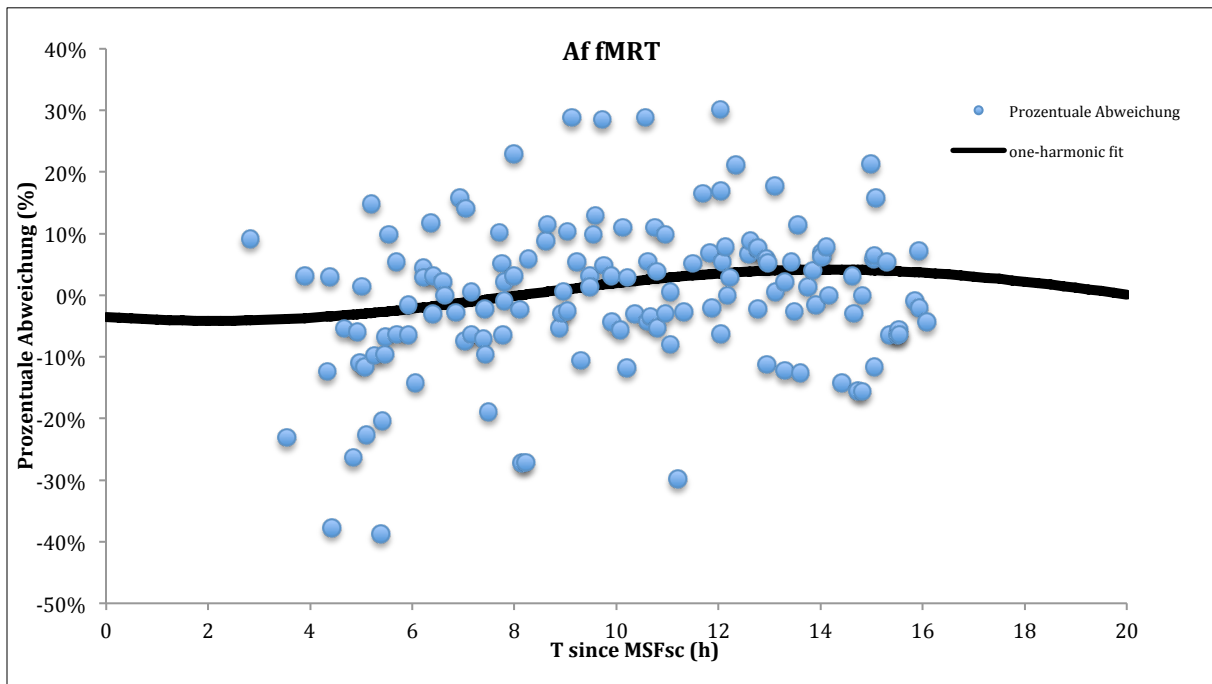


Abbildung 11.2. - Atemfrequenz - Af fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,27$; $p = 0,001$; $Amp = 0,042$; $RoO = 0,083$

3.5 Ergebnisse periphere Sauerstoffsättigung – SpO₂

Hier zeigten sich sowohl in der präMRT-, als auch in der fMRT-Messung kein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf. Die statistische Auswertung der präMRT-Messung ergab: $r = 0,14$; $p = 0,104$; Amplitude = 0,001. Die Werte für die fMRT-Messung betragen: $r = 0,12$; $p = 0,134$; Amplitude = 0,001.

Die grafische Darstellung des modellierten grafischen Verlaufs erfolgt in Abbildung 12.1. und 12.2.

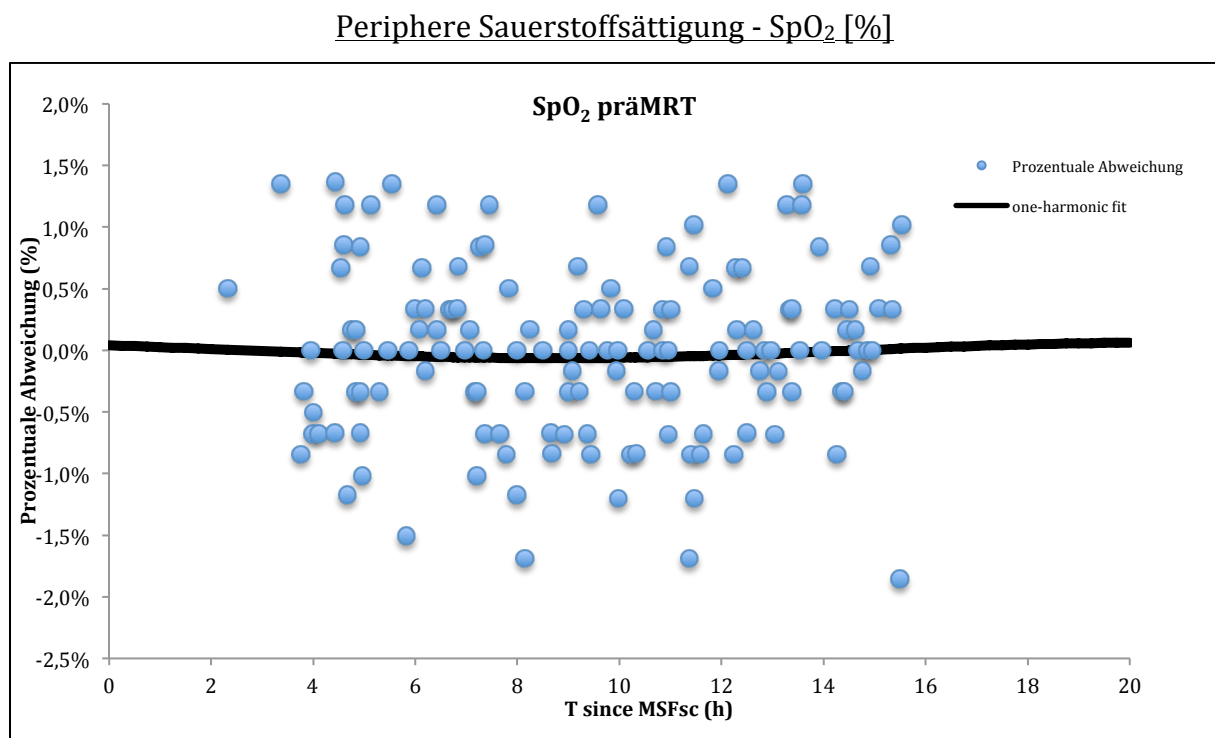


Abbildung 12.1. - periphere Sauerstoffsättigung - SpO₂ präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,14$; $p = 0,104$; Amp = 0,001; RoO = 0,001

Periphere Sauerstoffsättigung - SpO₂ [%]

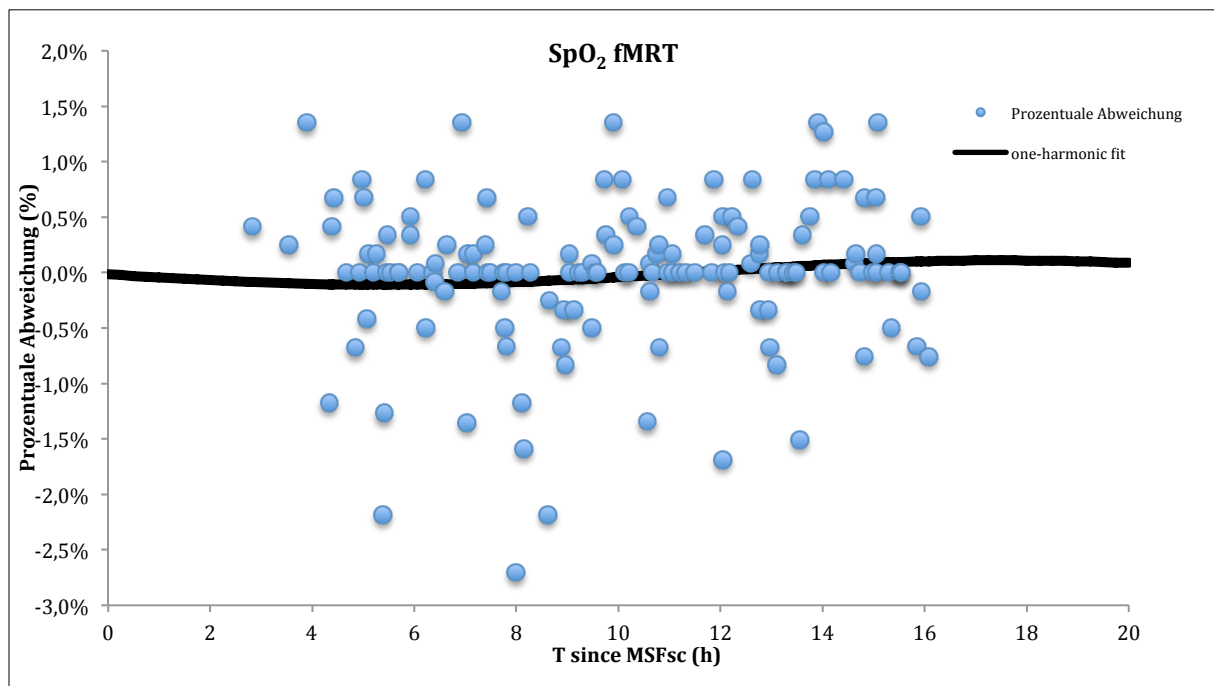


Abbildung 12.2. - periphere Sauerstoffsättigung - SpO₂ fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,12$; $p = 0,134$; $Amp = 0,001$; $RoO = 0,002$

3.6 Ergebnisse endtidale Kohlendioxidkonzentration – etCO₂

Bei der endtidalen Kohlendioxidkonzentration ergab sich weder in der prä-MRT-, noch in der fMRT-Messung ein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf. In der präMRT-Messung ergab sich: $r= 0,14$; $p= 0,091$; Amplitude= 0,007. In der fMRT-Messung zeigten sich folgende Werte: $r= 0,23$; $p= 0,005$; Amplitude= 0,009. Abbildung 13.1. und 13.2. stellen den modellierten zirkadianen Verlauf grafisch dar.

