

Aus dem CharitéCentrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften,
Arbeitsgruppe Chronobiologie und Verhalten
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus und Schlafverhalten beim
Menschen
– Aktographische Untersuchungen“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Sophie Lehnkering

aus Berlin

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. R. Siegmund

2.: Prof. Dr. W. Schiefenhövel

3.: Priv.-Doz. Dr. med. I. Fietze

Datum der Promotion: 20.11.2009

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1-10
• Abstract	1
• Einleitung/Zielstellung	2
• Methoden	3
• Ergebnisse	5
• Diskussion	6
• Literatur	10
Anteilerklärung	11
Ausgewählte Publikationen	13
Lebenslauf	14
Publikationsliste	15
Selbständigkeitserklärung	17
Danksagung	18

Abstract

Die menschliche Zeitstruktur, zu der die Tagesrhythmen (circadiane ~ 24 h Rhythmen) gehören, ist ein Grundfaktor in unserem Verhalten. Die Arbeitsgruppe Chronobiologie und Verhalten (ehem. Institut für Anthropologie der Charité) beschäftigt sich seit 1990 mit der Aktivitäts-Ruhe-Rhythmik des Menschen. Ausgehend von Untersuchungen an Bewohnern in traditionellen Kulturen wurden der Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus und das Schlafverhalten sowohl an Erwachsenen als auch bei Kindern in unserer industriell zivilisierten Kultur untersucht.

Zur Messung der Bewegungsaktivität und Analyse bestimmter Schlafparameter verwendeten wir Actiwatch® Aktometer mit spezieller Software (Actiwatch® Sleep Analysis).

Für die Erhöhung der Leistungsfähigkeit und zur Erhaltung der körperlichen und geistigen Gesundheit ist es von Bedeutung die individuelle zeitliche Präferenz der Aktivität mit den Anforderungen der Umwelt zu optimieren. Der Chronotyp liefert ein Maß für diese Präferenz. Die Daten zur Hauptstudie (vgl. Publikation 1.) stammen aus Analysen von Fragebögen, modifiziert nach Horne und Östberg. Untersucht wurden insgesamt 2697 Medizinstudenten der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Verteilung der Chronotypen zeigte eine Geschlechterabhängigkeit. Frauen gehörten häufiger zu den Morgentypen, während Männer eher als Abendtypen eingestuft werden konnten. Diese Unterschiede sind signifikant.

Zur Registrierung der motorischen Aktivität trugen zusätzlich 34 Probanden (19 Frauen und 15 Männer) Aktometer für die Dauer von je 14 Tagen, im Frühjahr und im Winter. Wir verglichen die Schlafdauer, die Einschlafzeit und die Schlafeffizienz in Abhängigkeit vom Chronotyp, in Bezug auf das Geschlecht und die Jahreszeit. Es ergab sich für die Probanden eine signifikant längere Schlafdauer im Herbst. Die Schlafeffizienz war in den Messperioden bei den Morgentypen signifikant höher als bei den Abendtypen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den untersuchten Schlafparametern wurden nicht gefunden.

Für die Studie zur Händigkeit (vgl. Publikation 2..) trugen 20 Links- und 20 Rechtshänder für 12 Tage Aktometer an beiden Handgelenken. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant längere Schlafdauer bei Links- als bei Rechtshändern. Schlafeffizienz und Einschlafzeit waren annähernd gleich. Auch die Acrophase zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Für die Studie (vgl. Publikation 3.), die sich mit dem Einfluss des Nikotinkonsums in der Schwangerschaft auf die postnatale Schlafdauer des Kindes beschäftigte wurden 22 Säuglinge beginnend in der ersten Lebenswoche für 6 Tage kontinuierlich aktometrisch überwacht. Die Mütter von elf der Säuglinge hatten während der Schwangerschaft geraucht, weitere elf Säuglinge mit nicht rauchenden Müttern bildeten die Referenzgruppe. Wir verglichen die Schlafdauer. Für beide Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Tag- und Nachtschlafdauer mit insgesamt höheren Werten in der Nacht. Es sind viele negative Effekte durch Nikotinkonsum in der Schwangerschaft belegt. Die Schlafdauer der Säuglinge von rauchenden Müttern und nicht rauchenden Müttern zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Diese Erkenntnisse bieten nicht nur neue Einsichten in das Aktivitäts-Ruhe- und Schlafverhalten des Menschen, sondern zeigen auch diagnostische Möglichkeiten und therapeutische Vorteile auf.

Die Erfolgreiche Anwendung in der Medizin (Chronomedizin) hängt von einem gründlichen Wissen über chronobiologische Grundprinzipien ab.

Einleitung/Zielstellung

Die Entwicklung einer Tagesrhythmik im Aktivitäts-Ruhe-Verhalten ist ein wichtiger Schritt in der Ontogenese des Menschen. Säuglinge zeigen nach der Geburt in allen Kulturen zunächst ultradiane (< 24 h) Spektren. Stabile circadiane (~ 24 h) Rhythmen zeigen sich etwa ab dem dritten Lebensmonat (Löhr and Siegmund 1999), während jedoch einige Kinder bereits in den ersten zwei Lebenswochen einen circadianen Rhythmus aufweisen (Wulff und Siegmund, 2000). Die nächtliche Schlafdauer spielt in der Entwicklung des Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus eine entscheidende Rolle (Korte et al. 2001).

