

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur während
simulierter Schwerelosigkeit durch Bettruhe

Circadian rhythm of core body temperature during simulated
microgravity due to bedrest

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Mendt

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	1
1 Einführung	3
1.1 Circadianer Rhythmus	3
1.2 Eingeschränkte körperliche Aktivität.....	4
1.3 Körperkerntemperatur	5
1.4 Fragestellungen.....	6
2 Methodik.....	7
2.1 Simulierte Schwerelosigkeit durch Bettruhe	7
2.1.1 BBR2-2 und Cocktail (HDBR-Studien).....	7
2.2 Erfassung von Körpertemperaturen	8
2.3 Auswertung.....	9
2.3.1 Cosinor Analyse	10
2.3.2 Statistik	10
3 Ergebnisse	13
3.1 Experiment I: Methodenvergleich	13
3.2 Experiment II: Auswirkung von Widerstandstraining	15
3.3 Experiment III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe	16
4 Diskussion.....	18
4.1 Experiment I: Methodenvergleich	18
4.2 Experiment II: Auswirkung von Widerstandstraining	20
4.3 Experiment III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe	21
4.4 Stärken und Schwächen der Studien	24
4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung.....	25
5 Schlussfolgerungen.....	26

Literaturverzeichnis.....	27
Eidesstattliche Versicherung	36
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	37
Druckexemplare der Publikationen.....	40
Publikation I: Methodenvergleich.....	40
Publikation II: Auswirkung von Widerstandstraining.....	52
Publikation III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe	59
Lebenslauf	69
Komplette Publikationsliste.....	70
Danksagung.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell zur Beschreibung des Temperaturrehythmus	10
Abbildung 2: Acrophase verschiedener Körpertemperaturen	14
Abbildung 3: Entgegengesetzte Phasenverschiebung	15
Abbildung 4: Phasenverzögerung während Bettruhe	16

Abkürzungsverzeichnis

BBR2-2	Bettruhe-Studie " <i>2nd Berlin BedRest Study</i> "
Cocktail	Bettruhe-Studie " <i>Effects of a nutritional cocktail consisting of anti-oxidant and anti-inflammatory supplements to prevent the deconditioning induced by 60 days of antiorthostatic bed rest</i> "
HDBR	<i>head-down tilt bedrest</i> (Bettruhe in -6 Grad Kopftieflage liegend)
HT_{fhd/ste}	Hauttemperatur an Stirn (<i>forehead</i> , fhd) bzw. Sternum (ste)
KKT	Körperkerntemperatur
T_{rec}	Rektaltemperatur
TW_{fhd/ste}	Körpertemperatur mittels Temperatur-Wärmefluss-Sensor an Stirn (<i>forehead</i> , fhd) bzw. Sternum (ste)

Zusammenfassung

Desynchronisation zwischen dem circadianen Rhythmus (Innenzeit) und dem 24-Stunden-Tag (Außenzeit) wird mit Einbußen der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit, sowie mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht. Daher ist es wichtig, nicht nur die Faktoren zu ermitteln, die eine solche Fehlstellung verursachen, sondern auch diejenigen, die eine optimale Anpassung fördern. So gibt es Hinweise darauf, dass körperliche Aktivitäten den circadianen Rhythmus beeinflussen. Dagegen liegen kaum Daten über den Einfluss eingeschränkter körperlicher Aktivität auf den circadianen Rhythmus vor. Im Rahmen von zwei 60-tägigen Bettruhe-Studien ohne und mit zusätzlichem körperlichen Training wurde die tagesrhythmische Veränderung der Körperkerntemperatur junger, gesunder Männer untersucht. Außerdem wurden die Temperaturprofile verschiedener Messmethoden und verschiedener anatomischer Messorte miteinander verglichen, wobei die Rektaltemperatur für diese Messreihen als der Goldstandard angesehen wurde. Die Untersuchungen ergaben, dass die Erfassung der Körperkerntemperatur an der Stirn zuverlässiger war als am Sternum. Ferner zeigte sich, dass nur der Temperatur-Wärmefluss-Sensor an der Stirn keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der tagesrhythmischen Veränderung der Rektaltemperatur aufwies. Bei dem Vergleich von Probanden, die ein regelmäßiges Widerstands- bzw. Krafttraining während der Bettruhe durchführten, mit denen, die keine Trainingsintervention erhielten, konnte eine entgegengesetzte Phasenverschiebung der Rektaltemperatur festgestellt werden (signifikante Interaktion). Bei der Bettruhegruppe ohne Training wurde eine Phasenverzögerung beobachtet, das heißt, der Temperaturverlauf im Tagesgang verschiebt sich auf einen späteren Zeitpunkt. Genau dies konnte durch die Verwendung des Temperatur-Wärmefluss-Sensors an der Stirn in einer weiteren Bettruhe-Studie bestätigt werden. In Anbetracht der Bedeutung des circadianen Rhythmus für die Gesundheit und das Wohlbefinden, untermauern diese Ergebnisse den Bedarf zum Monitoring des circadianen Rhythmus unter Bedingungen, in denen z.B. körperliche Aktivitäten nur eingeschränkt möglich sind. Die nicht-invasive Erfassung der Körperkerntemperatur an der Stirn mithilfe des Wärmefluss-Sensors scheint für eine solche Anwendung zukünftig vielversprechend zu sein.

Abstract

Desynchronization between the circadian rhythm (internal time) and the 24h-day (external time) is associated with impaired cognitive and physical performance, and an increased risk of cancer. Therefore, it is relevant to identify not only the agents that cause such misalignment, but also those that promote optimal adjustment. There is some evidence that physical activity influences the circadian rhythm. In contrast, data on the impact of restricted physical activity on circadian rhythms are scarce. As part of two 60-day bedrest studies without and with added physical training, the diurnal changes in core body temperature of young healthy men were investigated. In addition, the temperature profiles of different measurement devices and different anatomical measurement sites were compared, with rectal temperature being the gold standard. Experiments showed that measurement of core body temperature was more reliable at the forehead than at the sternum. Furthermore, it was shown that only the temperature-heatflux-sensor at the forehead did not present significant differences when compared with the diurnal variation of rectal temperature. When comparing subjects who received regular resistance exercise during bed rest with those who received no training intervention, an opposite phase shift in rectal temperature was observed (significant interaction). In the bed rest group without training, a phase delay was observed, i.e., the temperature course shifts to a later time. This was also confirmed by using the temperature-heatflux-sensor on the forehead in an additional bed rest study. Given the vital role of circadian rhythm for human health and well-being, the findings underpin the need to monitor circadian rhythm in settings where, for example, physical activities are limited. Non-invasive recording of core body temperature at the forehead using the heat-flux sensor seems promising for such an application in the future.

1 Einführung

1.1 Circadianer Rhythmus

Der circadiane Rhythmus ist ein endogenes Zeitsystem [1], welches die täglich wiederkehrenden Umweltänderungen (z.B. Wechsel von Dunkelheit und Licht) antizipiert und den Körper darauf einstellt. Das Zeitsystem steuert verschiedene biochemische, metabolische und physiologische Prozesse, sodass diese tagesrhythmischen Veränderungen verschiedenen Minima und Maxima zu bestimmten Tageszeiten aufweisen und dennoch zeitlich aufeinander abgestimmt sind [2]. So steigt z.B. bei den meisten Erwachsenen die Konzentration des Stresshormons Cortisol in der Aufwachphase am Morgen schnell an [3], was die physische und psychische Leistungsfähigkeit steigert. Im Verlauf des Tages, insbesondere am Abend und in den ersten Nachtstunden, nimmt die Cortisol-Konzentration wieder ab. Im Gegensatz dazu beginnt die Körperkerntemperatur (KKT) schon vor dem Aufwachen anzusteigen, um den Körper und die Stoffwechselprozesse auf „Betriebstemperatur“ zu bringen. Erst nach Erreichen des Maximums am Abend fällt die KKT wieder ab, was wiederum den Einschlafprozess fördert [4].

Ein integraler Bestandteil des endogenen Zeitsystems sind „innere Uhren“, die unter anderem in Muskeln, Fettgewebe, Herz, Leber und dem Gehirn nachgewiesen wurden [5]. Eine besondere Rolle nimmt die „innere Uhr“ im *Nucleus suprachiasmaticus* (SCN) ein, ein Kerngebiet im anterioren Hypothalamus [6]. Ohne SCN beispielsweise, verschwinden die tagesrhythmischen Veränderungen der KKT, der Bewegungsaktivität und des Schlafes [7,8]. Darüber hinaus vermittelt der SCN äußere Zeitinformation über neurale und humorale Signalwege oder Änderungen der Körpertemperatur an die peripheren „inneren Uhren“ weiter und trägt somit maßgeblich zu einer Synchronisierung der „inneren Uhren“ untereinander und gegenüber der Außenzeit bei [1].

Ohne den Einfluss von zeitlichen Änderungen der Umwelt bleiben die Körperrhythmen bestehen, würden aber vom 24-Stunden-Rhythmus abweichen [9,10]. Um also mit dem 24-Stunden-Tag im Einklang zu bleiben, muss der circadiane Rhythmus täglich neu gestellt werden. Dies erfolgt mit Hilfe zeitvermittelnder Reize/Rhythmen (*Zeitgeber*) aus der Umwelt [11]. Licht gilt als der stärkste *Zeitgeber* und der wichtigste Regulator des

circadianen Rhythmus [12]. Auf der anderen Seite belegt eine wachsende Zahl von chronobiologischen Forschungsergebnissen, dass auch nicht-optische Stimuli wie soziale Interaktionen [13], Essenszeiten [14] und körperliche Aktivitäten [15] eine Zeitgeberfunktion einnehmen können. Folglich bestimmt das Zusammenwirken der verschiedenen über den Tag zur Verfügung stehenden Zeitinformationen, wie gut der circadiane Rhythmus auf den 24-Stunden-Tag eingestellt wird.

Die Synchronisierung der Innenzeit (circadianen Rhythmus) mit der Außenzeit (24-Stunden-Tag) wird besonders in industrialisierten und technologischen fortschrittlichen Gesellschaften immer wieder gestört, zum Beispiel durch Schichtarbeit [16], Flugreisen über mehrere Zeitzonen hinweg [17], „Lichtverschmutzung“ [18], die halbjährliche Zeitumstellung auf Winter- oder Sommerzeit [19] oder unterschiedliche Schlafenszeiten am Arbeitstag gegenüber einem freien Wochenende [20]. In der Folge kann es zu einer unmittelbaren oder sogar langfristigen Beeinträchtigung von Gesundheit und Wohlbefinden kommen. Neben kurzfristigen Symptomen wie Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit [21,22] wird eine circadiane Desynchronisation u.a. mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen [23], Übergewicht [24], erhöhtem Krebsrisiko [25], neurodegenerativen Erkrankungen [26] und Depressionen [27] in Verbindung gebracht.