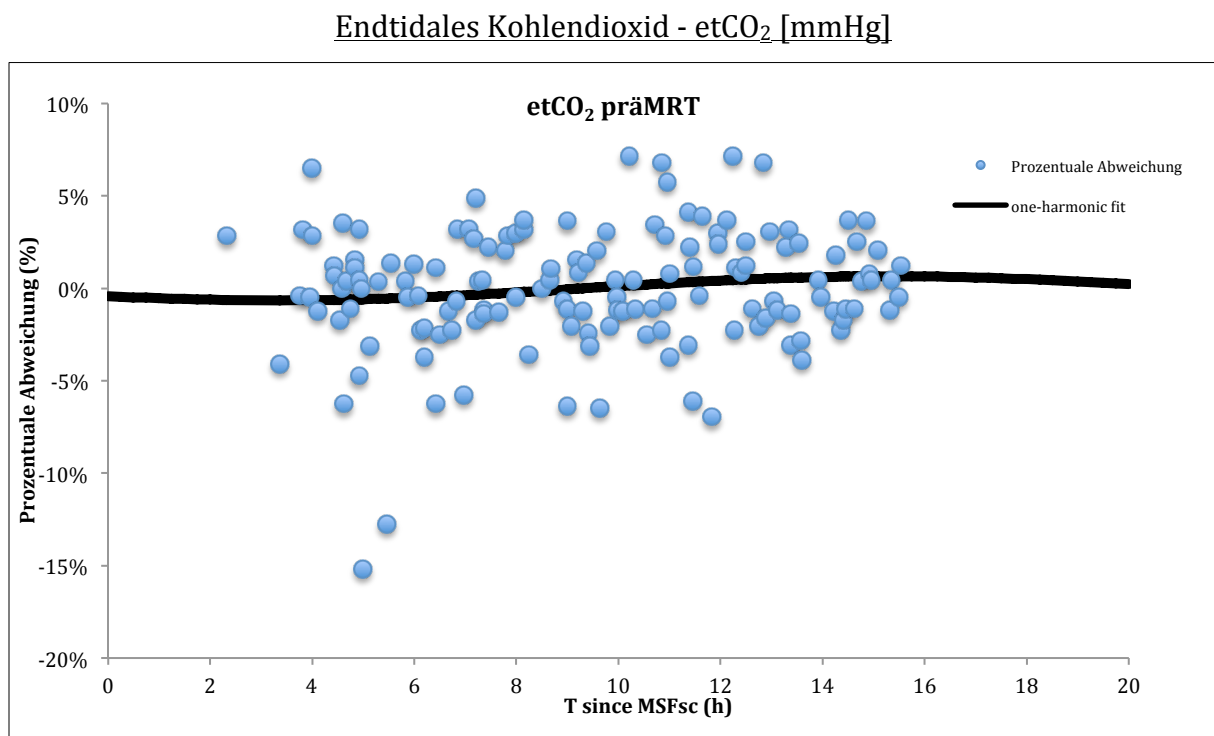


Abbildung 13.1. – endtidales Kohlendioxid - etCO₂ präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r= 0,14$; $p= 0,091$; Amp= 0,007; RoO= 0,013

Endtidales Kohlendioxid - etCO₂ [mmHg]

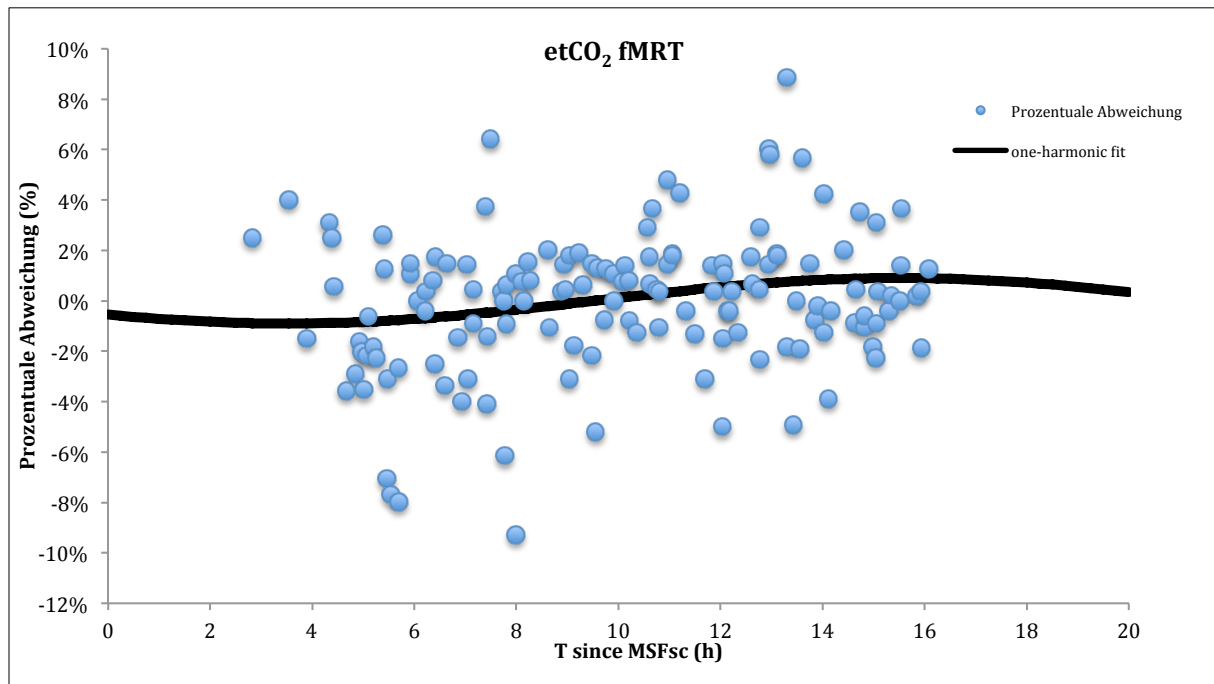


Abbildung 13.2. - endtidales Kohlendioxid - etCO₂ fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

r= 0,23; p=0,005; Amp= 0,009; Ro0= 0,018

3.7 Ergebnisse Herzfrequenz – Hf

Bei der Herzfrequenz zeigten sich in der präMRT-Messung und in der fMRT-Messung ein statistisch signifikanter Fit. Die ermittelten Werte für die präMRT-Messung ergaben: $r=0,27$; $p=0,001$; Amplitude= $0,018$. In der fMRT-Messung wurden folgende Werte festgestellt: $r=0,26$; $p=0,002$; Amplitude= $0,017$.

Die grafische Darstellung des modellierten zirkadianen Kurvenverlaufs erfolgt in Abbildung 14.1. und 14.2.

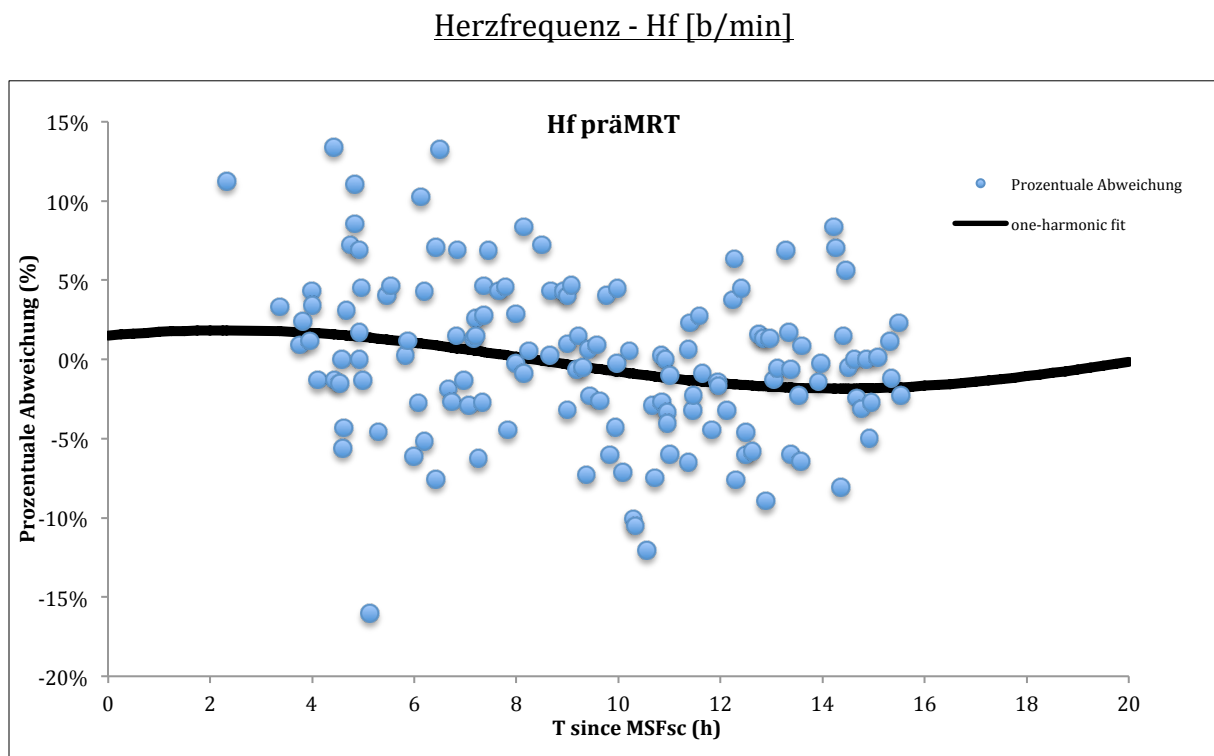


Abbildung 14.1. – Herzfrequenz - HF präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r=0,27$; $p=0,001$; Amp= $0,018$; RoO= $0,037$