Bei einem gesunden jungen Erwachsenen liegt die durchschnittliche Schlafdauer etwa bei 7,5 Stunden (Ohayon et al. 2004). Dies zeigt sich auch im Kulturenvergleich (Siegmund et al. 1998). Van Dongen et al. (2003) stellten fest, dass eine Schlafdauer von sechs oder vier Stunden zu kognitiven Defiziten in Tests führte, während eine achtstündige Schlafdauer die Leistungen nicht beeinträchtigte. Es ist bekannt, dass ein gestörtes Schlafverhalten mit einem erhöhten Risiko für physische und psychische Beeinträchtigungen einhergeht (Harvey, 2008; Martino et al., 2007). Daher ist es von Bedeutung dem Gebiet der Chronobiologie/Chronomedizin und der Schlafforschung große Aufmerksamkeit zu widmen. Es gibt auf diesem Gebiet viele aktuelle Studien die Wege aufzeigen, die Leistungsbereitschaft der Menschen positiv zu beeinflussen und Ressourcen optimal zu nutzen.

So ist die Erforschung der Chronotypen z.B. für die Schichtarbeit von Bedeutung. Menschen die ihr Aktivitätsmaximum früh am Tag haben bezeichnet man als Morgentypen und Menschen die abendliche Aktivität bevorzugen als Abendtypen. Der Chronotyp, welcher am häufigsten auftritt wird als Intermediärtyp bezeichnet und befindet sich mit seinem Aktivitätsmaximum zwischen dem des Morgen- und dem des Abendtypen. Die Bevorzugung von morgendlicher oder abendlicher Aktivität korreliert auch mit physiologischen Parametern wie der Körperkerntemperatur oder dem Rhythmus der Melatoninausschüttung (Duffy et al. 2001). Mit einem von Horne und Östberg (1976) speziell entwickelten Fragebogen (MEQ) kann man Probanden in extreme Abendtypen, Abendtypen, Intermediärtypen, Morgentypen und extreme Morgentypen unterteilen. Aktuelle Forschung hat ergeben dass der Chronotyp eines Menschen genetisch beeinflusst ist (Nolan und Parsons 2009).

Der Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus des Menschen wird über sogenannte „innere Uhren“ gesteuert. Der zentrale circadiane Rhythmus wird im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) nahe der Hypophyse generiert. (Saper et al. 2005).

Als nichtinvasive Methode zur Erfassung der Aktivitätsrhythmen beim Menschen hat sich die Aktometrie bewährt. Es ist damit möglich über eine längere Zeit kontinuierlich Daten zu sammeln ohne den Probanden dabei in seinem Aktivitätsverhalten einzuschränken. Studien haben belegt, dass Aktometerregistrierungen in der Ermittlung der Schlafdauer mit den Daten der Polysomnographie gut korrelieren. (Morgenthaler et al. 2007)

Die Arbeit gliedert sich in drei Veröffentlichungen. In allen Untersuchungen wurde die Aktometrie als Methodik eingesetzt. Es werden unterschiedliche Probandengruppen untersucht um verschiedene Einflussfaktoren auf das Schlafverhalten zu ermitteln.

Die Studie, die den Hauptteil der Arbeit bildet, untersucht den Einfluss des Chronotyps, der Jahreszeit und des Geschlechts auf das Schlafverhalten der Probanden. Es wurden die Daten von 19 Studentinnen und 15 Studenten mit unterschiedlichen Chronotypen aufgezeichnet. Es erfolgte jeweils eine Messung im Frühjahr und eine im Herbst. Zusätzlich

wurde mittels eines Fragebogens der Chronotyp von insgesamt 2697 Studenten bestimmt, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung zu ermitteln. Zu allen diesen Fragestellungen existieren bislang kontroverse Angaben, Unterschiede in der Schlafdauer zwischen Sommer und Winter waren bisher nur durch telefonische Befragungen und Studien unter zeitlicher Isolation belegt. (Wirz-Justice et al. 1984 und 1991).

Für eine weitere Studie wurden an Medizinstudenten der Charité unter Alltagsbedingungen aktometrische Messungen für etwa 14 Tage durchgeführt. Ziel war ein Vergleich der Aktivitäts-Ruhe-Rhythmik und des Schlafverhaltens zwischen Links- und Rechtshändern, wobei jede Gruppe 20 Probanden umfasste. Natale (2002) schlussfolgerte aus seiner Arbeit, dass unterschiedliche circadiane Rhythmen im linken und rechten SCN beim Menschen induziert werden. Daher war es interessant zu prüfen, ob es Unterschiede im tagesrhythmischen- und im Schlafverhalten bezüglich der Händigkeit gibt.

Die Auswertungen der dritten ausgewählten Veröffentlichung basieren auf aktometrischen Daten von Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten. Die Aufnahmen starteten in der ersten Lebenswoche und wurden für sechs Tage durchgeführt. Die Probandengruppe umfasste 11 Kinder von rauchenden Müttern und als Vergleichsgruppe weitere 11 Kinder von Müttern die nicht geraucht hatten. Es gibt Hinweise aus Tierversuchen, die eine Einflussnahme von Nikotin auf das Aktivitäts-Ruhe-Verhalten nahelegen (z.B. Frank et al. 2001). Dies sollte in einer Studie am Menschen unter Alltagsbedingungen repliziert werden.

Die hier vorgelegten nichtinvasiven Aktometerstudien unter „Alltagsbedingungen“ können als Vergleichsdaten herangezogen werden, anhand derer sich mögliche Verhaltensauffälligkeiten beurteilen lassen.

Methoden

Alle drei Studien wurden mit Actiwatch® Aktometern durchgeführt. Im Inneren dieser armbanduhrgroßen Geräte befinden sich Beschleunigungssensoren, die Bewegungen messen und diese ab einer bestimmten Schwelle in einem vorher gewählten Intervall aufzeichnen. Für die Studie an Links- und Rechtshändern wurde ein Intervall von 15 Sekunden gewählt, während für die anderen beiden Studien jeweils ein Intervall von 1 Minute eingestellt wurde. Die gesammelten Daten werden auf einen Computer übertragen und als Aktivitäts-Ruhe-Plot über die Zeit (Aktogramm) graphisch dargestellt. Dies ermöglicht einen ersten Überblick über die Aufzeichnungen. Mit Hilfe der Actiwatch® Sleep Analysis Software können Berechnungen von bestimmten Schlafparametern und zur Aktivitäts-Ruhe-Rhythmik durchgeführt werden.