1.2 Eingeschränkte körperliche Aktivität

Mangelnde Bewegung gilt als Hauptursache für eine Reihe von chronische Krankheiten, z.B. Krebserkrankungen, Typ-2-Diabetes und Übergewicht [28,29]. Erkrankungen, die auch mit einer circadianen Desynchronisation einhergehen können. Zu den Auswirkungen physischer Inaktivität auf den circadianen Rhythmus selbst sind bislang nur wenige Studien erfolgt [30,31]. Dies ist erstaunlich, denn eine eingeschränkte körperliche Aktivität bedingt durch Bettruhe spielt gerade in klinischen Einrichtungen alltäglich eine besondere Rolle. So ist aus ärztlicher Sicht Bettruhe nach bestimmten medizinischen Eingriffen unumgänglich [32]. Darüber hinaus werden auf Intensivstationen Patienten zuweilen wochenlang im Bett behandelt/versorgt [33]. Frühere Studien an Patienten auf Intensivstationen haben bereits Hinweise darauf gegeben, dass der circadianen Rhythmus bei diesem Untersuchungskollektiv beeinträchtigt ist [34,35]. Als Ursache werden bislang Faktoren wie Medikamentengabe,

der tägliche Klinikablauf, betriebsbedingte Geräuschpegel, eine unterschiedliche Lichtexposition im Krankenzimmer und/oder veränderte Ernährungsmaßnahmen betrachtet [36]. Unklar ist, inwieweit die strenge Bettruhe zu einer Änderung des circadianen Rhythmus beigetragen hat.

1.3 Körperkerntemperatur

Thermophysiologisch gesehen umfasst der Körperkern das Gehirn und die Organe im Abdomen und Thorax, deren Gewebetemperaturen unabhängig von der Umgebungstemperatur des Körpers relativ konstant bleiben [37]. Heute stehen verschiedene Methoden der Temperaturmessung zur Verfügung z.B. mit Hilfe temperaturempfindlicher Sensoren im Herzkatheter (Bluttemperatur), Temperatursonden im Ösophagus oder durch orale Aufnahme einer telemetrisch arbeitenden Temperaturpille im Gastro-Intestinal-Trakt [38]. Die Beurteilung einer Messung als KKT sollte daher unter Berücksichtigung der jeweiligen Möglichkeiten und Ziele einer Messung erfolgen [38]. So wird z.B. bei Patienten in Narkose häufig einer Messung der KKT im Ösophagus oder Nasopharynx Vorzug gegeben [39]. In chronobiologischen Studien hingegen, die als Marker für den circadianen Rhythmus auf die KKT zurückgreifen, hat sich die Rektaltemperatur etabliert [9,40,41]. Die Compliance ist bei wachen Patienten oder Versuchspersonen aus nachvollziehbaren Gründen erschwert. Carl Wunderlich, ein Wegbereiter der klinischen Thermometrie [42], räumte damals schon ein, dass eine Rektalmessung, wenn auch „unstreitig widerwärtig“¹, sie gegenüber der oralen oder axillaren Messung schnellere und zuverlässiger Werte liefere und sie vorzuziehen sei, „sobald Seitens des Kranken kein Widerstand ihr entgegengesetzt wird“¹. Die Durchführbarkeit einer rektalen Thermometrie, insbesondere bei Messungen über eine Zeitdauer von mehreren Stunden oder Tagen, ist nicht nur eine Frage der Hygiene, sondern auch der Compliance und Behaglichkeit. Ein nicht-invasives Verfahren zur Erfassung der KKT sollte daher nicht nur in der Lage sein, die KKT kontinuierlich, präzise und valide zu erfassen, sondern auch möglichst wenig das Allgemeinbefinden und die Bewegungsfreiheit der zu messenden Person beeinträchtigen.

¹ Wunderlich, CA. Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten.
2.Auflage. Leipzig: Otto Wigand; 1870, Seite 79

1.4 Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Erfassung des circadianen Rhythmus der KKT und dem Einfluss von physischer Aktivität auf diesen. Im Rahmen von zwei mehrwöchigen Bettruhe-Studien mit gesunden, jungen Männern wurde den Fragen nachgegangen, ob i) nicht-invasive Aufzeichnungen der KKT als Ersatz für den rektal erfassten KKT-Rhythmus dienen können und ii) ob körperliche Aktivität bzw. iii) eingeschränkte körperliche Aktivität den Rhythmus der KKT beeinflusst.

Aus den Fragestellung wurden folgende Hypothesen abgeleitet und geprüft:

- Temperaturprofile am Sternum spiegeln die tageszeitliche Veränderung der Rektaltemperatur besser wider als Temperaturprofile an der Stirn.
- Ein Temperatur-Wärmefluss-Sensor spiegelt die tageszeitliche Veränderung der Rektaltemperatur besser wider als ein Hautoberflächentemperatur-Sensor.
- Körperliche Aktivität in Form eines mehrwöchigem Kraft- bzw. Widerstandstraining bewirkt eine Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus der KKT.
- Körperliche Inaktivität in Form von strenger Bettruhe verbunden mit kontinuierlicher, kopf-tiefliegender Körperhaltung führt zu einer Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus der KKT.

2 Methodik

2.1 Simulierte Schwerelosigkeit durch Bettruhe

Die bemannte Raumfahrt begann vor mehr als 50 Jahren mit dem Raumflug von Juri Gagarin. Seit einem ebenso langen Zeitraum wird Bettruhe (*bedrest*) als terrestrisches Simulationsmodell genutzt, um die physiologischen Anpassungen an die Schwerelosigkeit (*microgravity*) zu studieren [31]. Die Immobilisation durch Bettruhe soll die herabgesetzte Belastung für das Herz-Kreislauf-, Muskel- und Skelettsystem in realer Schwerelosigkeit in Annäherung nachahmen [43]. Etabliert hat sich dabei die -6 Grad kopf-tiefliegende Körperhaltung (*head-down-tilt bedrest*, HDBR). Sie hat sich bewährt um zusätzlich die auftretenden Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse in Richtung Oberkörper/Kopf unter Schwerelosigkeit zu simulieren [43]. Zu diesem Zweck verbringen gesunde Probanden mehrere Tage hintereinander ununterbrochen im Bett (24 Stunden pro Tag). Zudem müssen sie ihre körperlichen Aktivitäten nicht nur auf ein Minimum beschränken, sondern diese auch stets in liegender Position ausführen. Essen, Trinken, körperliche Hygiene sowie die Urin- und Stuhlabgabe erfolgen ebenfalls in dieser Position. Derartige terrestrische Simulationsstudien an gesunden Erwachsenen laufen zudem kontrolliert und standardisiert ab [44]. Gleichzeitig ermöglichen diese Bettruhe-Studien, Maßnahmen gegen die physiologischen Folgen der körperlichen Minderbelastung zu testen, sogenannte *countermeasures* wie z.B. spezielle Widerstands- bzw. Krafttrainingsgeräte und -methoden [45].

2.1.1 BBR2-2 und Cocktail (HDBR-Studien)

Die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente fanden im Rahmen von zwei HDBR-Studien statt, die vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR) und der Europäischen Weltraumorganisation (ESA) gefördert wurden. In den Jahren 2007 und 2008 führte das Zentrum für Muskel- und Knochenforschung der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin, Deutschland, die "2nd Berlin BedRest Study" (BBR2-2) durch [46]. Im Jahr 2017 wurde die BBR2-2-Studie durch die Studie "Effects of a nutritional cocktail consisting of anti-oxidant and anti-inflammatory supplements to prevent the deconditioning induced by 60 days of antiorthostatic bed rest" (Cocktail) in Toulouse (Frankreich) ergänzt. Diese Studie fand

unter Leitung des *French Institute for Space Medicine and Physiology* (MEDES) statt [47]. Das übergeordnete Ziel beider Studien war es, die Auswirkung von 60-tägiger HDBR ohne und mit Präventionsmaßnahmen zur potentiellen Minderung von bettruhebedingtem Muskel- und Knochenverlust zu untersuchen. An beiden Studien nahmen medizinisch und psychologisch gesunde junge Männer im Alter zwischen 20 und 45 Jahren teil (BBR2-2: $n = 24$, Cocktail: $n = 20$) [46,47]. Beide Studienprotokolle wurden von den lokalen Ethikkommissionen geprüft und zugelassen (Cocktail: CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I in Toulouse, BBR2-2: Charité – Universitätsmedizin Berlin). Die Cocktail-Studie ist zudem als klinische Studie bei ClinicalTrials.gov unter NCT03594799 registriert.

Die Interventionsmaßnahmen der BBR2-2-Studie bestand aus einem Widerstandstraining für die unteren Extremitäten, das montags, mittwochs und freitags zwischen 10 und 13 Uhr durchgeführt wurde [46]. Fünfzehn der 24 Probanden durchliefen eine der beiden Interventionen (RE: HDBR plus Widerstandstraining, $n = 8$; RVE: HDBR plus Widerstandstraining kombiniert mit Ganzkörpervibrationen über die Fußplatte, $n = 7$). Neun Probanden der BBR2-2-Studie dienten als Kontrollgruppe und waren nur HDBR ausgesetzt (CTR, $n = 9$). Bei der Cocktail-Studie hingegen, bestand das Gegenmaßnahmenprotokoll aus der täglichen Einnahme eines Nährstoffcocktails mit antioxidativer und entzündungshemmender Wirkung in Form von sechs Tabletten pro Tag (zwei pro Mahlzeit) [47]. Alle Probanden der Cocktail-Studie absolvierten 60 Tage HDBR, wobei die Hälfte der Probanden zusätzlich den Nährstoffcocktail erhielten (TREAT, $n = 10$; CTRL, $n = 10$).

2.2 Erfassung von Körpertemperaturen

In beiden HDBR-Studien wurde im Laufe der 60-tägigen Bettruhe der Verlauf der Körpertemperaturen mehrmals erfasst, jeweils kontinuierlich und für 36 Stunden mit einem mobilen Messsystem (HealthLab System, Koralewski Industrie Elektronik, Hambühren, Deutschland). In der BBR2-2-Studie starteten die Aufzeichnung am Abend der Betruhetage 6, 20, 34 und 48. Trainingseinheiten fanden während der Temperaturaufzeichnungen nicht statt. In der Cocktail-Studie wurde mit den Temperaturmessungen am Abend der Betruhetage 18 und 51 begonnen.

Als Referenz für die KKT diene die Rektaltemperatur (T_{rec}). Zu diesem Zweck wurde in der BBR2-2-Studie ein flexibler 4 mm NTC-Thermosensor 5 cm tief in das Rektum der Probanden eingeführt.