Herzfrequenz - Hf [b/min]

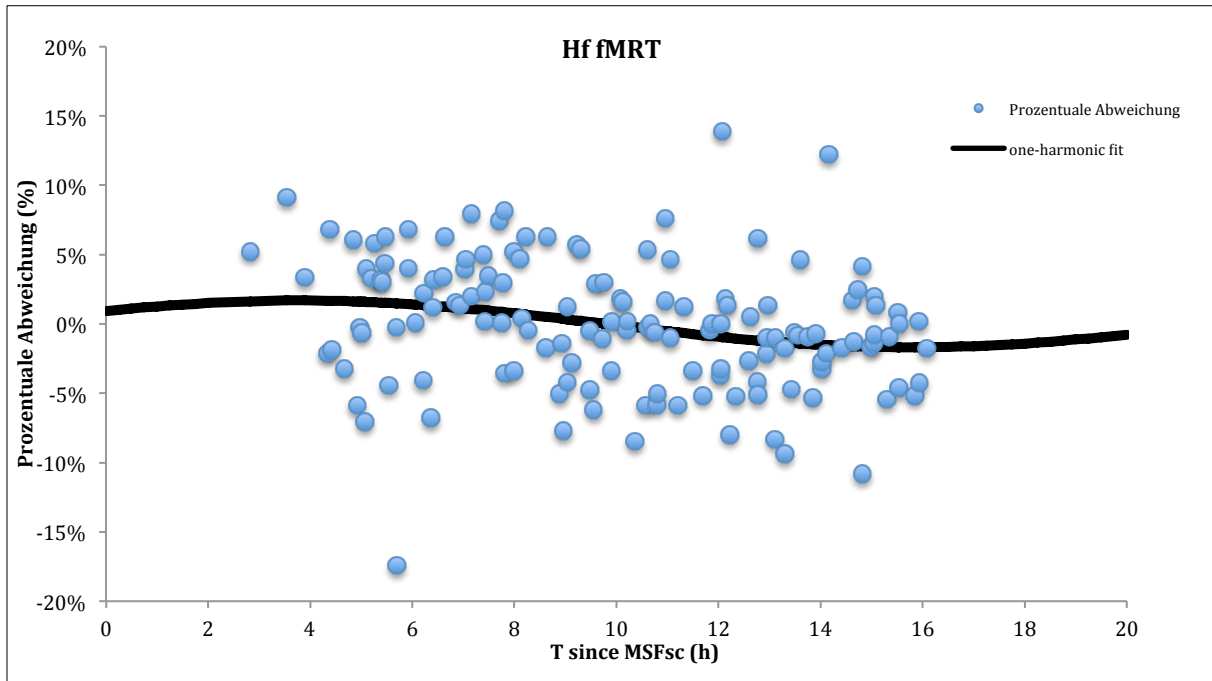


Abbildung 14.2. - Herzfrequenz - Hf fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,26$; $p = 0,002$; $Amp = 0,017$; $RoO = 0,034$

3.8 Ergebnisse systolischer Blutdruck – BP syst.

Ein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf zeigte sich beim systolischen Blutdruck lediglich in der fMRT-Messung. Es wurden in der fMRT-Messung folgende Werte festgestellt: $r = 0,26$; $p = 0,002$; Amplitude = 0,005. Für die präMRT-Messung ergaben sich: $r = 0,23$; $p = 0,005$; Amplitude = 0,007.

Abbildung 15.1. und 15.2. stellen den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf grafisch dar.

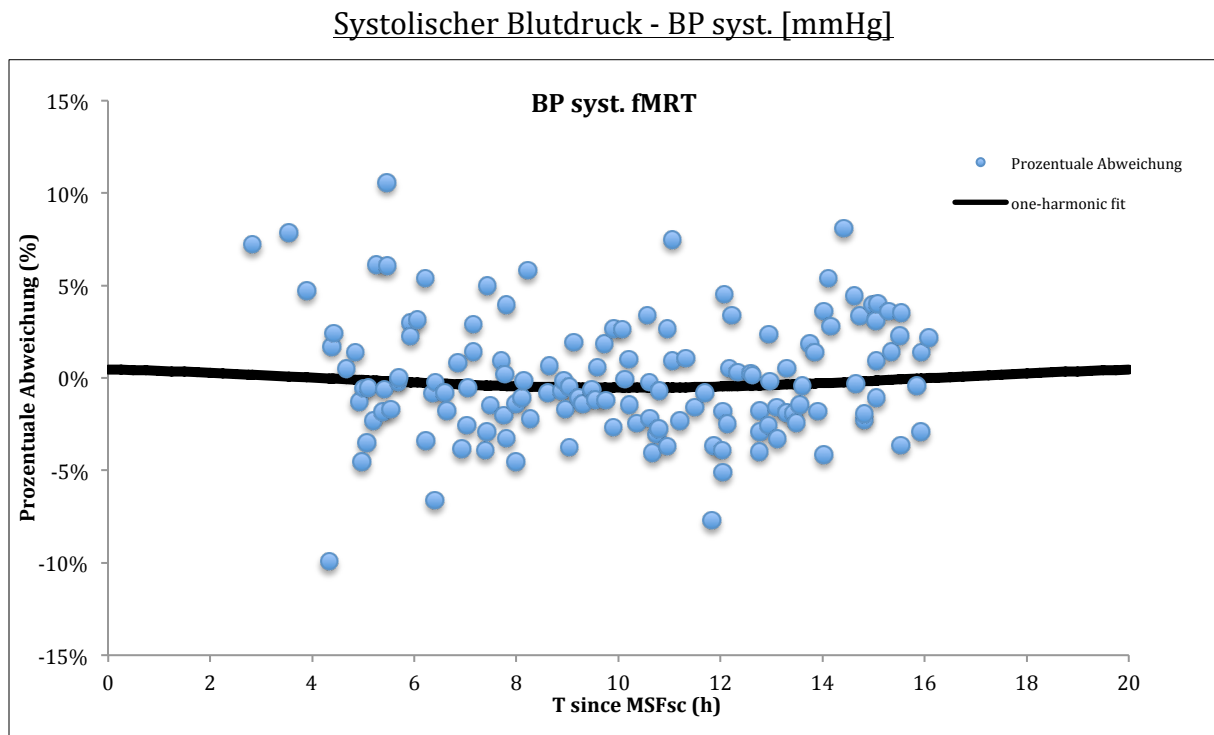


Abbildung 15.1. – systolischer Blutdruck - BP syst. fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,26$; $p = 0,002$; Amp = 0,005; RoO = 0,011

Systolischer Blutdruck - BP syst. [mmHg]

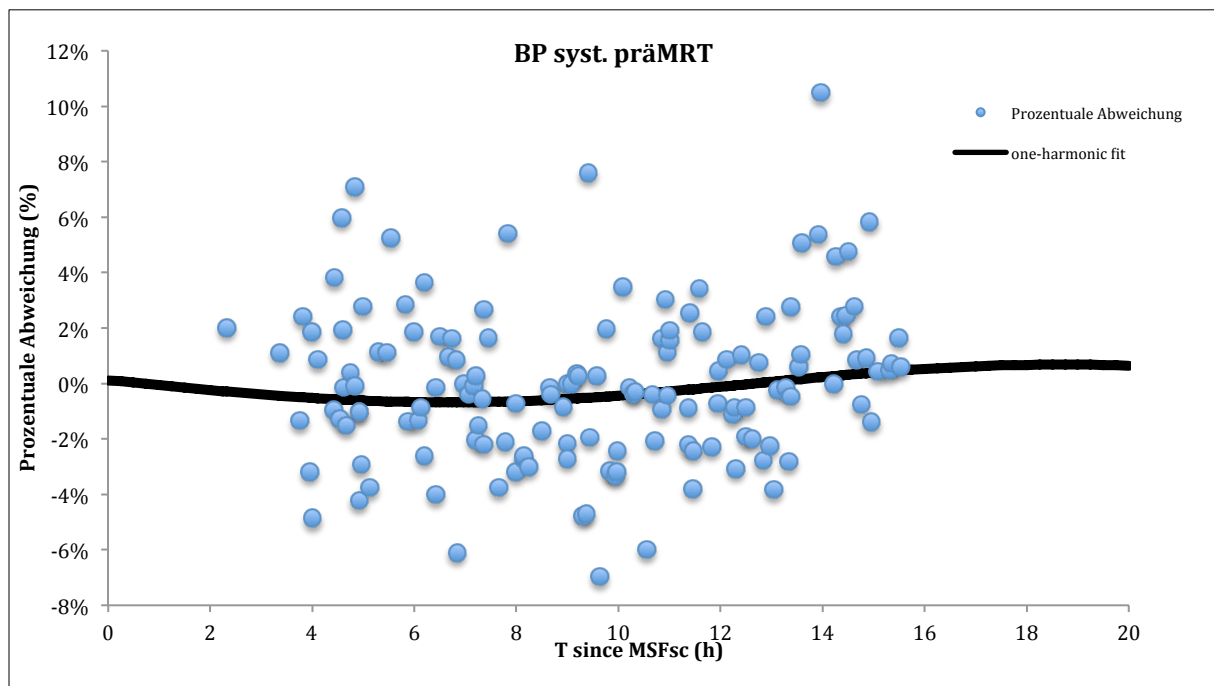


Abbildung 15.2. - systolischer Blutdruck - BP syst. präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r = 0,23$; $p = 0,005$; $Amp = 0,007$; $RoO = 0,014$

3.9 Ergebnisse diastolischer Blutdruck – BP diast.

Beim diastolischen Blutdruck fand sich nur in der fMRT-Messung ein statistisch signifikanter modellierter zirkadianer Kurvenverlauf. Die Auswertung der fMRT-Messung zeigte: $r= 0,35$; $p= 0,000$; Amplitude= $0,025$. Für die präMRT-Messung ergab sich: $r= 0,21$; $p= 0,013$; Amplitude= $0,008$.