Für die Hauptstudie wurden modifizierte Horne und Östberg Fragebögen (MEQ) von insgesamt 2697 Medizinstudenten der Charité - Universitätsmedizin Berlin ausgewertet. Dieser Fragebogen wird zur Bestimmung des Chronotyps genutzt, er besteht aus Fragen zum bevorzugten Zeitpunkt von Ruhe oder Aktivität und zum physischen Befinden nach dem Erwachen. Die Gruppeneinteilung erfolgt nach dem vorgegebenen Punktwertsystem.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Signifikanz einer Geschlechtsabhängigkeit der Verteilung überprüft.

Aus dieser Studie wurden für weitergehende Untersuchungen 34 Probanden, 19 weibliche Studenten (7 Morgen-, 7 Abend-, und 5 Intermediärtypen) und 15 männliche Studenten (jeweils 5 Morgen-, Abend- und Intermediärtypen) rekrutiert. Es wurden nur Probanden ohne Schlafstörungen mit guter physiologischer und psychologischer Gesundheit in die Studie einbezogen. Ausschlusskriterien waren das Nachgehen einer Beschäftigung neben dem Studium oder das Zusammenwohnen mit kleinen Kindern. Diese Probanden trugen für 15 Tage jeweils einmal im Monat Mai und einmal im Monat November Aktometer.

Es wurden zusätzlich Daten von 20 Studenten der Medizin- und Pflegepädagogik (MP/PP) (5 Morgen-, 6 Abend- und 9 Intermediärtypen) für 15 Tage im November gesammelt.

Alle Probanden führten zusätzlich ein Tagebuch in dem sie die Zeit des Zubettgehens und Aufstehens eintrugen.

Die Parameter Schlafdauer, Schlafeffizienz, Einschlafzeit und „mid-sleep“ (mittlere Uhrzeit zwischen Schlafbeginn und Schlafende) wurden ermittelt. Die statistischen Berechnungen zum Vergleich von Geschlecht, Jahreszeit und Chronotyp erfolgten mittels Varianzanalyse, der Vergleich zwischen Wochentagen und Wochenenden mit dem Wilcoxon-Test.

Für die Studie zum Vergleich von Links- und Rechtshändern wurde zur Bestimmung der Händigkeit der „Edinburgh Handedness Inventory Fragebogen“ im Rahmen des Biologie Praktikums für Mediziner an 439 Medizinstudenten der Charité – Universitätsmedizin Berlin ausgegeben. 40 Probanden wurden ausgewählt und nach Händigkeit und Geschlecht gruppiert. Hieraus resultierten insgesamt 4 Gruppen mit je 10 Probanden. Einschlusskriterium war eine subjektiv gute Schlafqualität, als Ausschlusskriterien wurden das Ausüben einer Beschäftigung neben dem Studium und / oder das Zusammenleben mit kleinen Kindern in einem Haushalt festgelegt.

Aktometer wurden an beiden Handgelenken für 12 Tage getragen, zusätzlich wurde ein Tagebuch geführt. Es erfolgte die Berechnung der Schlafdauer, der Schlafeffizienz, der Einschlafzeit und der Acrophase (Zeitpunkt des Scheitelwertes der Aktivitätskurve im Tagesverlauf). Die statistische Auswertung erfolgte mit Varianzanalysen und mit der nicht-parametrischen Varianzanalyse longitudinaler Daten nach Brunner, ein Vergleich zwischen Wochenend- und Wochentagsdaten erfolgte ebenfalls mit einer Varianzanalyse.

Für die Studie zum Einfluss des Rauchverhaltens wurden insgesamt 22 Säuglinge aus dem Humboldt Krankenhaus Berlin untersucht. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern, ein Gestationsalter ab der 37. Woche, Geburt durch Kaiserschnitt und das Vorliegen eines von der Mutter ausgefüllten Fragebogens zum Rauchverhalten in der Schwangerschaft. Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: Geburt durch Not-Sectio, gestörte Atmung, Hypoglykämie, Bilirubin > 18 mg/dl oder das Vorliegen von Malformationen.

Eine sechstägige aktographische Messung begann am dritten postnatalen Tag. Mütter und Krankenschwestern führten für diese Zeit ein Tagebuch in dem sie besondere Ereignisse, wie z.B. die Fütterung der Kinder, vermerkten.

Die Säuglinge wurden in zwei Gruppen unterteilt, Säuglinge von Müttern die in der Schwangerschaft geraucht hatten (R-Gruppe) und Säuglinge von nicht rauchenden Müttern (NR-Gruppe). Jedem Säugling der R-Gruppe wurde ein Säugling der NR-Gruppe mit ähnlichem Geburtsgewicht als Vergleichskind zugeteilt.

Das Rauchverhalten aller Mütter wurde mittels Fragebögen erfasst. Am fünften postnatalen Tag wurden eine Muttermilchprobe und eine Urinprobe der Säuglinge gesammelt und zur Analyse des Cotiningehaltes in das Labor Dr. Limbach in Heidelberg geschickt. Cotinin ist eines der wichtigsten Metabolite des Nikotin.

Die statistische Auswertung der Schlafparameter erfolgte mittels einer nicht-parametrischen Varianzanalyse für longitudinale Daten (Brunner und Langer, 1999). Der Vergleich der Cotininwerte erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Es wurden SPSS® und SAS® zur Auswertung verwendet.
Das Signifikanzniveau für alle drei Studien lag bei $\alpha=0,05$.