Die Anforderungen an eine nicht-invasive Methode zur Erfassung der KKT sind hoch. Diese sollte u.a. nicht nur einfach zu handhaben sein und eine relativ kurze Reaktionszeit auf Temperaturänderungen haben, sondern sollte auch eine kontinuierliche und präzise Messungen der KKT unabhängig von den Umgebungsbedingungen ermöglichen. Ein Temperatur-Wärmefluss-Sensor, der auf der Hautoberfläche positioniert wird (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland), erfüllt nach verschiedenen Studien diese Anforderungen [48–52]. Der Temperatur-Wärmefluss-Sensor besteht aus zwei übereinander gelagerten Temperatursensoren, die durch einen thermischen Isolator voneinander getrennt sind. Unter Berücksichtigung der Sensortemperaturen und des Wärmeflusses (Doppelsensor-Technologie), der vom Körperkern in Richtung Hautoberfläche und durch den Sensor aufsteigt, schätzt dieser spezielle Sensor die KKT ab [53]. In der BBR2-2-Studie wurden die KKT über einen direkt auf der Haut und mit Kleberingen befestigten Temperatur-Wärmefluss-Sensor an der Stirn (TW_{fhd}), oberhalb der rechten Augenbraue, und am Sternum (TW_{ste}) erfasst. Die zuletzt genannte Stelle war in der Regel durch Körperkleidung bedeckt. In der Cocktail-Studie wurde die Körpertemperatur einzig über den Temperatur-Wärmefluss-Sensor an der Stirn erhoben.

In der BBR2-2-Studie wurden parallel zu den Messungen der T_{rec} , TW_{fhd} und TW_{ste} auch Hautoberflächentemperaturen an Stirn (HT_{fhd}) und Sternum (HT_{ste}) erhoben. Entsprechende Temperaturfühler (ThermoTrace, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) wurden auf der Hautoberfläche und in unmittelbarer Nähe der Temperatur-Wärmefluss-Sensoren positioniert.

2.3 Auswertung

Die Aufbereitung und Analyse der Temperaturdaten erfolgte mit R (*The R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria), einer Open-Source-Software und Programmiersprache, die für die statistische Datenanalyse und die Erstellung von Grafiken entwickelt wurde.

2.3.1 Cosinor Analyse

Für jedes Temperaturprofil wurde der Tagesrhythmus durch Anpassung trigonometrischer Funktionen (*cosinor model*) mit einer Periode von 24 Stunden beschrieben [54]. Anhand dieser Methode können die Temperaturprofile über die Kurvenparameter Mesor, Amplitude und Acrophase auf standardisierte Weise quantifiziert werden (Abbildung 1). Der Mesor beschreibt den Mittelwert der Kurve und die Amplitude beschreibt die maximale Auslenkung der Kurve vom Mesor. Der Zeitpunkt des maximalen Wertes, der von der Kurve angenommen wird, wird als Acrophase bezeichnet. Zeitliche Angaben sind im Dezimalformat angegeben (z.B. 16.9 h entspricht 16 Stunden und 54 Minuten), sofern nicht anders vermerkt.

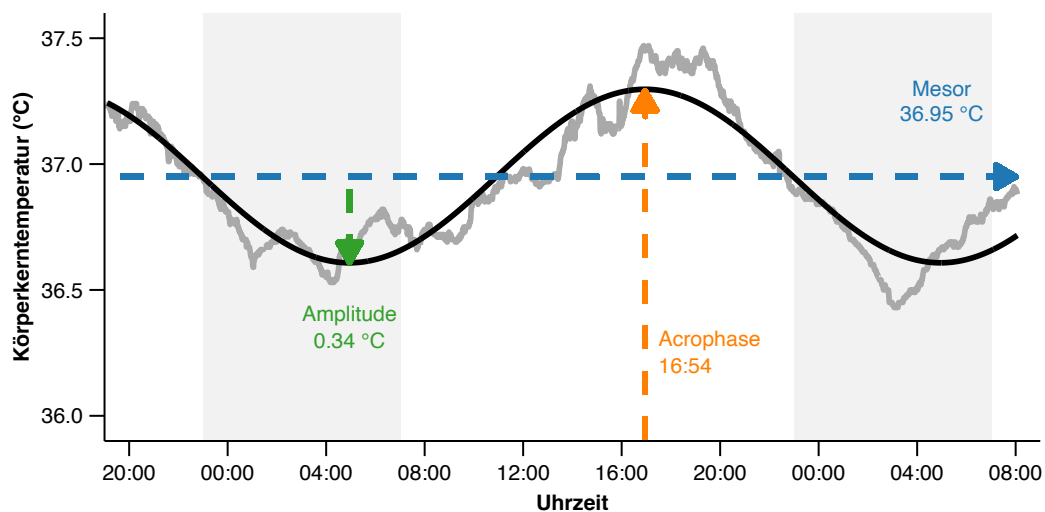


Abbildung 1: Modell zur Beschreibung des Temperaturrehythmus. Beschreibung der tageszeitlichen Veränderung der Rektaltemperatur (grau) anhand einer trigonometrischen Funktion (schwarz) und der daraus abgeleiteten Kurvenparameter Mesor, Amplitude und Acrophase. Schlafenszeit von 23:00 bis 7:00 Uhr (grau schattiert).

(eigene Darstellung)

2.3.2 Statistik

Aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen in den drei Bettruhe-Experimenten, die der Dissertation zugrunde liegen, werden im Folgenden Informationen zu den verwendeten Datensätzen und den angewandten statistischen Methoden für jedes Experiment kurz zusammengefasst. Weitere Informationen sind den entsprechenden Publikationen

beschrieben [55–57]. Unabhängig davon wurde für alle statistischen Tests das Signifikanzniveau auf $\alpha = .05$ (zweiseitig) festgelegt, d.h. wenn der Wert von $p < \alpha$ ist, wird der Unterschied statistisch als signifikant angesehen. Die Daten werden als arithmetischer Mittelwert und Standardfehler ($M \pm SEM$) angegeben, sofern nicht anders ausgewiesen.

2.3.2.1 Experiment I: Methodenvergleich

Invasiv (T_{rec}) und nicht-invasiv (TW_{fhd} , TW_{ste} , HT_{fhd} , HT_{ste}) erfasste Körpertemperaturen wurden unter Berücksichtigung verschiedener Mess-Technologien und anatomischer Messstellen gegenübergestellt. Ausgewertet wurden die 24-stündigen Temperaturprofile von $n = 7$ Probanden aus der Kontrollgruppe der BBR2-2-Studie von Betruhetag 49. Die Parallelität zwischen den Temperaturprofilen wurde anhand Pearson's Korrelationskoeffizient r bewertet. Unterschiede im tageszeitlichen Verlauf zwischen den Temperaturprofilen wurde durch die Anwendung von Kreuzkorrelationen untersucht. Außerdem wurde aus den Temperaturprofilen der Tagesrhythmus geschätzt und die daraus abgeleiteten Parameter Mesor, Amplitude und Acrophase zwischen den Methoden verglichen. Für die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Methoden wurde entweder der gepaarte Student's t -Test oder der nicht parametrische Wilcoxon's Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

2.3.2.2 Experiment II: Auswirkung von Widerstandstraining

Bei diesem Experiment wurde untersucht, ob körperliche Anstrengungen in Form von regelmäßig durchgeführte Widerstandsübungen während einer mehrwöchigen Bettruhe die tagesrhythmische Veränderung der KKT beeinflusst. Dafür wurden T_{rec} -Profile von Probanden der BBR2-2-Studie (CTR: $n = 5$, RE: $n = 5$, RVE: $n = 6$) an den Betruhetagen 7 und 49 ausgewertet. Unterschiede in den Kurvenparametern (Mesor, Amplitude und Acrophase) zwischen Tag 7 und Tag 49 sowie zwischen den Untersuchungsgruppen wurden anhand von *linear mixed-effect models* mit *Subject* als *random effect* und mit *Time* (Tag 7, Tag 49), *Group* (CTR, RE plus RVE) und ihre Interaktion (*Time x Group*) als *fixed effects* bewertet. Zudem wurde die Effektstärke nach Hedges' g herangezogen.

2.3.2.3 Experiment III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe

Ob ausbleibende Handlungsänderungen und eine verminderte körperliche Aktivität bei Bettruhe den circadianen Rhythmus beeinträchtigen wurde anhand von TW_{fnd} -Profilen aus den Kontrollgruppen zweier HDBR-Studien (BBR2-2 und Cocktail) untersucht. Die Datenerhebungen beider Studien fanden allerdings nicht an identischen Bettruhetagen statt, so dass der Schwerpunkt auf dem Vergleich der in der 3. Bettruhewoche (BBR2-2: Tag 21, Cocktail: Tag 19) und der 8. Bettruhewoche (BBR2-2: Tag 49, Cocktail: Tag 52) erhobenen Daten lag. Die Kurvenparameter Mesor, Amplitude und Acrophase von $n = 13$ Probanden (BBR2-2: $n = 5$, Cocktail: $n = 8$) wurden ermittelt und Unterschiede anhand einer *two-way-ANOVA* mit *Time* (Woche 3, Woche 8) als *within-subject-factor* und *Site* (BBR2-2, Cocktail) als *between-subject-factor* überprüft. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Effektstärke nach Hedges' g .

3 Ergebnisse

Der folgende Abschnitt enthält eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der drei Experimente und der daraus hervorgegangenen Publikationen [55–57].

3.1 Experiment I: Methodenvergleich

Die an der Stirn gemessenen Temperaturprofile korrelierten stark positiv mit T_{rec} (TW_{fhd} : $M = .87$, $p < .001$; HT_{fhd} : $M = .80$, $p < .001$). Zudem waren diese positiv gerichteten Zusammenhänge signifikant stärker gegenüber den Korrelationen zwischen T_{rec} und TW_{ste} (.87 vs. .52, $Z = 2.20$, $p = .031$) bzw. T_{rec} und HT_{ste} (.80 vs. -.02, $t(6) = 3.68$, $p = .01$). Die Kreuzkorrelationsanalysen deuteten darauf hin, dass die tageszeitliche Änderung der an Stirn und Sternum gemessenen Temperaturen dem Verlauf von T_{rec} vorausseilen (d.h. die tageszeitliche Änderung in T_{rec} erfolgte später). Der Zeitunterschied zwischen T_{rec} und TW_{fhd} war statistisch nicht verschieden (0.34 ± 0.23 h, $Z = 1.19$, $p = .313$), jedoch zwischen T_{rec} und HT_{fhd} (1.03 ± 0.37 h, $t(6) = 2.76$, $p = .033$) sowie zwischen T_{rec} und TW_{ste} (2.64 ± 1.34 h, $Z = 2.20$, $p = .031$).