Die grafische Darstellung des modellierten zirkadianen Kurvenverlaufs erfolgt in Abbildung 16.1. und 16.2.

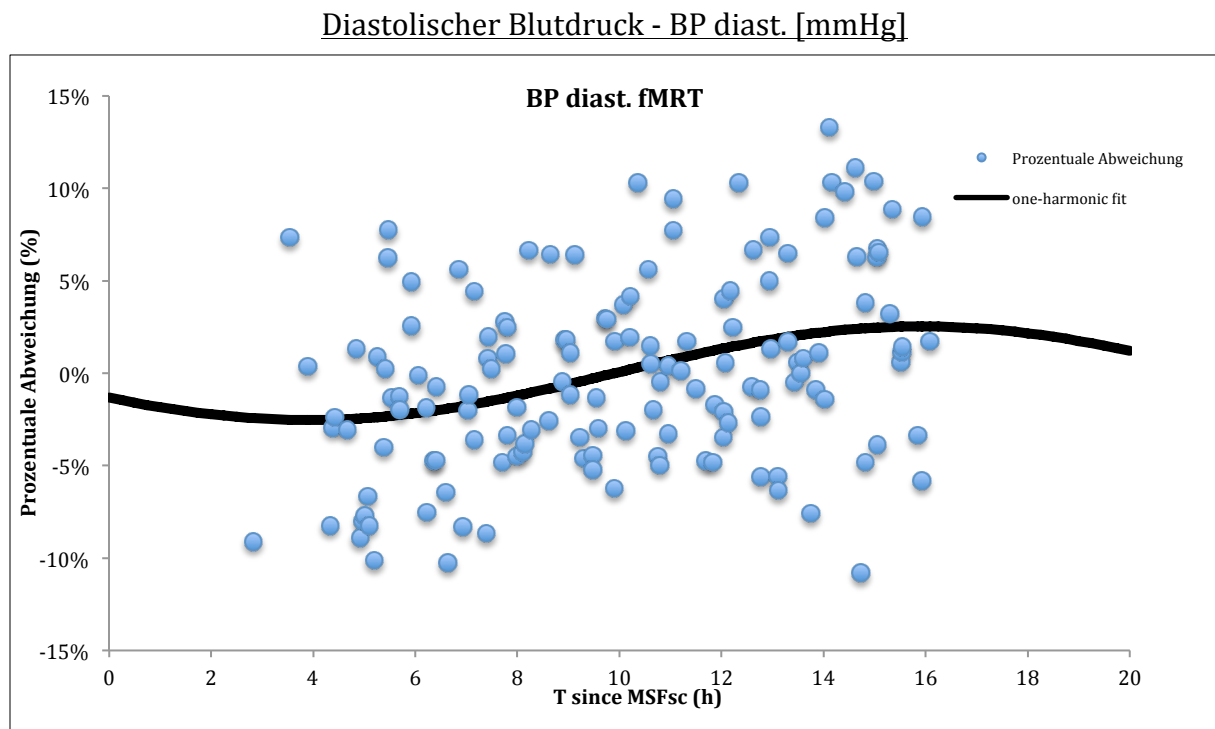


Abbildung 16.1. - diastolischer Blutdruck - BP diast. fMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSFsc“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

$r= 0,35$; $p= 0,000$; Amp= $0,025$; RoO= $0,051$

Diastolischer Blutdruck - BP diast. [mmHg]

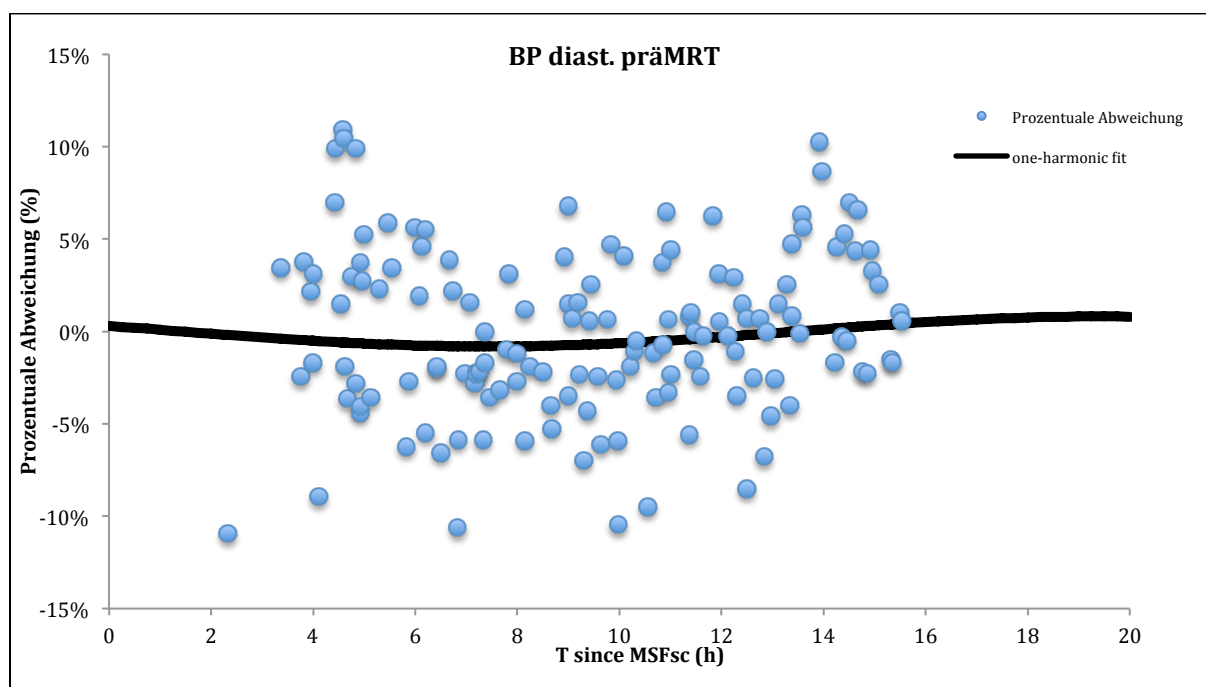


Abbildung 16.2 - diastolischer Blutdruck - BP diast. präMRT

Die Abszisse (x-Achse) zeigt die Zeitachse mit der „Time since MSF_{sc}“ in Stunden (h). Auf der Ordinate (y-Achse) sind die prozentualen Abweichungen zum individuellen Mittelwert aller Probanden aufgetragen. Alle Punkte geben die berechnete prozentuale Abweichung wieder, während die Linie den modellierten zirkadianen Kurvenverlauf (Fit) darstellt.

r= 0,21; p= 0,013; Amp= 0,008; RoO= 0,016

Eine Übersicht über die Ergebnisse der präMRT- und der fMRT-Messung geben Tabelle 4 und 5.

Übersicht Ergebnisse präMRT

| Parameter | r-Wert | p-Wert | Amp | RoO |
|-------------------|-------------|---------------------|--------------|--------------|
| *AMV | 0,45 | < 0,00625 | 0,062 | 0,124 |
| Vt | 0,21 | 0,012 | 0,042 | 0,083 |
| *Af | 0,52 | < 0,00625 | 0,099 | 0,198 |
| SpO ₂ | 0,14 | 0,104 | 0,001 | 0,001 |
| etCO ₂ | 0,14 | 0,091 | 0,007 | 0,013 |
| *Hf | 0,27 | < 0,00625 | 0,018 | 0,037 |
| BP syst. | 0,23 | < 0,00625 | 0,007 | 0,014 |
| BP diast. | 0,21 | 0,013 | 0,008 | 0,016 |

Tabelle 4 - Übersicht Ergebnisse präMRT

Übersicht Ergebnisse fMRT

| Parameter | r-Wert | p-Wert | Amp | RoO |
|-------------------|-------------|---------------------|--------------|--------------|
| *AMV | 0,38 | < 0,00625 | 0,066 | 0,132 |
| Vt | 0,07 | 0,422 | 0,014 | 0,028 |
| *Af | 0,27 | < 0,00625 | 0,042 | 0,083 |
| SpO ₂ | 0,12 | 0,134 | 0,001 | 0,002 |
| etCO ₂ | 0,23 | < 0,00625 | 0,009 | 0,018 |
| *Hf | 0,26 | < 0,00625 | 0,017 | 0,034 |
| *BP syst. | 0,26 | < 0,00625 | 0,005 | 0,011 |
| *BP diast. | 0,35 | < 0,00625 | 0,025 | 0,051 |

Tabelle 5 - Übersicht Ergebnisse fMRT

3.10 Korrelationsanalyse zwischen Rohwerten präMRT und fMRT-Messungen

(Mediane)

Die Rohwerte der präMRT und fMRT-Messung wurden mit einer Korrelationsanalyse nach Spearman ausgewertet. Es fanden sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen allen Rohwerten der präMRT- und fMRT-Messungen.

Einen tabellarischen Überblick über die einzelnen signifikanten Gruppen gibt Tabelle 6.