Alle Studien entsprachen den von den Journals geforderten Ethikrichtlinien.

Ergebnisse

Die Auswertung der Horne und Östberg Fragebögen zur Erfassung der Chronotypen zeigte, dass die Verteilung der Chronotypen geschlechtsabhängig ist. Männer waren signifikant häufiger Abendtypen als Frauen (28,9% zu 20,8%, $p<0,001$), während es unter den Frauen signifikant mehr Morgentypen gab (20,3% zu 15,6%, $p<0,001$).

In allen untersuchten Schlafparametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Der Mittelwert der Schlafdauer aller Probanden betrug $6:43 \pm 1:23$ Stunden.

Wir verglichen die Schlafdauer, Schlaffeffizienz und Einschlaf latenz zwischen Wochenend-Nächten und Nächten von Arbeitstagen. Es zeigte sich kein Einfluss auf die gemessenen Werte. Berechnete man den „mid sleep“ so zeigte sich jedoch eine signifikante Verschiebung der Schlafperiode zu einer späteren Uhrzeit ($p<0,001$). Insgesamt lag der „mid sleep“ Wert für Morgentypen mit 04:08 Uhr vor dem von den untersuchten Abendtypen (04:59 Uhr, $p=0,006$).

Die Schlaffeffizienz zeigte eine Abhängigkeit vom Chronotyp. Morgentypen hatten insgesamt eine höhere mittlere Schlaffeffizienz (87,9%) als Abendtypen (84,3%) ($p=0,007$ für die Frühjahrs- und $p=0,039$ für die Winter-Messperiode).

Die Schlafdauer unserer Probanden war im Herbst signifikant länger als im Frühjahr ($6,9 \pm 0,13$ Stunden zu $6,6 \pm 0,1$ Stunden).

Ein Vergleich der Ergebnisse zu den bestimmten Schlafparametern zwischen Medizin- und MP/PP-Studenten ergab keine signifikanten Unterschiede. Wie bei den Medizinstudenten zeigten auch unter den MP/PP-Studenten die Morgentypen eine etwas höhere Schlaffeffizienz als die Abendtypen, hier erreichte der Unterschied aber knapp nicht das Signifikanzniveau ($p=0,051$).

In der Händigkeitstudie ergab sich eine durchschnittliche Schlafdauer von 7,9 Stunden unter den Linkshändern im Vergleich zu 7,3 Stunden bei den Rechtshändern, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,05$). Die Einschlaf latenz lag für Linkshänder bei 3,35 Minuten und für Rechtshänder bei 3,95 Minuten, es wurde keine Signifikanz erreicht ($p=0,513$). Die Schlaffeffizienz zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Links- (89,9%) und Rechtshändern (89,5%, $p=0,855$).

Das tägliche Aktivitätsmaximum (Acrophase) lag bei allen Probanden am frühen Nachmittag, es gab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,583$). Rechtshänder erreichten ihren Peak mit 15:24 Uhr kurz vor den Linkshändern mit 15:35 Uhr.

Keine der untersuchten Parameter zeigten statistische Unterschiede zwischen den an der linken und an der rechten Hand ermittelten Werten.

Alle untersuchten Säuglinge zeigten polyphasische Aktivitäts-Ruhe-Muster. Bei der Analyse der Schlafdauer zeigte sich, dass die mittlere Schlafdauer in der Nacht (20:00-08:00) signifikant länger war als die am Tage (08:00 bis 20:00). Dies zeigte sich bei den Säuglingen der R-Gruppe mit $9:39 \pm 0:41$ Stunden Nachtschlaf und $8:58 \pm 0:53$ Stunden täglicher Schlafdauer ($p < 0,001$). Bei den Säuglingen der NR-Gruppe betrug der Mittelwert der Dauer des Nachtschlafes $10:02 \pm 0:45$ Stunden und der Tagschlaf $9:22 \pm 0:54$ Stunden ($p < 0,001$). Alle Säuglinge zeigten während der Nacht längere und zahlenmäßig weniger Schlafperioden als am Tag.

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den ermittelten Schlafparametern. Säuglinge der R-Gruppe hatten eine etwas kürzere Schlafdauer in der Nacht und in 24 Stunden, jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus.

Die ermittelten Cotininwerte in der Muttermilch der rauchenden Mütter und im Urin der Kinder der R-Gruppe waren signifikant höher als die der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

Diskussion

Für alle drei Studien wurde als Methode die Aktographie gewählt, da wir die Probanden möglichst in einer natürlichen Umgebung und über längere Zeiträume beobachten wollten. Ein bedeutender Vorteil der Aktographie gegenüber der Polysomnographie (PSG) ist, dass unkompliziert Messungen über längere Zeit durchgeführt werden können und die Probanden dabei in ihrem natürlichen Schlafverhalten nicht beeinflusst werden. Anders als bei der PSG gibt es keinen „first night effect“. Die Probanden schlafen in ihrem gewohnten Umfeld und werden nicht durch Kabel oder Elektroden gestört. All dies erlaubt eine Beurteilung des Aktivitäts-Ruhe-Verhaltens unter weitgehend natürlichen Bedingungen.

Zur Bestimmung von Schlafparametern gilt die PSG nach wie vor als Goldstandard (Ancoli-Israel et al. 2003). Mehrere Studien haben belegt, dass bei gesunden Probanden die Aktographie bei der Bestimmung der Schlafdauer eine gute Korrelation mit der PSG aufweist (Ancoli-Israel et al. 2003, Morgenthaler et al. 2007). In diesen Studien wurde jedoch vermerkt, dass die Aktographie als Methode zur Bestimmung von Schlafeffizienz und Einschlaf latenz weniger akkurat erscheint. Kushida et al. (2001) fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede in der mittels Aktographie bzw. PSG ermittelten Schlafeffizienz. Alle diese Aussagen gelten nur, wenn zusätzlich zur aktographischen Messung ein Tagebuch zur Plausibilität der Daten geführt wird.