Die vom *cosinor model* abgeleitete Acrophase untermauert die Beobachtung aus den Kreuzkorrelationsanalysen. Die Acrophase für T_{rec} (17.35 ± 0.47 h) war tendenziell später als die Acrophase der Temperaturrhythmen an Stirn und Sternum (Abbildung 2). Das Vorrauseilen von TW_{fhd} gegenüber T_{rec} war statistisch nicht signifikant (0.57 ± 0.26 h, $t(6) = 2.14$, $p = .076$). Hingegen war die Acrophase von HT_{fhd} deutlich früher als die Acrophase von TW_{fhd} (0.60 ± 0.23 h, $t(6) = 2.64$, $p = .038$) und T_{rec} (1.16 ± 0.43 h, $t(6) = 2.68$, $p = .037$). Auch die Acrophasen am Sternum waren deutlich früher als die Acrophase für T_{rec} (TW_{ste} : 2.65 ± 1.20 h, $Z = 2.20$, $p = .031$; HT_{ste} : 6.08 ± 1.83 h, $t(6) = 3.32$, $p = .016$).

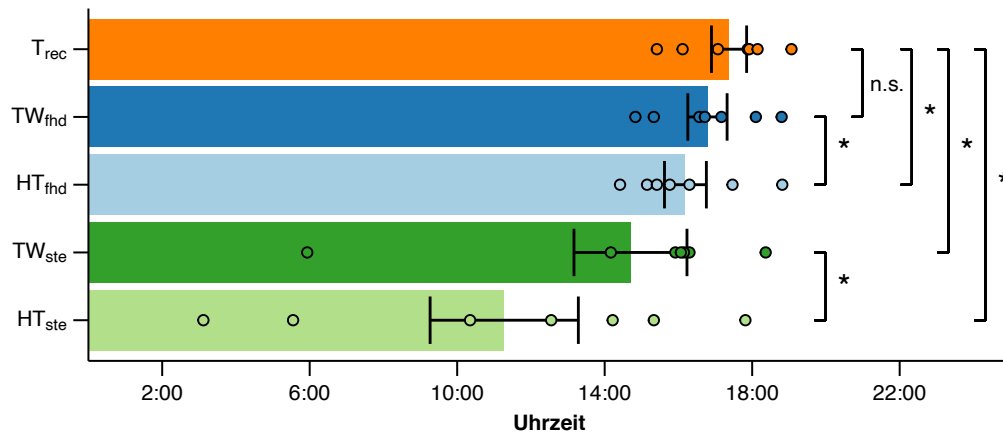


Abbildung 2: Acrophase verschiedener Körpertemperaturen. Dargestellt sind mit unterschiedlichen Messsensoren erfassten mittleren ($M \pm SEM$) und individuellen Acrophasen der Temperaturrehythmen an verschiedenen Messstellen und mit unterschiedlichen Sensoren während Bettruhe ($n = 7$). Rektaltemperatur (T_{rec}), Temperatur eines Temperatur-Wärmefluss-Sensors an der Stirn bzw. Sternum (TW_{fhd} , TW_{ste}) und Hauttemperatur an Stirn bzw. Sternum (HT_{fhd} , HT_{ste}).

n.s., $p \geq .05$; *, $p < .05$

(eigene Darstellung)

Unterschiede in den Amplituden der verschiedenen Temperaturrehythmen gab es kaum. Einzig die Amplitude von HT_{fhd} (0.89 ± 0.12 °C) war größer als die Amplitude von T_{rec} (0.51 ± 0.03 °C, $Z = 2.37$, $p = .016$). Der Unterschied zwischen TW_{fhd} und T_{rec} war statistisch nicht signifikant (0.10 ± 0.06 , $t(6) = 1.64$, $p = .151$), ebenso der Unterschied zwischen TW_{fhd} und HT_{fhd} (-0.28 ± 0.11 °C, $Z = -1.86$, $p = .078$). Die Amplituden von T_{rec} , TW_{ste} und HT_{ste} unterschieden sich statistisch ebenfalls nicht (alle $p > .135$).

Der Rhythmusparameter Mesor von T_{rec} lag bei 36.86 ± 0.05 °C. Dem gegenüber war der Mesor von TW_{ste} deutlich geringer (36.20 ± 0.12 °C, $t(6) = 5.19$, $p = .002$), nicht aber der Mesor von TW_{fhd} (36.58 ± 0.20 °C, $t(6) = 1.20$, $p = .275$). Der Mesor der Hauttemperaturen (HT_{fhd} : 33.97 ± 0.21 °C; HT_{ste} : 34.77 ± 0.14 °C) war signifikant niedriger gegenüber dem Mesor von T_{rec} und vom Temperatur-Wärmefluss-Sensor (alle $p < .001$).

3.2 Experiment II: Auswirkung von Widerstandstraining

Gemittelt für jeden Messzeitpunkt (Tag 7, Tag 49) und jeder Bettruhegruppe (CTR, RE, RVE) lag der Rhythmusparameter Acrophase zwischen 16.60 und 17.65 h. Während der Bettruhe wurde in der Trainingsgruppe (RE plus RVE) eine Phasenbeschleunigung (erschien früher) beobachtet, aber eine Phasenverzögerung (erschien später) in der Kontrollgruppe (CTR) (Abbildung 3). Es zeigte sich eine signifikante Interaktion von *Time* und *Group* auf die Acrophase ($F(1,14) = 6.19, p = .026, g = 1.3$). Zudem wiesen die zwei Trainingsgruppen eine ähnliche Phasenverschiebung auf (RE: -0.45 ± 0.40 h; RVE: -0.45 ± 0.35 h). Die Interaktion mit der CTR-Gruppe zeigte jeweils einen starken Effekt und erreichte fast das Signifikanzniveau (RE vs. CTR: -1.15 ± 0.56 h, $t(13) = 2.04, p = .062, g = 1.2$; RVE vs. CTR: -1.15 ± 0.54 h, $t(13) = 2.14, p = .052, g = 1.3$).

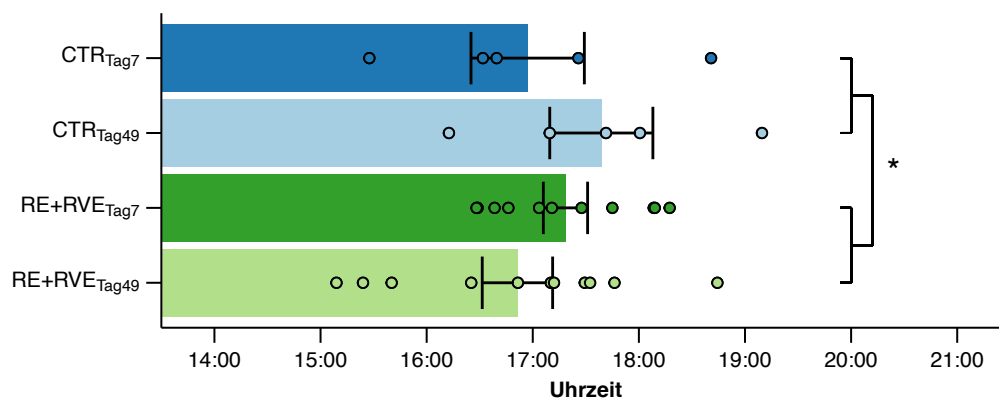


Abbildung 3: Entgegengesetzte Phasenverschiebung. Mittlere ($M \pm SEM$) und individuelle Acrophasen der Rektaltemperatur an den Betruhetagen 7 und 49. CTR, nur Bettruhe ($n = 5$). RE+RVE, Bettruhe kombiniert mit Widerstandsübungen ($n = 5$) und Widerstandsübungen mit Vibration ($n = 6$).

*, $p < .05$

(eigene Darstellung)

Die mittlere Amplitude für jeden Messzeitpunkt (Tag 7, Tag 49) und Bettruhegruppe (CTR, RE, RVE) lag zwischen 0.44 und 0.49 °C. Die Effekte *Time* ($F(1,14) = 0.01, p = .908$), *Group* ($F(1,14) = 0.52, p = .484$) oder deren Interaktion ($F(1,14) = 0.10, p = .759$) hatten keinen Einfluss auf die Amplitude.

Ähnliche Beobachtungen gab es zum Mesor. Gemittelt für jeden Messzeitpunkt (Tag 7, Tag 49) und jeder Bettruhegruppe (CTR, RE, RVE) lag dieser zwischen 36.75 und 36.95 °C. Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit dem Mesor für die Haupteffekte *Time* ($F(1,14) = 3.23, p = .094$) und *Group* ($F(1,14) < 0.01, p = .969$). Ebenso lag kein signifikanter Interaktionseffekt vor (*Time x Group*: $F(1,14) = 0.17, p = .683$).

3.3 Experiment III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe

Beide Bettruhe-Studien zusammen betrachtet zeigt, dass die Acrophase in der 3. Woche früher eintrat als in der 8. Woche (16.23 ± 0.30 h vs. 16.68 ± 0.27 h). Dieser Unterschied war durch einen signifikanten und großen Haupteffekt des Faktors *Time* untermauert ($F(1,11) = 12.10, p = .005, g = 0.85$). Keinen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit der Acrophase gab es für den Haupteffekt *Site* ($F(1,11) = 0.72, p = .416, g = -0.46$) bzw. dem Interaktionseffekt der Faktoren *Time* und *Site* ($F(1,11) = 1.31, p = .278, g = -0.61$). Bei der BBR2-2-Studie war die Acrophase in der 3. Woche tendenziell früher als in der 8. Woche (16.44 ± 0.58 h vs. 17.07 ± 0.44 h), ebenso bei der Cocktail-Studie (16.11 ± 0.35 h vs. 16.43 ± 0.33 h). Abbildung 4 zeigt zusätzlich die Streuung der individuellen Acrophase getrennt nach Studien.

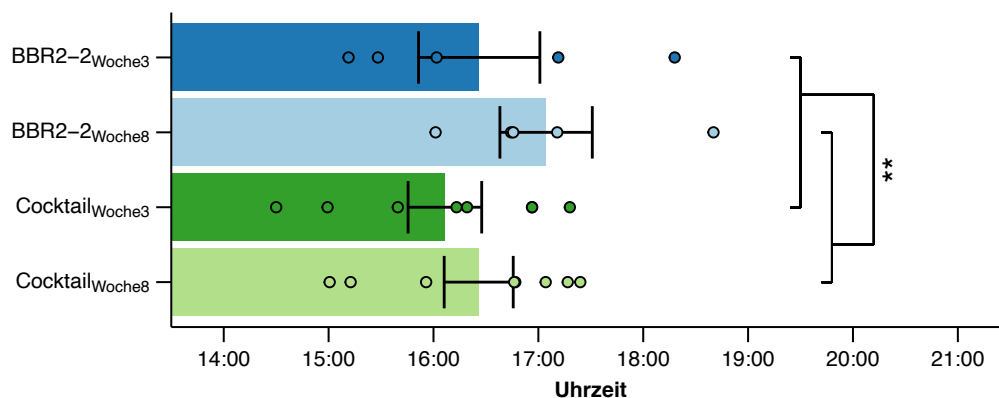


Abbildung 4: Phasenverzögerung während Bettruhe. Dargestellt sind mittlere ($M \pm SEM$) und individuelle Acrophasen der Körpertemperatur in der 3. und 8. Woche zweier Bettruhe-Studien (BBR2-2, $n = 5$; Cocktail, $n = 8$).