Korrelation prä- und f-MRT-Rohwerten (Mediane)

| Parameter | AMV präMRT | Vt präMRT | Af präMRT | SpO ₂ präMRT | etCO ₂ präMRT | Hf präMRT | BP syst präMRT | BP diast präMRT |
|-------------------------|------------|-----------|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------|----------------|-----------------|
| Korrelationskoeffizient | ,570** | ,705** | ,801** | ,252** | ,784** | ,874** | ,725** | ,669** |
| Sig. (2-seitig) | ,000 | ,000 | ,000 | ,002 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |
| N | 144 | 144 | 144 | 144 | 144 | 144 | 144 | 144 |
| Parameter | AMV fMRT | VT fMRT | Af fMRT | SPO ₂ fMRT | etCO ₂ fMRT | Hf fMRT | BP syst fMRT | BP diast fMRT |

** Die Korrelation ist auf dem 0,00625 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 6 - Korrelation zwischen prä- und fMRT-Rohwerten (Mediane)

3.11 Korrelationsanalyse präMRT-Messung

In der präMRT-Messung zeigte der modellierte zirkadiane Kurvenverlauf des Atemminutenvolumen – AMV eine signifikante Korrelation zur Atemfrequenz - Af ($r=0,998$, $p= < 0,00178$) und eine Korrelation zur Herzfrequenz – Hf ($r= -0,996$, $p= < 0,00178$). Weiterhin fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Herzfrequenz – Hf und Atemfrequenz – Af ($r= -1,0$; $p= 0,000$).

Einen Überblick über die einzelnen Korrelationen der präMRT-Messung gibt Tabelle 7.

Korrelation fit präMRT

| Parameter | | Af präMRT | Hf präMRT |
|------------|-------------------------|-----------|-----------|
| AMV präMRT | Korrelationskoeffizient | ,998 ** | -,996 ** |
| | Sig. (2-seitig) | ,000 | ,000 |
| | N | 144 | 144 |
| Af präMRT | Korrelationskoeffizient | | -1,000 ** |
| | Sig. (2-seitig) | | ,000 |
| | N | | 144 |

** Die Korrelation ist auf dem 0,00178 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 7 - Korrelation fit präMRT

3.12 Korrelationsanalyse fMRT-Messung

In der fMRT-Messung zeigten fast alle modellierten zirkadianen Kurvenverläufe der betrachteten Parameter eine signifikante Korrelation zueinander. Eine Ausnahme bildete hier der systolische Blutdruck – BP syst., der in der fMRT-Messung mit keinem anderen pulmonalen oder kardialen Parameter signifikant korrelierte.

Einen tabellarischen Überblick über die einzelnen signifikanten Gruppen gibt Tabelle 8.

Korrelation fit fMRT

| Parameter | | Af fMRT | Hf fMRT | BP syst fMRT | BP diast fMRT |
|--------------|-------------------------|---------|---------|--------------|---------------|
| AMV fMRT | Korrelationskoeffizient | ,969** | - | -,049 | ,999** |
| | Sig. (2-seitig) | ,000 | ,000 | ,561 | ,000 |
| | N | 144 | 144 | 144 | 144 |
| Af fMRT | Korrelationskoeffizient | | -,968** | -,113 | ,968** |
| | Sig. (2-seitig) | | ,000 | ,178 | ,000 |
| | N | | 144 | 144 | 144 |
| Hf fMRT | Korrelationskoeffizient | | | ,048 | -1,000** |
| | Sig. (2-seitig) | | | ,569 | ,000 |
| | N | | | 144 | 144 |
| BP syst fMRT | Korrelationskoeffizient | | | | -,048 |
| | Sig. (2-seitig) | | | | ,571 |
| | N | | | | 144 |

**. Die Korrelation ist auf dem 0,00178 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 8 - Korrelation fit fMRT

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit weist zirkadiane Rhythmen für die physiologischen Parameter Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und Herzfrequenz nach. Darüberhinaus wurden im systolischen und im diastolischen Blutdruck zirkadiane Oszillationen nachgewiesen.

Die an den Rohwerten der präMRT- und der fMRT-Messung durchgeführte Korrelationsanalyse nach Spearman ergab eine hohe Korrelation zwischen gleichen Parametern der präMRT- und der fMRT-Messung, was für eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse spricht.

Die Korrelationsanalyse zwischen den signifikanten modellierten zirkadianen Kurvenverläufen in der präMRT-Messung ergab eine signifikante positive Korrelation zwischen Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie eine signifikant negative Korrelation zwischen Atemfrequenz/ Atemminutenvolumen und Herzfrequenz ($p < 0.00178$).

Für die fMRT-Messung ergab die Korrelation der signifikanten Fits eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie zwischen Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck und zwischen Atemminutenvolumen/Atemfrequenz und Herzfrequenz/diastolischen Blutdruck ($p < 0,00178$).

Diese Ergebnisse lassen sich interpretieren, wenn bedacht wird, dass Atemminutenvolumen und Atemfrequenz in einem direkten Zusammenhang stehen. So errechnet sich das Atemminutenvolumen nach der Formel: $AMV = Af * Vt$. Aufgrund der Abhängigkeiten lässt ein signifikanter zirkadianer Rhythmus in

Atemminutenvolumen und Atemfrequenz auch einen zirkadianen Rhythmus im Tidalvolumen vermuten.

Das Tidalvolumen ist ein dynamischer Parameter mit hoher intra- und interindividueller Variabilität. Änderungen finden bei jedem neuen Atemzug statt und können durch äußere Einflüsse (wie Stress, Lärm etc.) kurzfristig beeinflusst werden. Es ist anzunehmen, dass das Tidalvolumen ebenfalls einer zirkadianen Schwingung unterliegt, allerdings ließ sich diese mit den hier verwendeten Methoden nicht darstellen. Über die Schwierigkeiten einen zirkadianen Rhythmus beim Tidalvolumen, aufgrund der kleinen Oszillation des Rhythmus und der Variabilität des Parameters zu erfassen berichtet auch Mortola in einem Übersichtsartikel [74]. Die deutlich trägeren und stabileren Parameter des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz vermitteln hier ein wesentlich genaueres zeitliches Bild.

Ein Zusammenhang zwischen Atemfrequenz und Herzfrequenz lässt sich herstellen, wenn die atemabhängige Sinusarrhythmie der Herzfrequenz beachtet wird, die physiologischer Weise beim Jugendlichen und jungem Erwachsenen auftritt. Eine Inspiration führt zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz, Expiration reduziert hingegen die Herzfrequenz [75].

Die hier genannten Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Spengler (siehe 1.4.1 tageszeitliche Rhythmen der Atmung). Die Durchführung einer Untersuchung unter Verwendung eines Constant-Routine-Protokolls ist als große Stärke der Untersuchung von Spengler anzusehen. Trotz dieses strengen und kompromisslosen Versuchsaufbaus stellte Spengler keine zirkadiane Rhythmik bei Atemminutenvolumen, Tidalvolumen und Atemfrequenz fest. Es fanden sich aber zirkadiane Rhythmen bei dynamischen Lungenfunktionstests [40].

Die Implementierung eines Constant-Routine-Protokolls, oder eines Forced-Desynchrony-Protokolls war außerhalb der Durchführbarkeit der hier dargelegten Arbeit. Möglicherweise trägt die Selektion der Probanden anhand des Chronotypen, sowie die etwas größere Probandenanzahl (n= 24) zur Darstellung der festgestellten zirkadianen Rhythmen beim Atemminutenvolumen und bei der Atemfrequenz bei. Eine Durchführung einer erneuten Untersuchung mit einer ausreichenden großen Anzahl an mit dem MCTQ chronotypisierten Probanden, in Verbindung mit einem Constant-Routine-Protokoll oder einem Forced-Desynchrony-Protokoll könnte hier Klarheit bringen.

Ebenso wie die Parameter AMV, Af und Hf stehen auch die kardiozirkulatorischen Parameter systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck in einem engen Zusammenhang. Dieser Zusammenhang lässt sich mit der folgenden Funktion beschreiben: $BP = (SV * Hf * SVR) + RA$. Der arterielle Blutdruck (BP) hängt also vom Schlagvolumen (SV), von der Herzfrequenz (Hf), sowie vom systemischen Gefäßwiderstand (SVR) und dem Druck im rechten Vorhof (RA) ab [76]. Hinzu kommt der Einfluss der Volumendehnbarkeit der Arterien. Altersspezifische Veränderungen wie Arteriosklerose und damit verbundener abnehmender Volumendehnbarkeit sind Ursachen für eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes bei älteren Menschen [75]. Da das hier untersuchte Probandenkollektiv jung und kardiopulmonal gesund war und die durchgeführten Messungen in körperlicher Ruhe durchgeführt wurden, dürfte der Einfluss von Schlagvolumen und Volumendehnbarkeit der Arterien hingegen minimal gewesen sein. Anhand der vorangehenden Gleichung lässt sich die signifikante Korrelation zwischen Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck erklären. Die enge physiologische Verbindung zwischen systolischen und

diastolischen Blutdruck, sowie zwischen Herzfrequenz und systolischen Blutdruck lässt zudem eine Korrelation zwischen diesen Parametern vermuten. Diese konnte hier jedoch nicht erhoben werden. Die Ursache für das Ausbleiben einer signifikanten Korrelation zwischen systolischen Blutdruck und Herzfrequenz, beziehungsweise diastolischen Blutdruck ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ungeklärt. Dass der arterielle Blutdruck einem zirkadianen Verlauf folgt, deuteten verschiedene Arbeiten bereits früher an [43], [44]. Jedoch wies erst Shea 2011 einen „echten“ endogenen zirkadianen Rhythmus beim Blutdruck [46] (siehe 1.4.2. tageszeitliche Rhythmen im Herz-Kreislaufsystem) durch Verwendung eines Constant-Routine-Protokolls und zweier Forced-Desynchrony-Protokolle nach. Obwohl in der hier dargestellten Untersuchung keines dieser Protokolle verwendet wurde, stehen die festgestellten zirkadianen Rhythmen der Blutdruckes mit den aktuellen Ergebnissen von Shea im Einklang. Kerkhof zeigte 1998 ebenfalls mit einem Constant-Routine-Protokoll einen endogenen zirkadianen Rhythmus bei der Herzfrequenz [45].