Die Probanden in den vorliegenden Studien trugen Aktometer, die mit „event markern“ ausgestattet waren, mit denen bestimmte Ereignisse markiert werden können. Weiterhin führten unsere Probanden standardisierte Tagebücher mit den Zubettgeh- und Aufstehzeiten. Dies vereinfachte die akkurate Kalkulation der untersuchten Parameter.

Bei jungen Erwachsenen wird eine durchschnittliche Schlafdauer von 7-8 Stunden für normal gehalten (Ferrara und Gennaro, 2001, Ohayon et al. 2004). Es gibt jedoch starke interindividuelle Schwankungen. Die mittlere Schlafdauer der Probanden unserer Studie zum Vergleich zwischen Geschlecht, Jahreszeit und Chronotypen lag bei $6:43 \pm 1:23$ Stunden. Dieser im Vergleich eher niedrige Wert stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Medeiros et al. (2001) überein, in welcher ebenfalls Medizinstudenten untersucht wurden. Eine ausreichende Schlafdauer ist wichtig für das Lernverhalten und Leistungsvermögen

(van Dongen et al. 2003, Orginska und Pokorski 2006). Medeiros et al. fanden in oben genannter Studie heraus, dass die Leistungen der Studenten sich mit der Abnahme der Schlafdauer und der Zunahme der Irregularität des Schlaf-Wach-Zyklus verschlechterten. Dies macht Studien zur Aktivitäts-Ruhe-Rhythmik und zum Schlafverhalten besonders wichtig in unserer leistungsorientierten Gesellschaft. So ist es wichtig festzustellen wodurch das Schlafverhalten beeinflusst wird.

Ein Großteil bisheriger Studien zeigt, dass es bei jungen Erwachsenen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Schlafverhalten gibt (Mongrain et al. 2005, Klei et al. 2005). Bisher wurden jedoch die meisten Untersuchungen mit sehr inhomogenen Probandengruppen durchgeführt. Unsere Probanden hatten alle etwa den gleichen Tagesablauf (Universitäts-Stundenplan) und studierten das Fach Humanmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die sozialen und die tageszeitlichen Umwelteinflüsse waren somit sehr ähnlich. Es ergaben sich keine Unterschiede in den untersuchten Schlafparametern zwischen weiblichen und männlichen Probanden womit wir die Aussage, dass das Schlafverhalten sich in dieser Altersgruppe nicht geschlechtsspezifisch unterscheidet unterstützen können.

Ein geschlechtsspezifischer Einfluss konnte hingegen in der Verteilung der Chronotypen nachgewiesen werden. Frauen gehörten signifikant häufiger zu den Morgentypen, während Männer signifikant häufiger zu den Abendtypen zählten. Dies belegen auch Ergebnisse großer Studien in anderen Ländern (z.B. Adan und Natale 2002, Italien und Spanien). Roenneberg et al. (2003) untersuchten Probanden aus Deutschland und Österreich mit dem „Munich-Chronotype-Questionnaire“ und fanden ebenfalls Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Mit dem MEQ wurde unserem Wissen nach in Deutschland vorher noch keine Studie dieses Umfanges durchgeführt.

Wie beeinflusst nun der Chronotyp das Schlafverhalten? Einige Studien zeigen keine Unterschiede in Schlafdauer, Schlafeffizienz und Einschlafzeit zwischen den verschiedenen Chronotypen (Mongrain et al. 2006). Ferrara und De Gennaro (2001) hingegen berichteten in ihrem Review von einer höheren Schlafeffizienz bei Morgentypen. Dies können wir mit den Ergebnissen unserer Untersuchung an Studenten unter Alltagsbedingungen unterstützen. Die inkonsistenten Ergebnisse der bisherigen Studien könnten auf den verschiedenen Studiendesigns beruhen. In unserer Untersuchung hatten die Studenten einen Universitätsstundenplan der eher in den Rhythmus eines Morgentypen passt. Dies mag zu den niedrigeren Schlafeffizienzwerten bei Abendtypen geführt haben, da diese ihren Rhythmus dem Zeitplan an der Universität anpassen mussten. Es ist zu beachten, dass unsere Daten mit Aktometern gesammelt wurden, welche in der Beurteilung der Schlafeffizienz etwas weniger verlässlich sind als die PSG. Die Durchführung von PSG-Studien zur Validierung dieser Aussagen wäre daher empfehlenswert.

Ergebnisse zum Einfluss der Jahreszeiten auf die Schlafdauer beim Menschen sind durch Studien im Labor mit festgelegten Hell-Dunkel-Perioden (Wehr et al. 1993) und durch Telefonumfragen (Wirz-Justice 1991) bekannt. Die Probanden schliefen im Winter bzw. bei kürzeren Hell-Perioden länger als im Sommer. Unter zeitlicher Isolation konnten Wirz-Justice et al. (1984) dieses Ergebnis reproduzieren. Wir bestätigen diese Erkenntnisse nun auch unter Alltagsbedingungen.

Zusammenfassend zeigt sich eine geschlechterspezifische Verteilung der Chronotypen, wobei Frauen häufiger Morgentypen sind als Männer und männliche Probanden häufiger zu den Abendtypen gehören als weibliche Probanden. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die untersuchten Schlafparameter zeigt sich jedoch nicht. Es ergibt sich ein Zusammenhang

zwischen Jahreszeit und Schlafdauer. Die Schlafdauer der Studenten ist im Herbst signifikant länger als im Frühjahr. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass der Chronotyp einen Einfluss auf die Schlafeffizienz hat. Morgentypen hatten signifikant höhere Schlafeffizienzwerte als Abendtypen.