** , $p < .01$

(eigene Darstellung)

Unter der Berücksichtigung der unterschiedlichen Messzeitpunkte ergab sich für beide HDBR-Studien eine ähnliche Phasenverschiebung (BBR2-2: ~ 1.4 min/Tag, Cocktail: ~ 0.6 min/Tag). Die Phasenverschiebungen beider Bettruhe-Studien zusammengenommen ergab eine mittlere Phasenverzögerung von 0.9 Minuten pro Bettruhetag.

Die Amplitude blieb während Bettruhe nahezu unverändert (Woche 3: 0.50 ± 0.04 h, Woche 8: 0.54 ± 0.04 h). Diese Beobachtung wurde durch das Fehlen von signifikanten Haupteffekten und deren Interaktion bestätigt (*Time*: $F(1,11) = 1.71$, $p = .217$, $g = 0.39$; *Site*: $F(1,11) = 0.10$, $p = .759$, $g = -0.16$; *Time x Site*: $F(1,11) = 0.13$, $p = .728$, $g = 0.19$).

Der Mesor änderte sich während Bettruhe kaum (Woche 3: 36.82 ± 0.08 h, Woche 8: 36.88 ± 0.07 h). Weder der Faktor *Time* noch der Faktor *Site* wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit den Änderungen des Mesor auf (*Time*: $F(1,11) = 1.71$, $p = .217$, $g = 0.34$; *Site*: $F(1,11) = 0.64$, $p = .441$, $g = 0.43$). Das Fehlen eines signifikanten Interaktionseffektes bestätigte die Beobachtung (*Time x Site*: $F(1,11) = 0.13$, $p = .722$, $g = -0.19$).

4 Diskussion

4.1 Experiment I: Methodenvergleich

Die Acrophase der Temperaturrehythmen am Sternum wies hohe inter-individuelle Unterschiede gegenüber der Acrophase der Rektaltemperatur auf (Abbildung 2 und vgl. Mendt et al. [55]), obwohl das Sternum als geeignete Körperstelle für die indirekte Messung des KKT mit einem Wärmefluss-Sensor angesehen wird [58]. Zudem wurden die Temperaturen im Rahmen einer mehrwöchigen Bettruhe-Studie erhoben. Nach Studien mit ähnlichen Bedingungen (d.h. geringe körperliche Aktivität, konstante Körperhaltung) war zu erwarten, dass der Tagesgang proximaler Hauttemperaturen annähernd dem der Rektaltemperatur ist [59,60]. Allerdings stimmen die vorliegenden Ergebnisse eher mit Studien überein, in denen die Probanden ihren normalen täglichen Aktivitäten nachgehen durften. Bei diesen Studien waren die Acrophasen der thorakalen Hauttemperaturen ebenfalls durch deutliche inter-individuelle Unterschiede gekennzeichnet [61–63] oder sogar zeitlich entgegengesetzt zur Acrophase der Rektaltemperatur [64]. Nicht zuletzt, zeigen jüngste Ergebnisse von Spektralanalysen mehrtägiger Temperaturprofile, dass bei ungefähr jedem Vierten der insgesamt 88 gesunden Studienteilnehmer, die Hautoberflächentemperatur am Thorax eine dominierende 12-Stunden Periode aufweist [63]. Das lässt vermuten, dass die Ursache für stark variierende Acrophasen der thorakalen Hauttemperaturen weniger in den verschiedenen Untersuchungsbedingungen und -methoden zu suchen ist, sondern vielmehr auf inter-individuelle physiologische Unterschiede zurückzuführen ist. Eine mögliche Rolle dabei könnten molekulare Uhren spielen, die Prozesse des Fettstoffwechsels beeinflussen [65]. Diese Änderungen im Stoffwechsel des Körpers könnten zu Veränderungen in der Körperschalentemperatur (Haut) führen und die Körpertemperaturen im Tagesgang nach sich ziehen. Insgesamt spricht die aktuelle Studienlage, inklusive der Arbeit von Mendt et al. [55], gegen eine zuverlässige Verwendung von Wärmefluss-Sensoren am Thorax/Sternum als Ersatz für die Schätzung der Rektaltemperatur, unabhängig davon ob die Aufzeichnung in Ruhe oder unter Alltagsbedingungen erfolgt.

Die Stirn hingegen, so belegen die vorliegenden Daten, scheint für eine indirekte Schätzung des rektal gemessenen Rhythmus der Körperkerntemperatur eine

zuverlässigere Messstelle zu sein als das Sternum [55]. Das kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die Stirn eine relativ flache Kontaktfläche für den Sensor bietet und darunter liegendes Gewebe mit einer schlechten Wärmeleitfähigkeit (Fettgewebe) nur minimal vorhanden ist und der dicht darunter liegende Knochen eine hohe Wärmeleitfähigkeit aufweist. Zudem ist die Knochendicke der Stirn dünner als die des Sternums [66] und damit der Abstand von der Haut zum Körperkern insgesamt geringer. Dies könnte auch erklären, warum i) die Stirntemperatur im Vergleich zu verschiedenen Hauttemperaturen entlang der Körperachse und bei unterschiedlichen Raumtemperaturen stets die höchsten Werte aufweist [67] und ii) unter Ruhebedingungen die Stirntemperatur der Rektaltemperatur (T_{rec}) vorausseilt [55,59,68]. Im Gegensatz dazu wurde zwischen T_{rec} und TW_{fhd} bisher kein statistischer Unterschied in der Acrophase (sowie Mesor und Amplitude) festgestellt [49,55], was die Überlegenheit des Temperatur-Wärmefluss-Sensors gegenüber eines einfachen Hautoberflächensensors unterstreicht. Andererseits ist anzumerken, dass die Vergleichsstellen zur Erfassung der KKT relativ weit auseinanderliegen (Stirn/Gehirn vs. Rektum). Eine Validierung dieser Methoden hinsichtlich der Acrophase scheint daher zumindest fraglich. So zeigt sich zum Beispiel, dass die Acrophase an der Stirn/Gehirn (Temperatur-Wärmefluss-Sensor) etwa 34 Minuten früher eintritt als im Rektum [55]. Die Acrophase des Gastrointestinaltraktes (Temperaturpille) hingegen tritt nur etwa 18 Minuten früher ein als im Rektum [69]. Das deckt sich mit Beobachtungen von räumlicher bzw. zeitlichen Abweichungen in Temperaturänderung während Kühlungs- und Aufwärmphasen bei Herz-Lungen-Operationen [48]. Gleichzeitig belegen mehrere Studien eine gute Übereinstimmung zwischen TW_{fhd} und nicht-rektaler KKT. Hierzu zählen Studien zur Temperaturmessung im Nasopharynx, Ösophagus und Pulmonalarterie während operativer Eingriffe [70,71] oder bei ins künstliche Koma versetzten Patienten nach Herzstillstand [72]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die TW_{fhd} eine vielversprechende Alternative zur invasiven Erfassung der KKT unter Berücksichtigung seiner tagesrhythmischen Schwankungen darstellt, sofern stabile klimatische Umgebungsbedingungen mit geringen Temperaturdifferenzen zur Körperschale gegeben sind.

4.2 Experiment II: Auswirkung von Widerstandstraining

Um den Auswirkungen der Schwerelosigkeit durch die Entlastung der Knochen, der Muskeln und des Herz-Kreislaufsystems entgegenzuwirken, trainieren Raumfahrer auf der Internationalen Raumstation (ISS) bis zu 1.5 Stunden täglich [73]. Zeit, die den Raumfahrern am Ende des Tages für andere Pflichten und Aufgaben sowie für ihre eigene Erholung fehlt. Daher streben Raumfahrtagenturen die Entwicklung von Trainingsprogrammen voran, die das Aufwand-Nutzen-Verhältnis für die Raumfahrer stetig verbessert. Wissenschaftler nutzen den verhältnismäßig günstigeren und zeitsparenden Rahmen von Bettruhe-Studien, um potentiell effiziente(re) Trainingsmethoden zu testen [74].

Mendt et al. [56] zeigten kürzlich, dass körperliches Training während mehrwöchiger Bettruhe, neben einer Verlangsamung des Knochen- und Muskelabbaus, auch den circadianen Rhythmus der KKT beeinflusst. So führt strikte Bettruhe mit Widerstandstraining im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Bettruhe ohne Training) zu einer Phasenbeschleunigung der KKT [56]. Zudem war die Phasenbeschleunigung in den zwei Trainingsgruppen (Widerstandsübungen mit und ohne zusätzliche Vibration) im gleichen Maße ausgeprägt, was die Vermutung nahelegt, dass dieser Effekt mit dem Trainingsprotokoll zusammenhängt. Im Rahmen von Trainingsprogrammen bei Sportlern konnte bislang kein nennenswerter Einfluss von Widerstands- bzw. Kraftübungen auf den circadianen Rhythmus festgestellt werden [75]. Ungeachtet dessen, stimmt der Zusammenhang von Ausführungszeit und Phasenverschiebung im Bettruhe-Experiment von Mendt et al. [56] mit den Ergebnissen aus Laborstudien überein, wonach aerobe Aktivitäten, die gleichfalls morgens oder mittags durchgeführt wurden, auch eine Phasenbeschleunigung bewirken [76–79]. Darüber hinaus scheinen Ausdauerübungen einen größeren Einfluss auf den circadianen Rhythmus auszuüben als Widerstandsübungen. Beispielsweise bewirkte eine einmalige 60-minütige körperliche Übung (inkl. 40 Minuten „Treppen steigen“ bei 75 % VO_{2max}) eine Phasenverschiebung von etwa 60 Minuten [80] und ein Laufbandtraining von vergleichbarer Intensität (70 % VO_{2peak}) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 30 Minuten zu einer Verschiebung von etwa 30 Minuten [79]. Hingegen konnte in einem Bettruhe-Experiment nachgewiesen werden, dass regelmäßige Widerstandsübungen (3-mal pro Woche für 6 Wochen) lediglich zu einer 30-minütigen Phasenverschiebung führen, wenngleich anzumerken ist, dass die

Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum einen entgegengesetzte Phasenverschiebungseffekt von etwa 40 Minuten aufwies [56].

In einer weiteren HDBR-Studie ließen sich zwischen einer Trainings- und einer Kontrollgruppe Unterschiede in der autonomen Modulation der Herzfrequenz [81] und in der neuronalen Beanspruchung bei der Gedächtniskodierung und -abfrage finden [82]. Sowohl Herzfrequenz als auch kognitive Leistungsfähigkeit korrelieren mit dem circadianen Rhythmus [83,84]. Das legt die Vermutung nahe, dass auch diese Unterschiede mit Veränderungen im circadianen Rhythmus durch körperliche Anstrengungen einhergehen. In diesem Fall durch ein fast tägliches Sprungtraining am Nachmittag. Tatsächlich zeigen mehrere Studien, dass körperliche Anstrengungen am Abend eine Phasenverzögerung des circadianen Rhythmus bewirken [76,78,85,86].

Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass körperliche Anstrengung ein Zeitgeber für den circadianen Rhythmus ist und die Wirkungsweise (phasenbeschleunigend, phasenverzögernd) vom Zeitpunkt der Ausführung abhängig ist. Allerdings ist zu betonen, dass der Mensch tagaktiv ist. Seine Tätigkeiten finden dementsprechend unter Lichtbedingungen statt, die ebenfalls den circadianen Rhythmus beeinflussen [87,88]. Die Wirkung körperlicher Aktivität auf den circadianen Rhythmus wird aber nicht nur von den Lichtverhältnissen während der Ausführung beeinflusst [89], sondern auch von den Lichtverhältnissen davor oder danach. Youngstedt et al. [90] zeigten, dass eine 90-minütige Exposition von hellem Licht am Abend (22:10 Uhr) und eine 90-minütige körperliche Belastung am darauffolgenden Morgen (4:10 Uhr) einen additiven Phasenverschiebungseffekt auf den circadianen Rhythmus bewirkt.

4.3 Experiment III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von HDBR auf Muskeln, Knochen und Stoffwechselwege untersucht [43,91]. Zu den Auswirkungen von HDBR auf den circadianen Rhythmus ist vergleichsweise wenig bekannt, obwohl schon frühere Studien mit horizontaler Bettruhe Phasenverschiebungen in Rhythmen der Körpertemperatur und der Hormone festgestellt haben [31]. Einige Bettruhe-Experimente deuten auf eine phasenverzögernde Wirkung von HDBR auf Rhythmen der Melatonin-Sekretion [92] und

der KKT hin [30,56,57,93]. Mendt et al. [57] beobachteten in zwei verschiedenen HDBR-Experimenten einen ähnlichen phasenverzögernden Effekt im Rhythmus der KKT, was auf das vergleichbare Studienprotokoll, z.B. nicht-invasive Erfassung der KKT in der 3. und 8. Woche HDBR, zurückzuführen ist. Bereits vorher berichteten Mendt et al. [56] über entgegengesetzte Phasenverschiebungen in der KKT zwischen HDBR-Gruppen ohne und mit Widerstandstraining, was wiederum die Wirkung von körperlichen Betätigungen als ein Zeitgeber für den circadianen Rhythmus stützt. Dies ist insofern interessant, weil körperliche Anstrengung den circadianen Rhythmus nur indirekt über den Schlaf-Wach-Rhythmus zu beeinflussen scheint [94] und die Schlaf- bzw. Weckzeiten in Bettruhe-Studien vorgegeben und festgelegt sind.

Probanden von Bettruhe-Experimenten sind tagsüber für gewöhnlich durch Studienexperimente gefordert und dürfen in der Freizeit verschiedenen Aktivitäten nachgehen (z. B. Spiele spielen, fernsehen, Computer benutzen). Zudem sind sie in der Regel dazu angehalten, tagsüber nicht zu schlafen. Dennoch lassen sich bei Bettruhe-Experimenten Veränderungen im Schlafverhalten und in der Schlafqualität feststellen [30,95–97]. In einem mehrwöchigen HDBR-Experiment war beispielsweise der Nachtschlaf verkürzt und der Tagesschlaf verlängert [97]. Das deckt sich mit den Beobachtungen von „Nickerchen“ am Tag und einen zunehmenden Anteil an nächtlichen Wachphase während eines 17-tägigen HDBR-Experiments [30]. Neben einer subjektiv und objektiv gemessenen erhöhten Schlaflatenz ließ sich im selben Experiment auch eine Phasenverzögerung der KKT feststellen [30]. Ob die Schlaflatenz die Phasenverzögerung bedingt oder umgekehrt ist ungewiss. Zum anderen sind die Probanden besonders in der ersten Woche der Bettruhe gestresst [98] und klagen häufig über Kopf- oder Rückenschmerzen sowie über Schlafstörungen, so dass unter Umständen sogar Schmerz- bzw. Einschlafmittel gegeben werden [95,99]. An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass eine Phasenverzögerung des circadianen Rhythmus auch in HDBR-Studien verzeichnet wurden, bei denen die Datenerhebung erst nach einer bzw. in der 3. Woche HDBR begannen [56,57]. Ein weiterer Grund für die erhöhte Schlaflatenz während Bettruhe könnte ein erhöhtes Bedürfnis an Tagschlaf sein, was auf die permanente Liegeposition und die reduzierte körperliche Aktivität zurückzuführen ist. In einem Bettruhe-Experiment, in dem Probanden der Untätigkeit ausgesetzt waren und schlafen durften, wann sie wollten, zeigte das Schlafmuster einen Tagesrhythmus, der von einem 4-Stunden-Rhythmus überlagert wurde [100]. Allerdings verlaufen Schlaf-

Wach-Rhythmus und der Rhythmus der KKT nicht zwingend im Einklang. Ein Umstand, den man sich heute in Desynchronisationsstudien zunutze macht [10]. Dabei werden die Probanden einem Schlaf-Wach-Rhythmus unterworfen, der deutlich kürzer oder länger als 24 Stunden ist (z.B. 20 oder 28 Stunden) und mit dem sich der circadiane Rhythmus nicht vollständig synchronisieren kann. Nach einem solchen Protokoll beträgt die Periode des circadianen Rhythmus bei Männern 24 Stunden und 11 Minuten [41]. Aus den bisher in HDBR-Studien beobachteten Phasenverzögerungen [30,56,57,93] ergeben sich mittlere Verzögerungen von 1 bis 4 Minuten pro Tag. Eine Kombination aus beiden, eine Desynchronisationsstudie mit strenger Bettruhe, könnte Aufschluss darüber bringen, ob bettruhe-bedingte Immobilisation die Anpassung des circadianen Rhythmus an einen 24-Stunden-Tag tatsächlich schwächt.

4.4 Stärken und Schwächen der Studien

In der vorliegenden Arbeit wurde der circadiane Rhythmus der KKT bei gesunden jungen Männern während mehrwöchiger Bettruhe untersucht. Die Körpertemperaturen wurden in einem kontrollierten und standardisierten Rahmen aufgezeichnet. Die kontinuierliche Bettruhe ermöglichte die Wirkung unterschiedlicher körperlicher Aktivitätsniveaus (Bettruhe vs. Bettruhe plus Widerstandstraining) auf den circadianen Rhythmus zu untersuchen. Zudem konnten Beobachtungen, die auf Rhythmen der Rektaltemperatur basierten, durch nicht-invasive Temperaturrhythmen und einer zweiten HDBR-Studie gestützt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Bettruhe-Experimente unterliegen dennoch einigen Einschränkungen. Das Protokoll der Bettruhe-Studien wurde vom Auftraggeber/Sponsor festgelegt, einschließlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Teilnehmeranzahl. Das führte unter anderem dazu, dass an den Studien nur junge, gesunder Männer teilnahmen. Inwiefern die Ergebnisse sich auf Frauen, eine ältere Altersgruppe oder auf bettlägerige Patienten übertragen lassen, bleibt zu klären. Beispielsweise zeigt eine zunehmende Anzahl an Studien altersbedingte [101] und geschlechtsspezifische [41,102] Unterschiede im circadianen Rhythmus. Zudem wurde keine Bestimmung des Chronotyps der Probanden durchgeführt, deren Unterschiede im circadianen Rhythmus und im Hinblick auf die vorgegebenen Schlafenszeiten in den Bettruhe-Studien, zu einer besseren Einordnung der Ergebnisse hätte beitragen können. Beispielsweise liegt bei Frühtypen das Tagesminimum der Rektaltemperatur um 4 Uhr morgens, bei Spättypen hingegen erst 2 Stunden später [103]. Die Richtung der Phasenverschiebung im circadianen Rhythmus durch körperliche Anstrengungen hängt ebenfalls vom Chronotyp ab [79]. Auf der anderen Seite zeigt eine Auswertung des evaluierten *Munich Chronotype Questionnaire* von Till Roenneberg [104], in der über 180.000 Teilnehmer Fragen zu ihrem Schlafverhalten beantwortet haben, dass etwa 2/3 der Befragten entweder Normaltyp oder nur leichter Früh- bzw. Spättyp sind [105].

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Der Temperatur-Wärmefluss-Sensor an der Stirn scheint ein vielversprechender Ersatz zur invasiven Erfassung der KKT. Damit könnte diese Methode zur Überwachung des Gesundheitszustandes und Wohlbefindens in öffentlichen Gesundheitseinrichtungen und zur Beurteilung der Anpassungsfähigkeit im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge eingesetzt werden. Gleichzeitig fördert seine Verwendung nicht nur Grundlagenforschung zum circadianen Rhythmus der KKT, sondern regt darüber hinaus zu Studien an speziellen Berufsgruppen wie Feuerwehrleute und Sportler an. Ob die vorliegenden Beobachtungen auch in Feldstudien (häufig wechselnde klimatische Umgebungsbedingungen) ihre Gültigkeit haben, muss noch überprüft werden, da sich i.d.R. die Körperlage (liegen, sitzen, stehen) und die körperlichen Aktivitäten der Probanden im Laufe eines Tages ändern. Faktoren, die die Körpertemperatur und den Wärmefluss beeinflussen.

Bettruhe-bedingte Immobilisierung scheint eine Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus zu bewirken, ebenso regelmäßig durchgeführte körperliche Übungen. Dementsprechend könnten die Ergebnisse einen Einfluss auf Studien haben, in denen eine längere bettruhe-bedingte Immobilisation notwendig ist (Klinik, Weltraumforschung) oder regelmäßig trainiert wird (Sportler, Raumfahrer). Inwieweit sich ein phasenverschiebender Effekt durch körperliche Aktivitäten im Zusammenspiel mit Licht in der Praxis nutzen lässt, zum Beispiel als nicht-pharmakologische Präventionsmaßnahme zur Stabilisierung des circadianen Rhythmus oder als Therapieansatz zur Behandlung einer Fehlsynchronisation durch Schichtdienst oder Interkontinentalflügen, müssen zukünftige Studien allerdings erst noch zeigen.

5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der hier präsentierten Studien schärfen das Bewusstsein für das Risiko von Phasenverschiebungen des circadianen Rhythmus bei bettlägerigen Patienten und in Bettruhe-Studien mit oder ohne körperlichem Trainingsprogramm. Zur Überwachung des circadianen Rhythmus der Körperkerntemperatur kann die nicht-invasive und kontinuierliche Aufzeichnung der Körpertemperatur mittels eines Temperatur-Wärmefluss-Sensor genutzt werden. Zudem lässt sich eine klare Präferenz für die Positionierung des Wärmefluss-Sensors an der Stirn gegenüber dem Sternum/Thorax aussprechen.