Die Probanden der hier diskutierten Untersuchung wurden im Zeitraum von 9:00 bis 20:30 untersucht. Dieser Messzeitraum ermöglicht nur eine partielle Erfassung eines zirkadianen Rhythmus. Um einen zirkadianen Rhythmus zu erfassen ist eine Hochrechnung über den untersuchten Zeitraum hinaus notwendig. Diese Hochrechnung kann allerdings zu einer statistischen Unschärfe führen. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Shea und Kerkhof, so kann man die hier beschriebene Methode jedoch auch als korrekte Möglichkeit der Darstellung eines endogenen zirkadianen Rhythmus ansehen.

Bezüglich der Frage warum unterschiedliche zirkadiane Rhythmen in der präMRT und fMRT-Messung existieren, ist man auf Vermutungen angewiesen:

Eine mögliche Erklärung könnte in einer Standardisierung der Messverhältnisse durch die präMRT-Messung liegen. Sie wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Probanden an die Messumgebung zu gewöhnen, um möglichst stabile und unbeeinflusste funktionelle MRT-Aufnahmen zu erhalten. Dass dieses Vorgehen Sinn macht, verdeutlichen die Messumstände der fMRT-Messung. Der Proband lag mit einer ungewohnten und drückenden Atemmaske im Kernspintomographen, den Kopf zur optimalen Bildgebung mit einer Kopfspule abgedeckt. Um das Gehör adäquat zu schützen, trug der Proband Gehörschutzkopfhörer und Ohrstöpsel. Hinzu kamen noch die Messsensoren der peripheren Sauerstoffmessung und die Blutdruckmanschette, die sich periodisch aufpumpte. Dass dieser Messaufbau leicht zu Unwohlsein führen kann, zeigt das Beispiel des Probanden, der aufgrund ausgeprägter Beklemmung die Messung abbrechen musste. In der präMRT-Messung konnten die Probanden sich an die Messumstände gewöhnen und sich auf die Situation im MRT einstellen. Insofern können die in der fMRT-Messung zusätzlich nachgewiesenen Rhythmen beim systolischen und diastolischen Blutdruck als Ausdruck einer vorangegangenen zusätzlichen Stabilisierung der kardiopulmonalen physiologischen Parameter angesehen werden.

Eine weitere Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen der präMRT und der fMRT-Messung könnte die Tatsache sein, dass die Messungen durch zwei unterschiedliche Untersucher betreut wurden, eine unabdingbare Voraussetzung zur Einhaltung des Zeitplans.

Es sollte außerdem bedacht werden, dass die Messungen mit Messinstrumenten unterschiedlicher Hersteller durchgeführt wurden, da Narkosegeräte und Überwachungsmonitoring für die Verwendung im Kernspintomographen antimagnetische Eigenschaften aufweisen müssen. Die spezielle Ausstattung der Geräte ist kostenintensiv, weshalb kernspinfähige Anästhesiearbeitsplätze nur an Stellen

vorgehalten werden, die dies unbedingt erfordern. Außerdem sind die Geräte konzipiert, dem klinischen Alltag zu genügen und nicht primär den Anforderungen wissenschaftlicher präziser Messungen gerecht zu werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse auch technisch beeinflusst werden, obwohl die Geräte regelmäßig überprüft und geeicht werden.

Die endtidale Kohlendioxidkonzentration (etCO_2) wies in der durchgeführten Untersuchung nach den hier getroffenen Definitionen ($r > 0,25$, $p < 0,00625$) keinen signifikanten zirkadianen Rhythmus auf. Spengler beschrieb die zirkadiane Oszillation des etCO_2 als sehr klein [41], so dass beachtet werden sollte, dass der in dieser Arbeit gewählte Messaufbau für die Erfassung einer zirkadianen Oszillation möglicherweise zu ungenau gewesen ist. Deutlich präziser wäre die Bestimmung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) durch eine Blutgasanalyse gewesen, wie sie in der Intensivmedizin gängige Praxis ist. Dieses Messverfahren ist jedoch bedingt durch die arterielle Kanülierung nicht ohne potentielle Komplikationen (Gefäß- und Nervenschäden). Die Verwendung eines solch invasiven Messverfahrens war für die Probanden nicht zumutbar. Eine Alternative für zukünftige Untersuchungen stellt eventuell die transkutane Messung der arteriellen Kohlendioxidkonzentration mit Hilfe eines Hautsensors dar. Messsysteme hierfür sind bereits klinisch etabliert und werden sowohl in der Neonatologie, als auch in der Anästhesie eingesetzt.

Eine zirkadiane Rhythmik des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes könnte als Korrelat, der von Bass und Takahashi in einem Übersichtsartikel beschriebenen Zusammenhänge zwischen zirkadianen Rhythmen und metabolischen Veränderungen im menschlichen Körper gesehen werden [77]. CO_2 ist ein Produkt der Zellatmung. Nachdem bereits zuvor zirkadiane Schwankungen des Glucose-Plasma-Spiegels

beschrieben wurden [29], ist eine zirkadiane Schwankung von CO_2 als Ausdruck einer Schwankung der Stoffwechselaktivität im Tagesverlauf durchaus denkbar. Interessant wäre hier die Überprüfung von Zusammenhängen zwischen Glucose-Plasma-Spiegel und dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck. Damit könnte beispielsweise ein Nachweis von Zusammenhängen zwischen erhöhter Glucosefreisetzung in das Plasma, gleichzeitig erhöhten CO_2 -Werten und einer möglichen zirkadianen Schwankung der Stoffwechselaktivität des Körpers geführt werden. So ließen sich z.B. auch Rückschlüsse auf den zirkadianen Verlauf von Regenerationsprozessen ziehen.

Wie die endtidale Kohlendioxidkonzentration (etCO_2), wies auch die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) keine zirkadiane Rhythmik auf. Ihre Erfassung erfolgte mittels Pulsoxymetrie. Bei diesem Verfahren wird der Oxygenierungsgrad des arteriellen Blutes photometrisch bestimmt. Alle hier untersuchten Probanden waren jung und kardiopulmonal gesund. Eine Störung des Gasaustausches auf Ebene der Ventilation, der Diffusion oder der Perfusion ist daher sehr unwahrscheinlich. Somit ist aufgrund der guten Sauerstoffextraktion der gesunden Lunge ein Rückschluss auf eine mögliche pulmonale zirkadiane Rhythmik nicht möglich und im Bezug auf das Messsystem auch nicht sinnvoll. Da jedoch Herzfrequenz und Blutdruck einem zirkadianen Rhythmus folgen, wäre eine zirkadian gesteuerte Belüftung einzelner Lungenareale oder eine zirkadian gesteuerte Durchblutung der Lunge durchaus denkbar. Möglicherweise könnte eine Darstellung der Lungendurchblutung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie tiefere Einblicke geben [78].

Trotz der genannten Limitationen der Studie weisen die hier vorgestellten Ergebnisse auf Zusammenhänge zwischen physiologischen kardiopulmonalen Abläufen und

zirkadianen Rhythmen bei jungen und gesunden Probanden hin. In diesem Zusammenhang wäre eine Untersuchung auch an einem älteren Probandenkollektiv ohne kardiale und pulmonale Erkrankungen interessant, da ein höheres Alter mit Veränderungen des zirkadianen Rhythmus assoziiert ist, z.B. im Hinblick auf den Schlafrhythmus oder die Sekretion von Melatonin [79,80]. Dies legt auch eine Veränderung weiterer zirkadianer Rhythmen nahe. Eine solche Untersuchung könnte wichtige Informationen zu altersentsprechenden Veränderungen des zirkadianen Rhythmus liefern. In weiteren Folgestudien könnte beispielsweise eine Differenzierung zwischen altersspezifischen normalen und pathologischen Veränderungen an Probanden mit koronarer Herzerkrankung, arterieller Hypertonie und pulmonalen Erkrankungen erfolgen. Weiterhin wäre eine Untersuchung der pulmonalen Ventilation und Durchblutung auf mögliche zirkadiane Rhythmen interessant, um dann in weiteren Studien auch hier eine Abgrenzung zwischen altersentsprechenden und pathologischen Veränderungen treffen zu können. Möglicherweise könnte dies weitere Erkenntnisse zur Pathogenese und dem klinischen Verlauf des Asthma bronchiale und von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen liefern.

Es erscheint unabdingbar, das Feld der Chronobiologie in einen engeren klinischen Kontext zu stellen und die Ergebnisse einem breiten medizinischen Publikum zugänglich zu machen. Vielleicht wird in naher Zukunft beim Patienten neben der körperlichen Untersuchung und der apparativen Diagnostik auch im Rahmen der Anamnese der individuelle Chronotyp erfasst. Die Therapie der Zukunft könnte dann mit Rücksicht auf den jeweiligen Chronotypen maßgeschneidert werden und so zu einer besseren Patientenversorgung beitragen. Es bestehen hierzu bereits pharmakologische Konzepte, die auf einen breiteren klinischen Einsatz warten [81,82].

Es bleibt zu hoffen, dass die hier dargestellte Arbeit einen Beitrag für das Verständnis zwischen physiologischen Parametern und zirkadianen Rhythmen und deren Bedeutung für die klinische Medizin leisten kann.