Bezüglich des Einflusses der Händigkeit auf das Schlafverhalten gibt es bisher nur sehr wenige Studien. Propper et al. (2004) fanden bei der Schlafdauer keinen Unterschied zwischen Rechts- und Linkshändern, allerdings ergab ihre Studie, dass beidhändige Probanden eine kürzere Einschlafzeit als ausgeprägte Links- bzw. Rechtshänder zeigten. Außerdem hatten die Beidhänder eine bessere Schlafeffizienz. Eine Studie von Hicks et al. (1979) liefert Hinweise darauf, dass es Unterschiede in der Schlafdauer zwischen Links- und Rechtshändern geben könnte. Die Datenerfassung erfolgte mittels Fragebögen. Linkshänder gaben eine etwas längere Schlafdauer (im Mittel 7,3 Stunden) im Vergleich zu den befragten Rechtshändern (im Mittel 7,1 Stunden) an. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Aktographie ist gegenüber Fragebögen eine deutlich genauere Methode zur Erfassung der Schlafdauer. Bisher wurde unserem Wissen nach noch keine aktometrische Studie durchgeführt, die das Ziel hatte Unterschiede im Schlafverhalten von Rechts- und Linkshändern nachzuweisen. Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikant längere Schlafdauer der linkshändigen im Vergleich zu den rechtshändigen Probanden. Bezüglich der circadianen Rhythmik konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der Acrophase nachweisen.

Als möglicher Erklärungsversuch für das Vorliegen von Unterschieden in der Schlafdauer bei Links- und Rechtshändern kann diskutiert werden, dass Linkshänder in ihrer Aufmerksamkeit im alltäglichen Leben mehr beansprucht werden. Die meisten Gebrauchsgegenstände, wie z.B. Werkzeuge oder Musikinstrumente sind für Rechtshänder ausgelegt.

Ein anderer Ansatz ist eher neuropsychologisch zu diskutieren. Als zentraler Rhythmusgeber wird der SCN betrachtet, welcher für die circadiane Regulation des Schlafes eine große Rolle spielt. Der ventrolaterale Nucleus preopticus wird als der Promotor des Schlafes angesehen (Saper et al. 2005a). Beide Kerne sind paarig angelegt, das heißt in beiden Hemisphären vorhanden. Natale (2002) fand 4 Stunden vor und 2 Stunden nach dem Zubettgehen höhere Aktivitätslevel an der nicht-dominanten Hand. Er schlussfolgert hieraus, dass eine Lateralisierung der circadianen Schrittmacher bzw. der homeostatischen Kontrollzentren des Schlaf-Wach-Zyklus vorliegt. Solche strukturellen Unterschiede könnten auch einem unterschiedlichen Schlafverhalten von Links- und Rechtshändern zugrunde liegen. Hier sollten weitere Studien durchgeführt werden um diese Hypothese zu überprüfen.

Unsere Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in der Schlafdauer zwischen Links- und Rechtshändern, wobei die linkshändigen Probanden länger schliefen als die rechtshändigen

Es scheint naheliegend, dass die Schlafdauer junger Erwachsener abhängig vom Wochentag ist. Man vermutet eine längere Schlafdauer an Wochenend-Nächten. Dies wird mit dem Akkumulieren eines Schlafdefizites begründet (Roenneberg et al. 2003). Wir prüften alle untersuchten Schlafparameter, es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen

den Nächten am Wochenende und den Nächten in der Woche festgestellt werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass in den morgendlichen Vorlesungen für die Studenten keine Kontrolle der Anwesenheit erfolgte, so dass nicht auszuschließen ist, dass die Probanden an manchen Wochentagen ausschlieften während sie dafür vielleicht am Wochenende früher aufstanden. Analysiert man die einzelnen Aktogramme unserer Probanden, wird bei den meisten Studenten eine relativ konstante Schlafdauer erkennbar, die sich am Wochenende zu einer späteren Uhrzeit hin verschiebt. Es ergibt sich ein signifikant späterer „mid-sleep“ Wert am Wochenende. Diese Ergebnisse zur Phasenverschiebung an freien Tagen wurden bereits von Roenneberg et al. (2003) bestätigt.

In der Entwicklung der Aktivitäts-Ruhe-Rhythmik bei Säuglingen zeigen sich nach der Geburt zunächst meist polyphasische ultradiane (< 24 h) Muster. Dies gilt auch für die von uns untersuchten Säuglinge.

Die in unserer Studie untersuchten Säuglinge wiesen ähnlich wie bei Wulff und Siegmund (2000) bereits in den ersten Lebenswochen eine längere Nachtschlafdauer im Vergleich zu der Gesamtschlafdauer am Tag auf. Bei Frühgeborenen konnten solche Unterschiede in der ersten Lebenswoche bisher nicht gefunden werden (Korte et al. 2001). Aus der Entwicklung des Schlafrhythmus kann man wichtige Rückschlüsse auf die Reifung der Gehirnfunktionen ziehen (De Weerd und van den Bossche 2003).

Dass Nikotinkonsum in der Schwangerschaft schädigende Wirkungen auf die Frucht hat ist bewiesen. Dies zeigt sich z.B. in einem erniedrigten Geburtsgewicht (Voigt et al. 2006). Bezüglich des Einflusses auf das Schlaf-Wach-Verhalten ist bekannt, dass Nikotin an die Acetylcholinrezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) bindet. Dieser Kern nahe dem Hypothalamus wird als Zentrum des circadianen Rhythmus bezeichnet. Nikotinexposition führt zu Phasenverschiebungen im circadianen Rhythmus von Ratten (O'Hara et al. 1998). Davila et al. (1994) zeigten, dass transdermale Nikotinapplikation bei nichtrauchenden Probanden die Schlafdauer verkürzte. In einer EEG-Schlaf-Studie von 1988 fanden Scher et al. keinen Einfluss von pränataler Nikotinexposition auf die Schlafdauer von Säuglingen einen Tag nach der Geburt. Unsere Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass beim Menschen Nikotinkonsum in der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Schlafdauer des Kindes in den ersten Lebenswochen hat.