5. Zusammenfassung

Zirkadiane Rhythmen beschreiben den zeitlichen Verlauf eines biologischen Ereignisses in 24 Stunden. Tageszeitliche Rhythmik wird definiert als ein extern synchronisierbarer und selbsterhaltender Rhythmus von annähernd 24 Stunden Dauer, der untergeordnete biologische Rhythmen beeinflusst. In der Biologie sind solche Rhythmen schon länger bekannt und finden sich sowohl in der Pflanzenwelt (Öffnen und Schließen von Blütenblättern) als auch bei Säugetieren (Schlaf-Wach-Verhalten). Zirkadiane Rhythmen in der menschlichen Physiologie sind erst seit kurzer Zeit im Fokus des wissenschaftlichen Interesses und werden zunehmend als integrale Bestandteile der körpereigenen Homöostase erkannt. Ein bekannter und einfach zu erfassender Rhythmus des Menschen ist der Schlaf-Wach-Rhythmus. Mit Hilfe von standardisierten Fragebögen wurde gezeigt, dass sich der menschliche Schlaf-Wach-Rhythmus in unterschiedliche Kategorien (Chronotypen) einteilen lässt. In der Medizin ist der Zusammenhang zwischen Störungen zirkadianer Rhythmen und der Pathogenese von Erkrankungen von wachsendem Interesse.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen zirkadianen Rhythmen und kardiopulmonalen Vital-Parametern an 24 gesunden Probanden in Abhängigkeit des spezifischen Chronotypen.

Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck (kardiale Parameter) und Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Tidalvolumen, periphere Sauerstoffsättigung, endtidale CO₂-Konzentration (pulmonale Parameter) wurden vor und während einer kernspintomographischen Untersuchung zentraler neuronaler Netzwerke erfasst.

Vor der kernspintomographischen Untersuchung fanden sich zirkadiane Rhythmen bei Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und Herzfrequenz. Während der Kernspintomographie fanden sich zirkadiane Rhythmen bei Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck.

Die hier dargestellten Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen zirkadianen Rhythmen und Herzkreislauf-, und respiratorischen Parametern hin und unterstreichen das komplexe physiologische Zusammenspiel unterschiedlicher Organsysteme und tageszeitlicher Rhythmik.

In weiteren Studien sollten die Zusammenhänge zwischen kardiopulmonalen Vitalparametern und zirkadianen Rhythmen an älteren, gesunden, sowie an kardial und pulmonal vorerkrankten Probanden untersucht werden. Dies würde eine Abgrenzung zwischen altersentsprechenden und pathologischen Veränderungen im zirkadianen Rhythmus der einzelnen Parameter erleichtern.

In Zukunft wird die Chronobiologie hoffentlich stärker in die klinische Medizin und alltägliche Patientenversorgung integriert, um einen Beitrag zur verbesserten Behandlung unserer Patienten leisten zu können.

6. Danksagung und Widmung

Kein Mensch ist eine Insel. Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe von Anderen nicht möglich gewesen.

Vielen Dank daher an:

Prof. Dr. Matthias Jacob – für die „Initialzündung“ und die Möglichkeit zur Promotion, sowie für die geduldige Korrektur zwischen Arbeitsplatzwechsel und Familie!

Dr. med. Janusch Blautzik – für die Möglichkeit in der Circadian-2 Arbeitsgruppe mitzuarbeiten sowie für die Korrektur und die vielen Stunden geduldigen Erklärens dieses komplexen Themas.

Dr. med. Stefan Achatz für das Modellstehen in einigen Fotografien in dieser Arbeit.

Veronika Striegl für die gute Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe Circadian-2.

Zum Schluss widme ich diese Arbeit meinem Vater Dr. jur. Klaus Ninke.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ninke, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Zusammenhänge zwischen zirkadianen Rhythmen und kardiopulmonalen
Vitalparametern

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde

Bad Wiessee, den 27.Juli 2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin / Doktorand

8. Literaturverzeichnis

- [1] R.G. Foster, L. Kreitzman, The Rhythms of Life - What your body clock means to you, *Exp. Physiol.* (2013) no–no. doi:10.1113/expphysiol.2012.071118.
- [2] T. Roenneberg, The day within, *Chronobiol. Int.* 20 (2003) 525–528.
- [3] Jürgen Aschoff (1913–98), (1998) 1–1.
- [4] J. ASCHOFF, CIRCADIAN RHYTHMS IN MAN, *Science.* 148 (1965) 1427–1432.
- [5] G.W. J. Faust. Eine Tragödie., 1808.
- [6] D. Bell-Pedersen, V.M. Cassone, D.J. Earnest, S.S. Golden, P.E. Hardin, T.L. Thomas, et al., Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms, *Nat Rev Genet.* 6 (2005) 544–556. doi:10.1038/nrg1633.
- [7] Glossary of Chronobiology, (n.d.). www.aamcc.net (accessed December 16, 2013).
- [8] T. Roenneberg, M. Merrow, Circadian systems: different levels of complexity, *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 356 (2001) 1687–1696. doi:10.1098/rstb.2001.0969.
- [9] T. Roenneberg, M. Merrow, Molecular Circadian Oscillators: An Alternative Hypothesis, *Journal of Biological Rhythms.* 13 (1998) 167–179. doi:10.1177/074873098129000011.
- [10] J. Waterhouse, Y. Fukuda, T. Morita, Daily rhythms of the sleep-wake cycle, *Journal of Physiological Anthropology.* 31 (2012) 5. doi:10.1186/1880-6805-31-5.
- [11] T. Roenneberg, T. Kuehne, M. Juda, T. Kantermann, K. Allebrandt, M. Gordijn, et al., Epidemiology of the human circadian clock, *Sleep Medicine Reviews.* 11 (2007) 429–438. doi:10.1016/j.smrv.2007.07.005.
- [12] T. Roenneberg, A. Wirz-Justice, M. Merrow, Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes, *Journal of Biological Rhythms.* 18 (2003) 80–90. doi:10.1177/0748730402239679.
- [13] R.G. Foster, T. Roenneberg, Human Responses to the Geophysical Daily, Annual and Lunar Cycles, *Current Biology.* 18 (2008) R784–R794. doi:10.1016/j.cub.2008.07.003.
- [14] T. Roenneberg, R. Hut, S. Daan, M. Merrow, Entrainment Concepts Revisited, *Journal of Biological Rhythms.* 25 (2010) 329–339. doi:10.1177/0748730410379082.
- [15] C. Gronfier, G. Brandenberger, Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep, *Sleep Medicine Reviews.* 2 (1998) 17–29.
- [16] L.L. Morselli, A. Guyon, K. Spiegel, Sleep and metabolic function, *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 463 (2011) 139–160. doi:10.1007/s00424-011-1053-z.
- [17] K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter, Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function, *The Lancet.* 354 (1999) 1435–1439. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
- [18] S. Diekelmann, I. Wilhelm, J. Born, The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation, *Sleep Medicine Reviews.* 13 (2009) 309–321. doi:10.1016/j.smrv.2008.08.002.
- [19] R. Stickgold, How do I remember? Let me count the ways, *Sleep Medicine Reviews.* 13 (2009) 305–308. doi:10.1016/j.smrv.2009.05.004.
- [20] N. Zisapel, Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications, *Cell. Mol. Life Sci.* 64 (2007) 1174–1186. doi:10.1007/s00018-007-

- 6529-9.
- [21] R. Dallmann, A.U. Viola, L. Tarokh, C. Cajochen, S.A. Brown, The human circadian metabolome, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109 (2012) 2625–2629. doi:10.1073/pnas.1114410109.
- [22] J.A. Mohawk, C.B. Green, J.S. Takahashi, Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals, *Annu. Rev. Neurosci.* 35 (2012) 445–462. doi:10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
- [23] E.L. Zelinski, S.H. Deibel, R.J. McDonald, The trouble with circadian clock dysfunction, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 40 (2014) 80–101. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.007.
- [24] S. Kawara, R. Mydlarski, A.J. Mamelak, I. Freed, B. Wang, H. Watanabe, et al., Low-dose ultraviolet B rays alter the mRNA expression of the circadian clock genes in cultured human keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.* 119 (2002) 1220–1223. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.19619.x.
- [25] Y. Tsuchiya, Mammalian Cultured Cells as a Model System of Peripheral Circadian Clocks, *Journal of Biochemistry.* 134 (2003) 785–790. doi:10.1093/jb/mvg220.
- [26] C.H. Ko, Molecular components of the mammalian circadian clock, *Human Molecular Genetics.* 15 (2006) R271–R277. doi:10.1093/hmg/ddl207.
- [27] E.D. Buhr, J.S. Takahashi, Molecular components of the Mammalian circadian clock, *Handb Exp Pharmacol.* (2013) 3–27. doi:10.1007/978-3-642-25950-0_1.
- [28] D.M. Edgar, W.C. Dement, C.A. Fuller, Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation, *J. Neurosci.* 13 (1993) 1065–1079.
- [29] C. Cailotto, C. van Heijningen, J. van der Vliet, G. van der Plasse, C. Habold, A. Kalsbeek, et al., Daily Rhythms in Metabolic Liver Enzymes and Plasma Glucose Require a Balance in the Autonomic Output to the Liver, *Endocrinology.* 149 (2008) 1914–1925. doi:10.1210/en.2007-0816.
- [30] A. Ishida, T. Mutoh, T. Ueyama, H. Bando, S. Masubuchi, D. Nakahara, et al., Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release, *Cell Metabolism.* 2 (2005) 297–307. doi:10.1016/j.cmet.2005.09.009.
- [31] B. Kornmann, O. Schaad, H. Bujard, J.S. Takahashi, U. Schibler, System-Driven and Oscillator-Dependent Circadian Transcription in Mice with a Conditionally Active Liver Clock, *Plos Biol.* 5 (2007) e34. doi:10.1371/journal.pbio.0050034.st001.
- [32] M. Turner-Warwick, Epidemiology of nocturnal asthma, *Am. J. Med.* 85 (1988) 6–8.
- [33] J.G. Mastronarde, R.A. Wise, D.M. Shade, C.O. Olopade, S.M. Scharf, for the American Lung Association A, Sleep Quality in Asthma: Results of a Large Prospective Clinical Trial, *Journal of Asthma.* 45 (2009) 183–189. doi:10.1080/02770900801890224.
- [34] N.J. Douglas, Asthma at night, *Clin Chest Med.* 6 (1985) 663–674.
- [35] A. Sakula, Sir John Floyer's *A Treatise of the Asthma* (1698), 1984.
- [36] P.J. Barnes, Circadian variation in airway function, *Am. J. Med.* 79 (1985) 5–9.
- [37] H. Greenberg, R.I. Cohen, Nocturnal asthma, *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 18 (2012) 57–62. doi:10.1097/MCP.0b013e32834d098e.
- [38] J.K. Wyatt, A. Ritz-De Cecco, C.A. Czeisler, D.J. Dijk, Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day, *Am. J. Physiol.* 277 (1999) R1152–63.
- [39] A. Wirz-Justice, How to measure circadian rhythms in humans, *Medicographia.*

- 29 (2007) 1–7.
- [40] C.M. Spengler, S.A. Shea, Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 162 (2000) 1038–1046. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9911107.
- [41] C.M. Spengler, C.A. Czeisler, S.A. Shea, An endogenous circadian rhythm of respiratory control in humans, *J. Physiol. (Lond.)*. 526 Pt 3 (2000) 683–694.
- [42] K.J. Zülch, V. Hossmann, [On the 24-hour rhythm of human blood pressure], *Dtsch Med Wochenschr*. 92 (1967) 567–572. doi:10.1055/s-0028-1103683.
- [43] M.W. Millar-Craig, C.N. Bishop, E.B. Raftery, Circadian variation of blood-pressure, *Lancet*. 1 (1978) 795–797.
- [44] F. Halberg, G. Cornelissen, Rhythms and blood pressure, *Ann. Ist. Super. Sanita*. 29 (1993) 647–665.
- [45] G.A. Kerkhof, H.P. Van Dongen, A.C. Bobbert, Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? *American Journal of Hypertension*. 11 (1998) 373–377.
- [46] S.A. Shea, M.F. Hilton, K. Hu, F.A.J.L. Scheer, Existence of an Endogenous Circadian Blood Pressure Rhythm in Humans That Peaks in the Evening, *Circulation Research*. 108 (2011) 980–984. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.233668.
- [47] V. Čulić, Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms, *International Journal of Cardiology*. 174 (2014) 417–419. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.043.
- [48] L. Chen, G. Yang, Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system, *Front Pharmacol*. 6 (2015) 1–7. doi:10.3389/fphar.2015.00071.
- [49] F.A.J.L. Scheer, S.A. Shea, Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle, *Blood*. 123 (2014) 590–593. doi:10.1182/blood-2013-07-517060.
- [50] T. Roenneberg, What is chronotype? *Sleep and Biological Rhythms*. 10 (2012) 75–76. doi:10.1111/j.1479-8425.2012.00541.x.
- [51] J.A. Horne, O. Ostberg, A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms, *Int J Chronobiol*. 4 (1976) 97–110.
- [52] M. Juda, C. Vetter, T. Roenneberg, The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQShift), *Journal of Biological Rhythms*. 28 (2013) 130–140. doi:10.1177/0748730412475041.
- [53] T. Roenneberg, T. Kuehnle, P.P. Pramstaller, J. Ricken, M. Havel, A. Guth, et al., A marker for the end of adolescence, *Current Biology*. 14 (2004) R1038–R1039. doi:10.1016/j.cub.2004.11.039.
- [54] M. Wittmann, J. Dinich, M. Mellow, T. Roenneberg, Social jetlag: misalignment of biological and social time, *Chronobiol. Int*. 23 (2006) 497–509. doi:10.1080/07420520500545979.
- [55] F. Benedetti, B. Barbini, C. Colombo, E. Smeraldi, Chronotherapeutics in a psychiatric ward, *Sleep Medicine Reviews*. 11 (2007) 509–522. doi:10.1016/j.smr.2007.06.004.
- [56] M. Terman, Evolving applications of light therapy, *Sleep Medicine Reviews*. 11 (2007) 497–507. doi:10.1016/j.smr.2007.06.003.
- [57] R.G. Stevens, Circadian Disruption and Breast Cancer, *Epidemiology*. 16 (2005) 254–258. doi:10.1097/01.ede.0000152525.21924.54.
- [58] E.S. Schernhammer, F. Laden, F.E. Speizer, W.C. Willett, D.J. Hunter, I. Kawachi, et

- al., Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study, *J. Natl. Cancer Inst.* 93 (2001) 1563–1568.
- [59] S.L. Winter, L. Bosnyan-Collins, D. Pinnaduwege, I.L. Andrulis, Expression of the Circadian Clock Genes *Per1* and *Per2* in Sporadic and Familial Breast Tumors, *Neo.* 9 (2007) 797–800. doi:10.1593/neo.07595.
- [60] X. Yang, P.A. Wood, C.M. Ansell, D.F.T. Quiton, E.-Y. Oh, J. Du-Quiton, et al., THE CIRCADIAN CLOCK GENE *PER1* SUPPRESSES CANCER CELL PROLIFERATION AND TUMOR GROWTH AT SPECIFIC TIMES OF DAY, *Chronobiol. Int.* 26 (2009) 1323–1339. doi:10.3109/07420520903431301.
- [61] M.E. Parent, M. El-Zein, M.C. Rousseau, J. Pintos, J. Siemiatycki, Night Work and the Risk of Cancer Among Men, *American Journal of Epidemiology.* 176 (2012) 751–759. doi:10.1093/aje/kws318.
- [62] T. Kantermann, A. Theadom, T. Roenneberg, M. Croy, Fibromyalgia Syndrome and Chronotype: Late Chronotypes Are More Affected, *Journal of Biological Rhythms.* 27 (2012) 176–179. doi:10.1177/0748730411435999.
- [63] T. Roenneberg, K.V. Allebrandt, M. Mero, C. Vetter, Social Jetlag and Obesity, *Current Biology.* 22 (2012) 939–943. doi:10.1016/j.cub.2012.03.038.
- [64] G.H. Glover, Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging, *Neurosurgery Clinics of North America.* 22 (2011) 133–139. doi:10.1016/j.nec.2010.11.001.
- [65] S.-G. Kim, S. Ogawa, Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals, *jcbfm*201223a, 32 (2012) 1188–1206. doi:10.1038/jcbfm.2012.23.
- [66] R. Sharma, A. Sharma, Physiological basis and image processing in functional magnetic resonance imaging: neuronal and motor activity in brain, *Biomed Eng Online.* 3 (2004) 13. doi:10.1186/1475-925X-3-13.
- [67] R.C. Oldfield, The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory, *Neuropsychologia.* 9 (1971) 97–113.
- [68] E.N. Brown, Y. Choe, H. Luithardt, C.A. Czeisler, A statistical model of the human core-temperature circadian rhythm, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279 (2000) E669–83.
- [69] R. Yang, Z. Su, Analyzing circadian expression data by harmonic regression based on autoregressive spectral estimation, *Bioinformatics.* 26 (2010) i168–i174. doi:10.1093/bioinformatics/btq189.
- [70] E.N. Brown, C.A. Czeisler, The Statistical Analysis of Circadian Phase and Amplitude in Constant-Routine Core-Temperature Data, *Journal of Biological Rhythms.* 7 (1992) 177–202. doi:10.1177/074873049200700301.
- [71] C. Weiß, *Basiswissen Medizinische Statistik*, 4 ed., Springer-Verlag, 2008.
- [72] K.H. Zou, K. Tuncali, S.G. Silverman, Correlation and Simple Linear Regression, *Radiology.* 227 (2003) 617–628. doi:10.1148/radiol.2273011499.
- [73] D.L. Streiner, G.R. Norman, Correction for multiple testing: is there a resolution? *Chest.* 140 (2011) 16–18. doi:10.1378/chest.11-0523.
- [74] J.P. Mortola, Breathing around the clock: an overview of the circadian pattern of respiration, *European Journal of Applied Physiology.* 91 (2004) 119–129. doi:10.1007/s00421-003-0978-0.
- [75] S. Silbernagel, F. Lang, *Taschenatlas der Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag, 1998.
- [76] F.A. Hensley, D.E. Martin, G.P. Gravlee, *A practical approach to cardiac anesthesia*, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [77] J. Bass, J.S. Takahashi, Circadian Integration of Metabolism and Energetics, *Science.* 330 (2010) 1349–1354. doi:10.1126/science.1195027.

- [78] J. Biederer, C.P. Heussel, M. Puderbach, M.O. Wielpuetz, Functional magnetic resonance imaging of the lung, *Semin Respir Crit Care Med.* 35 (2014) 74–82. doi:10.1055/s-0033-1363453.
- [79] T.H. Monk, Aging Human Circadian Rhythms: Conventional Wisdom May Not Always Be Right, *Journal of Biological Rhythms.* 20 (2005) 366–374. doi:10.1177/0748730405277378.
- [80] M. Münch, C. Cajochen, A. Wirz-Justice, Sleep and circadian rhythms in ageing, *Z Gerontol Geriatr.* 38 (2005) i21–i23. doi:10.1007/s00391-005-1106-z.
- [81] Chronotherapeutics: a surge of ideas, 6 (2004) 7–17.
- [82] Circadian clocks and drug delivery systems: impact and opportunities in chronotherapeutics, 8 (2011) 1535–1541. doi:10.1517/17425247.2011.618184.