Der aus der Muttermilch und dem Säuglingsurin ermittelte Cotininwert lag für die R-Gruppe signifikant höher als für die NR-Gruppe. Es ist jedoch anzumerken, dass die Anzahl der während der Schwangerschaft täglich gerauchten Zigaretten unter den Müttern der R-Gruppe deutlich variierte. Des Weiteren ist zu vermerken, dass die Kinder mittels Sectio caesarea zur Welt kamen. Wir wählten dieses Kriterium aus, um die Untersuchungsbedingungen für alle Probanden möglichst ähnlich zu halten, da Mütter und Säuglinge nach Schnittgeburten meist längere Zeit im Krankenhaus verbringen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Nikotinkonsum in der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Schlafdauer des Kindes in den ersten Lebenswochen hat. Zur weiteren Erforschung dieses Sachverhaltes sollten Studien an vaginal geborenen Säuglingen und mit größerer Probandenzahl folgen.

Literatur

- Harvey AG. (2008). Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony and regulation. *Am J Psychiatry* 165(7):820-9.
- Martino TA, Tata N, Belsham DD, Chalmers J, Straume M, Lee P, Pribiag H, Khaper N, Liu PP, Dawood F, Backx PH, Ralph MR, Sole MJ. (2007). Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronisation. *Hypertension* 49(5):1104-13.
- Nolan PM, Parsons MJ. (2009). Clocks go forward: progress in the molecular genetic analysis of rhythmic behaviour. *Mamm Genome*. 20(2):67-70.
- Santhi N, Duffy JF, Horowitz TS, Czeisler CA. (2005). Scheduling of sleep/darkness affects the circadian phase of night shift workers. *Neurosci Lett*. 384(3):316-20.
- Siegmund R, Tittel M, Schiefenhövel W. (1998). Activity Monitoring of the Inhabitants in Tauwema, a Traditional Melanesian Village: Rest/Activity Behaviour of Trobriand Islanders (Papua New Guinea). *Biological Rhythm Research* 29(1):49-59.
- Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V. (2006). Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr*. 165(11):757-61.

Weitere Literaturangaben: Siehe Referenzlisten der Publikationen

Anteilserklärung:

Frau Hanna Lehnkering hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Hanna Lehnkering, Renate Siegmund,
Influence of Chronotype, Season and Sex of Subject on Sleep Behavior of Young Adults.
(2007) Chronobiology International 24(5):875-88.

80 Prozent

Die Eigenleistung von Frau H. Lehnkering bestand in der Umsetzung des Themas. Sie war maßgeblich an der Planung und Ausführung der Studie beteiligt. Sie rekrutierte und betreute die Probanden während der gesamten Versuchszeiträume. Des Weiteren sammelte sie die Daten und wertete diese eigenständig aus. Hierbei erhielt sie Unterstützung von der studentischen Hilfskraft Frau S. Toll, die von Frau H. Lehnkering in die Auswertungsverfahren eingearbeitet wurde. Die statistische Bearbeitung wurde von Frau Dr. B. Wegner (Institut für Medizinische Biometrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin) in Zusammenarbeit mit Frau H. Lehnkering durchgeführt. Frau H. Lehnkering war für die Literaturrecherche und das Erstellen des Manuskriptes zuständig. Das Thema wurde von Frau PD Dr. R. Siegmund vergeben. Sie betreute die Arbeit und hat an der Veröffentlichung mitgewirkt.

Publikation 2:

Hanna Lehnkering *, Andreas Strauss *, Brigitte Wegner, Renate Siegmund,
Actigraphic Investigations on the Activity-Rest Behavior of Right- and Left-Handed
Students. (2006) Chronobiology International 23(3):593-605.

***shared first Author**

50 Prozent

Die Daten wurden im Rahmen seiner Promotion von Herrn Dr. A. Strauss gesammelt, analysiert und ausgewertet. Der Beitrag von Frau H. Lehnkering an dieser Publikation bestand in der Erweiterung und Aktualisierung des Datenmaterials sowie in der Verfassung eines für die Veröffentlichung geeigneten englischsprachigen Manuskriptes. Hierzu musste nochmals umfassend Literatur zusammengetragen werden. Die statistische Aufarbeitung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. B. Wegner. Frau PD Dr. R. Siegmund vergab das Thema, betreute die Arbeit und hat an der Überarbeitung des Textes mitgewirkt.

Publikation 3:

Hanna Lehnkering, Janou Korte, Renate Siegmund,
Activity-Rest Rhythm of term born Neonates exposed to Nicotine during Pregnancy.
(2009) Biological Rhythm Research 40(2):145-51.

50 Prozent

Die Rekrutierung der Probanden und das Sammeln der Daten wurde von Frau Dr. J. Korte im Rahmen ihrer Promotion übernommen. Frau H. Lehnkering trug einen großen Anteil an der Literaturrecherche. Sie war für die Ausarbeitung des englischsprachigen Manuskriptes verantwortlich. Frau H. Lehnkering führte die abschließenden statistischen Auswertungen in Zusammenarbeit mit Frau Dr. B. Wegner durch. Frau PD Dr. R. Siegmund vergab das Thema. Sie betreute die Arbeit und hat an der Überarbeitung des Manuskriptes mitgewirkt.

Hanna Lehnkering
Promovendin

PD Dr. Renate Siegmund
betreuende Hochschullehrerin

Ausgewählte Publikationen:

1. Lehnkering H, Siegmund R. (2007). Influence of Chronotype, Season and Sex of Subject on Sleep Behavior of Young Adults. *Chronobiology Int* 24(5):875-88.
Impact Factor: 3,771 (Journal Citation Report 2008)
2. Lehnkering H, Strauss A, Wegner B, Siegmund R. (2006). Actigraphic investigations on the activity-rest behavior of right- and left-handed students. *Chronobiol Int* 23(3):593-605.
Impact Factor: 3,771 (Journal Citation Report 2008)
3. Lehnkering H, Korte J, Siegmund R. (2009). Activity-Rest Rhythm of term born Neonates exposed to Nicotine during Pregnancy. *Biological Rhythm Research* 40(2):145-51.
Impact Factor: 0,517 (Journal Citation Report 2008)

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Kongressteilnahmen / Abstracts

- Lehnkering H (2006). Vortrag: "Development of Rhythmicity in Children – Actigraphic Studies". Conference „Preterm Children and their Development“; November 2006; Oulu, Finland
- Siegmund R, Komp J, Lehnkering H, Lüder S. (2006). Posterbeitrag: Development of Rhythmicity in Children – Actigraphic Studies. Book of Abstracts: 72-73. 5ta. Conferencia de Neurologia; März 23.-25., 2006; Santiago de Cuba, Cuba
- Lehnkering H, Siegmund R. (2005). Posterbeitrag: Does Handedness affect Sleeping Behavior? An Actigraphic Study. Sleep Medicine 6(2): S199; World Association of Sleep Medicine (WASM) First Congress; Oktober 15-18, 2005; Berlin, Deutschland
- Lehnkering H, Siegmund R. (2005). Posterbeitrag: Actigraphic Recordings of Chronotypes and Sleep Behavior in Students. Book of Abstracts: 66-67. Gesellschaft für Anthropologie e.V. 6. Kongress „Facetten der modernen Anthropologie“; September 13-16, 2005; München, Deutschland
- Lehnkering H, Siegmund R. (2005). Vortrag: Actigraphy of Sleep Behavior: Interactions between Gender, Season and Chronotype. Book of Abstracts: 103-104; 1st International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine; Juni 01-05, 2005; Antalya, Türkei
- Lüder S, Lehnkering H, Hesse V, Siegmund R. (2005). Posterbeitrag: Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus eines Säuglings - Kontinuierliche aktographische Messung in den ersten 100 Lebenstagen. Pädiatrie Hautnah S1:38; 54. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde; Mai 2005, Celle, Deutschland
- Lüder S, Hesse V, Lehnkering H, Siegmund R. (2004). Posterbeitrag: Development of activity-rest rhythm in children between 1st and 15th year of life detected with actigraphy. Monatsschrift Kinderheilkunde 152(1); 15th European Students Conference; Oktober 19-22, 2004; Berlin, Deutschland
- Lehnkering H, Siegmund R. (2004). Posterbeitrag: Chronotypes and Actigraphic Recording of Activity-Rest Rhythm in Students. Abstract-CD; Journal of Sleep Research 13(1); 17th Congress of the European Sleep Research Society; Oktober 5-9, 2004; Prag, Tschechische Republik
- Lüder S, Hesse V, Lehnkering H, Siegmund R. (2004). Posterbeitrag: Changes in activity-rest rhythm in children between 1st and 15th year of life detected with actigraphy. Abstract-CD; J Sleep Res 13(1): Abstract 456; 17th Congress of the European Sleep Research Society; Oktober 5-9, 2004; Prag, Tschechische Republik

Lehnkering H, Toll S, Siegmund R. (2003). Vortrag: Chronotypes (Morningness/Eveningness) and Activity-Rest Rhythm in Students. Book of Abstracts:193; 14th European Students Conference; November 05-07, 2003; Berlin, Deutschland

Journal Beiträge

Fietze I, Strauch J, Holzhausen M, Glos M, Theobald C, Lehnkering H, Penzel T. (2009). Sleep Quality in Professional Ballet Dancers. *Chronobiol Int* 26(6):1249-62.

Lehnkering H, Korte J, Siegmund R. (2009). Activity-Rest Rhythm of term born Neonates exposed to Nicotine during Pregnancy. *Biological Rhythm Research* 40(2):145-51.

Lehnkering H, Siegmund R. (2007). Influence of Chronotype, Season and Sex of Subject on Sleep Behavior of Young Adults. *Chronobiol Int* 24(5):875-88.

Lehnkering H, Strauss A, Wegner B, Siegmund R. (2006). Actigraphic investigations on the activity-rest behavior of right- and left-handed students. *Chronobiol Int* 23(3):593-605.

Natale V., Lehnkering H., Siegmund R. (submitted to *Physiology and Behavior*, April 2009, under revision). Handedness and circadian motor asymmetries in humans.

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Hanna Sophie Lehnkering, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Aktivitäts-Ruhe-Rhythmus und Schlafverhalten beim Menschen – Aktographische Untersuchungen“** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 18.08.2009

Hanna Lehnkering

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Renate Siegmund für eine ausgezeichnete Betreuung und dafür, dass sie immer an mich geglaubt hat und mir ein gutes wissenschaftliches Arbeiten ermöglichte.

Frau Dr. Brigitte Wegner danke ich für ihre kontinuierliche Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Aufbereitung der Daten.

Frau Dr. Janou Korte und Herrn Dr. Andreas Strauss möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken.

Frau Dr. Katharina Wulff (University of Oxford) gilt mein Dank besonders dafür, dass sie immer wieder beratend beiseite stand wenn Fragen zur Aktometrie auftauchten.

Mein Dank gilt weiterhin allen Probanden und Probandinnen die diese Studien möglich gemacht haben.

Ganz besonders möchte ich auch meiner Familie und Hans Rebel danken, die mich immer wieder ermutigten nicht aufzugeben.