Literaturverzeichnis

- [1] Finger A, Kramer A. Mammalian circadian systems: Organization and modern life challenges. *Acta Physiol* 2021;231. <https://doi.org/10.1111/apha.13548>.
- [2] Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet (London, England)* 2001;358:999–1005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06108-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06108-6).
- [3] Miller R, Stalder T, Jarczok M, Almeida DM, Badrick E, Bartels M, Boomsma DI, Coe CL, Dekker MCJ, Donzella B, Fischer JE, Gunnar MR, Kumari M, Lederbogen F, Power C, Ryff CD, Subramanian S V, Tiemeier H, Watamura SE, Kirschbaum C. The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology* 2016;73:16–23. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.201>.
- [4] Harding EC, Franks NP, Wisden W. The Temperature Dependence of Sleep. *Front Neurosci* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00336>.
- [5] Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 2019;20:49–65. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y>.
- [6] Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935–41. <https://doi.org/10.1038/nature00965>.
- [7] Refinetti R, Kaufman CM, Menaker M. Complete suprachiasmatic lesions eliminate circadian rhythmicity of body temperature and locomotor activity in golden hamsters. *J Comp Physiol A* 1994;175:223–32. <https://doi.org/10.1007/BF00215118>.
- [8] Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep* 2004;27:1307–18. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1307>.
- [9] Aschoff J, Wever R. Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber. *Naturwissenschaften* 1962;49:337–42. <https://doi.org/10.1007/BF01185109>.
- [10] Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk D-J, Kronauer RE. Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science (80-)* 1999;284:2177–81. <https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>.
- [11] Roenneberg T, Daan S, Mrosovsky M. The Art of Entrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18:183–94. <https://doi.org/10.1177/0748730403018003001>.
- [12] Vetter C, Pattison PM, Houser K, Herf M, Phillips AJK, Wright KP, Skene DJ, Brainard GC, Boivin DB, Glickman G. A Review of Human Physiological Responses to Light: Implications for the Development of Integrative Lighting Solutions. *LEUKOS* 2021;1–28. <https://doi.org/10.1080/15502724.2021.1872383>.

- [13] Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: Animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004;79:533–56. <https://doi.org/10.1017/S1464793103006353>.
- [14] Lewis P, Oster H, Korf HW, Foster RG, Erren TC. Food as a circadian time cue — evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:213–23. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0318-z>.
- [15] Edwards BJ, Reilly T, Waterhouse J. Zeitgeber-effects of exercise on human circadian rhythms: What are alternative approaches to investigating the existence of a phase-response curve to exercise? *Biol Rhythm Res* 2009;40:53–69. <https://doi.org/10.1080/09291010802067072>.
- [16] James SM, Honn KA, Gaddameedhi S, Van Dongen HPA. Shift Work: Disrupted Circadian Rhythms and Sleep-Implications for Health and Well-Being. *Curr Sleep Med Reports* 2017;3:104–12. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0071-6>.
- [17] Vosko AM, Colwell CS, Avidan AY. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat Sci Sleep* 2010;2:187–98. <https://doi.org/10.2147/NSS.S6683>.
- [18] Chepesiuk R. Missing the dark: health effects of light pollution. *Environ Health Perspect* 2009;117:A20-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.117-a20>.
- [19] Roenneberg T, Wirz-Justice A, Skene DJ, Ancoli-Israel S, Wright KP, Dijk D-J, Zee P, Gorman MR, Winnebeck EC, Klerman EB. Why Should We Abolish Daylight Saving Time? *J Biol Rhythms* 2019;34:227–30. <https://doi.org/10.1177/0748730419854197>.
- [20] Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006;23:497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>.
- [21] Åkerstedt T, Wright KP. Sleep Loss and Fatigue in Shift Work and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin* 2009;4:257–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.03.001>.
- [22] Song A, Severini T, Allada R. How jet lag impairs Major League Baseball performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:1407–12. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608847114>.
- [23] Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E1402-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516953113>.
- [24] Roenneberg T, Allebrandt K V., Mellow M, Vetter C. Social Jetlag and Obesity. *Curr Biol* 2012;22:939–43. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.038>.
- [25] Papantoniou K, Devore EE, Massa J, Strohmaier S, Vetter C, Yang L, Shi Y, Giovannucci E, Speizer F, Schernhammer ES. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *Int J Cancer* 2018;143:2709–17. <https://doi.org/10.1002/ijc.31655>.
- [26] Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian

- rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2019;18:307–18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7).
- [27] Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:259–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.009>.
- [28] Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2:1143–211. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>.
- [29] Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9).
- [30] Monk TH, Buysse DJ, Billy BD, Kennedy KS, Kupfer DJ. The effects on human sleep and circadian rhythms of 17 days of continuous bedrest in the absence of daylight. *Sleep* 1997;20:858–64. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.858>.
- [31] Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici M V., Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: Advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol* 2007;101:143–94. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0474-z>.
- [32] Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10063-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10063-6).
- [33] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:60–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.
- [34] Papaioannou V, Mebazaa A, Plaud B, Legrand M. ‘Chronomics’ in ICU: circadian aspects of immune response and therapeutic perspectives in the critically ill. *Intensive Care Med Exp* 2014;2:18. <https://doi.org/10.1186/2197-425x-2-18>.
- [35] Oldham MA, Lee HB, Desan PH. Circadian rhythm disruption in the critically ill: An opportunity for improving outcomes. *Crit Care Med* 2016;44:207–17. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001282>.
- [36] Jobanputra AM, Scharf MT, Androulakis IP, Sunderram J. Circadian Disruption in Critical Illness. *Front Neurol* 2020;11:820. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00820>.
- [37] Aschoff J, Wever R. Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. *Naturwissenschaften* 1958;45:477–85. <https://doi.org/10.1007/BF00635546>.
- [38] Taylor NAS, Tipton MJ, Kenny GP. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol* 2014;46:72–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2014.10.006>.
- [39] Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*

- 2016;387:2655–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00981-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00981-2).
- [40] Shanahan TL, Kronauer RE, Duffy JF, Williams GH, Czeisler CA. Melatonin rhythm observed throughout a three-cycle bright-light stimulus designed to reset the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 1999;14:237–53. <https://doi.org/10.1177/074873099129000560>.
- [41] Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJK, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP, Czeisler CA. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15602–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010666108>.
- [42] Dominguez EA, Bar-Sela A, Musher DM. Adoption of thermometry into clinical practice in the United States. *Rev Infect Dis* 1987;9:1193–201. <https://doi.org/10.1093/clinids/9.6.1193>.
- [43] Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol* 2016;120:891–903. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00935.2015>.
- [44] Sundblad P, Orlov O, Angerer O, Larina I, Cromwell R. Guidelines for Standardization of Bed Rest Studies in the Spaceflight Context 2014:70. http://www.nasa.gov/hrp/important_documents (abgerufen am: 02/18/2022).
- [45] Konda NN, Karri RS, Winnard A, Nasser M, Evetts S, Boudreau E, Caplan N, Gradwell D, Velho RM. A comparison of exercise interventions from bed rest studies for the prevention of musculoskeletal loss. *Npj Microgravity* 2019;5:12. <https://doi.org/10.1038/s41526-019-0073-4>.
- [46] Belavý DL, Bock O, Börst H, Armbrecht G, Gast U, Degner C, Beller G, Soll H, Salanova M, Habazettl H, Heer M, de Haan A, Stegeman DF, Cerretelli P, Blottner D, Rittweger J, Gelfi C, Kornak U, Felsenberg D. The 2nd Berlin BedRest Study: protocol and implementation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:207–19.
- [47] Arc-Chagnaud C, Py G, Fovet T, Roumanille R, Demangel R, Pagano AF, Delobel P, Blanc S, Jasmin BJ, Blottner D, Salanova M, Gomez-Cabrera MC, Viña J, Brioche T, Chopard A. Evaluation of an Antioxidant and Anti-inflammatory Cocktail Against Human Hypoactivity-Induced Skeletal Muscle Deconditioning. *Front Physiol* 2020;11:71. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00071>.
- [48] Opatz O, Trippel T, Lochner A, Werner A, Stahn A, Steinach M, Lenk J, Kuppe H, Gunga HC. Temporal and spatial dispersion of human body temperature during deep hypothermia. *Br J Anaesth* 2013;111:768–75. <https://doi.org/10.1093/bja/aet217>.
- [49] Gunga H-C, Werner A, Stahn A, Steinach M, Schlabs T, Koralewski E, Kunz D, Belavý DL, Felsenberg D, Sattler F, Koch J. The Double Sensor—A non-invasive device to continuously monitor core temperature in humans on earth and in space. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;169:S63–8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.04.005>.
- [50] Gunga HC, Sandsund M, Reinertsen RE, Sattler F, Koch J. A non-invasive device to continuously determine heat strain in humans. *J Therm Biol* 2008;33:297–307.

- <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2008.03.004>.
- [51] Kimberger O, Saager L, Egan C, Sanchez IP, Dizili S, Koch J, Kurz A. The accuracy of a disposable noninvasive core thermometer. *Can J Anesth* 2013;60:1190–6. <https://doi.org/10.1007/s12630-013-0047-z>.
- [52] Kimberger O, Thell R, Schuh M, Koch J, Sessler DI, Kurz A. Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer. *Br J Anaesth* 2009;103:226–31. <https://doi.org/10.1093/bja/aep134>.
- [53] Werner A, Gunga H-C. Monitoring of Core Body Temperature in Humans. In: Choukèr A, editor. *Stress Challenges Immun. Sp. 2nd ed.*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 477–98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_26.
- [54] Refinetti R, Cornélissen G, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res* 2007;38:275–325. <https://doi.org/10.1080/09291010600903692>.
- [55] Mendt S, Maggioni MA, Nordine M, Steinach M, Opatz O, Belavý D, Felsenberg D, Koch J, Shang P, Gunga HC, Stahn A. Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature. *Chronobiol Int* 2017;34:666–76. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>.
- [56] Mendt S, Gunga H-C, Felsenberg D, Belavy DL, Steinach M, Stahn AC. Regular exercise counteracts circadian shifts in core body temperature during long-duration bed rest. *Npj Microgravity* 2021;7:1. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00129-1>.
- [57] Mendt S, Brauns K, Friedl-Werner A, Belavy DL, Steinach M, Schlabs T, Werner A, Gunga H-C, Stahn AC. Long-Term Bed Rest Delays the Circadian Phase of Core Body Temperature. *Front Physiol* 2021;12:658707. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.658707>.
- [58] Yamakage M, Namiki A. Deep temperature monitoring using a zero-heat-flow method. *J Anesth* 2003;17:108–15. <https://doi.org/10.1007/s005400300026>.
- [59] Krauchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 1994;267:R819–29. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819>.
- [60] Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N, Boivin DB. Skin Temperature Rhythms in Humans Respond to Changes in the Timing of Sleep and Light. *J Biol Rhythms* 2017;32:257–73. <https://doi.org/10.1177/0748730417702974>.
- [61] Areas R, Duarte L, Menna-Barreto L. Comparative analysis of rhythmic parameters of the body temperature in humans measured with thermistors and digital thermometers. *Biol Rhythm Res* 2006;37:419–24. <https://doi.org/10.1080/09291010600869752>.
- [62] Roche VP, Mohamad-Djafari A, Innominato PF, Karaboué A, Gorbach A, Lévi FA. Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer

- chronotherapy. *Chronobiol Int* 2014;31:409–20. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.864301>.
- [63] Huang Q, Komarzynski S, Bolborea M, Finkenstädt B, Lévi FA. Telemonitored Human Circadian Temperature Dynamics During Daily Routine. *Front Physiol* 2021;12:659973. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.659973>.
- [64] Thomas KA, Burr R, Wang S-Y, Lentz MJ, Shaver J. Axillary and thoracic skin temperatures poorly comparable to core body temperature circadian rhythm: results from 2 adult populations. *Biol Res Nurs* 2004;5:187–94. <https://doi.org/10.1177/1099800403260620>.
- [65] Kiehn J-T, Tsang AH, Heyde I, Leinweber B, Kolbe I, Leliavski A, Oster H. Circadian Rhythms in Adipose Tissue Physiology. *Compr. Physiol.*, vol. 7, Wiley; 2017, p. 383–427. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160017>.
- [66] Mahinda HAM, Murty O. Variability in thickness of human skull bones and sternum - An autopsy experience. *J Forensic Med Toxicol* 2009;26:26–31.
- [67] Webb P. Temperatures of skin, subcutaneous tissue, muscle and core in resting men in cold, comfortable and hot conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;64:471–6. <https://doi.org/10.1007/BF00625070>.
- [68] Park S-J, Waterhouse J. A comparison between rhythms in forehead skin and rectal (core) temperature in sedentary subjects living in a thermally neutral environment. *Biol Rhythm Res* 2014;45:415–28. <https://doi.org/10.1080/09291016.2013.830849>.
- [69] Edwards B, Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G. A comparison of the suitabilities of rectal, gut, and insulated axilla temperatures for measurement of the circadian rhythm of core temperature in field studies. *Chronobiol Int* 2002;19:579–97. <https://doi.org/10.1081/CBI-120004227>.
- [70] Sastre JA, Pascual MJ, López T. Evaluation of the novel non-invasive zero-heat-flux Tcore™ thermometer in cardiac surgical patients. *J Clin Monit Comput* 2019;33:165–72. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0143-2>.
- [71] Soehle M, Dehne H, Hoeft A, Zenker S. Accuracy of the non-invasive Tcore™ temperature monitoring system to measure body core temperature in abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2020;34:1361–7. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00430-9>.
- [72] Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni MA, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O. Measuring Core Body Temperature Using a Non-invasive, Disposable Double-Sensor During Targeted Temperature Management in Post-cardiac Arrest Patients. *Front Med* 2021;8:666908. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.666908>.
- [73] Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, Lambrecht G, Ploutz-Snyder L, Damann V, Kozlovskaya I, Mester J. Exercise in space: The European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extrem Physiol Med* 2016;5:9. <https://doi.org/10.1186/s13728-016-0050-4>.
- [74] Lang T, Van Loon JJWA, Bloomfield S, Vico L, Chopard A, Rittweger J, Kyparos

- A, Blottner D, Vuori I, Gerzer R, Cavanagh PR. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on muscle and bone research priorities. *NPJ Microgravity* 2017;3:8. <https://doi.org/10.1038/s41526-017-0013-0>.
- [75] Shariat A, Shaw I, Shaw BS, Sadeghi H. Analysis of the effects of resistance training on circadian rhythm of endocrine hormones. *Russ Open Med J* 2015;4:e0302. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2015.0302>.
- [76] Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Balériaux M, Turek FW, Van Cauter E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R714-24. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2002>.
- [77] Yamanaka Y, Honma KI, Hashimoto S, Takasu N, Miyazaki T, Honma S. Effects of physical exercise on human circadian rhythms. *Sleep Biol Rhythms* 2006;4:199–206. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00234.x>.
- [78] Youngstedt SD, Elliott JA, Kripke DF. Human circadian phase–response curves for exercise. *J Physiol* 2019;597:2253–68. <https://doi.org/10.1113/JP276943>.
- [79] Thomas JM, Kern PA, Bush HM, McQuerry KJ, Black WS, Clasey JL, Pendergast JS. Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *JCI Insight* 2020;5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134270>.
- [80] Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol* 1997;273:E536-42. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.3.E536>.
- [81] Maggioni MA, Castiglioni P, Merati G, Brauns K, Gunga HC, Mendt S, Opatz OS, Rundfeldt LC, Steinach M, Werner A, Stahn AC. High-intensity exercise mitigates cardiovascular deconditioning during long-duration bed rest. *Front Physiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01553>.
- [82] Friedl-Werner A, Brauns K, Gunga HC, Kühn S, Stahn AC. Exercise-induced changes in brain activity during memory encoding and retrieval after long-term bed rest. *Neuroimage* 2020;223:117359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117359>.
- [83] Valdez P. Homeostatic and circadian regulation of cognitive performance. *Biol Rhythm Res* 2019;50:85–93. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491271>.
- [84] Hu K, Ivanov PC, Hilton MF, Chen Z, Ayers RT, Stanley HE, Shea SA. Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:18223–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408243101>.
- [85] Eastman CI, Hoese EK, Youngstedt SD, Liu L. Phase-shifting human circadian rhythms with exercise during the night shift. *Physiol Behav* 1995;58:1287–91. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02031-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02031-4).
- [86] Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Oliner C, Refetoff S, Turek FW, Van Cauter E. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men.

- Am J Physiol Metab 1994;266:E964–74.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1994.266.6.E964>.
- [87] Cajochen C. Alerting effects of light. *Sleep Med Rev* 2007;11:453–64.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.009>.
- [88] Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996;379:540–2.
<https://doi.org/10.1038/379540a0>.
- [89] Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide SY, Honma S, Honma KI. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R546–57.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00087.2014>.
- [90] Youngstedt SD, Kline CE, Elliott JA, Zielinski MR, Devlin TM, Moore TA. Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise. *J Circadian Rhythms* 2016;14:2. <https://doi.org/10.5334/jcr.137>.
- [91] Le Roux E, De Jong NP, Blanc S, Simon C, Bessesen DH, Bergouignan A. Physiology of physical inactivity, sedentary behaviours and non-exercise activity: insights from the space bedrest model. *J Physiol* 2022;600:1037–51.
<https://doi.org/10.1113/JP281064>.
- [92] Hurwitz S, Cohen RJ, Williams GH. Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: Timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J Appl Physiol* 2004;96:1406–14.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00611.2003>.
- [93] Samel A, Wegmann HM, Vejvoda M. Response of the circadian system to 6° head-down tilt bed rest. *Aviat Sp Environ Med* 1993;64:50–4.
- [94] Yamanaka Y, Waterhouse J. Phase-adjustment of human circadian rhythms by light and physical exercise. *J Phys Fit Sport Med* 2016;5:287–99.
<https://doi.org/10.7600/jpfs.5.287>.
- [95] Boschert AL, Elmenhorst D, Gauger P, Li Z, Garcia-Gutierrez MT, Gerlach D, Johannes B, Zange J, Bauer A, Rittweger J. Sleep is compromised in –12° head down tilt position. *Front Physiol* 2019;10.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00397>.
- [96] Morrison SA, Mirnik D, Korsic S, Eiken O, Mekjavic IB, Dolenc-Groselj L. Bed rest and hypoxic exposure affect sleep architecture and breathing stability. *Front Physiol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00410>.
- [97] Liang X, Zhang L, Shen H, Chen X, Wan Y, Li L, Liang Y, Yu X, Guo Y, Yu J, Shu W, Tan C, Lv K, Xiao Y, Chen X, Chen S, Guo J. Effects of a 45-day head-down bed rest on the diurnal rhythms of activity, sleep, and heart rate. *Biol Rhythm Res* 2014;45:591–601. <https://doi.org/10.1080/09291016.2014.882093>.
- [98] Rai B, Kaur J. Salivary stress markers and psychological stress in simulated microgravity: 21 days in 6° head-down tilt. *J Oral Sci* 2011;53:103–7.
<https://doi.org/10.2334/josnusd.53.103>.

-
- [99] Meck J V., Dreyer SA, Warren LE. Long-Duration Head-Down Bed Rest: Project Overview, Vital Signs, and Fluid Balance. *Aviat Space Environ Med* 2009;80:A01–8. <https://doi.org/10.3357/asem.br01.2009>.
- [100] Zully J, Knab B. Chronobiologische Schlafforschung: der Beginn im Andechser Bunker. *Somnologie* 2015;19:158–70. <https://doi.org/10.1007/s11818-015-0019-3>.
- [101] Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest* 2017;127:437–46. <https://doi.org/10.1172/JCI90328>.
- [102] Anderson ST, FitzGerald GA. Sexual dimorphism in body clocks. *Science* (80-) 2020;369:1164–5. <https://doi.org/10.1126/science.abd4964>.
- [103] Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res* 2000;9:117–27. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00196.x>.
- [104] Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18:80–90. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>.
- [105] Roenneberg, Pilz, Zerbini, Winnebeck. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel)* 2019;8:54. <https://doi.org/10.3390/biology8030054>.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Mendt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Circadianer Rhythmus der Körperkerntemperatur während simulierter Schwerelosigkeit durch Bettruhe / Circadian rhythm of core body temperature during simulated microgravity due to bedrest selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Stefan Mendt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Mendt S, Maggioni MA, Nordine M, Steinach M, Opatz O, Belavý D, Felsenberg D, Koch J, Shang P, Gunga HC, Stahn A. *Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.*

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Beitrag im Einzelnen: Ich habe die Rohdaten zusammengestellt und aufbereitet und das Auswertungskonzept entworfen. Ich führte die Datenanalyse und statistische Auswertung durch und habe dafür nur von mir verfasste R-Skripte verwendet. Aus meiner Auswertung sind die Daten für alle Tabellen und die Abbildung 2 entstanden. Alle Tabellen und die Abbildung 2 in der Publikation wurden von mir erstellt. Ich habe die Literaturrecherche in Fachdatenbanken durchgeführt und den Erstentwurf verfasst. Als federführender Autor bei allen Manuskript-Abschnitten (Zusammenfassung, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion) habe ich die kritischen Anmerkungen der Co-Autoren eingearbeitet und das Manuskript in Absprache mit ihnen fertiggestellt. Das Manuskript wurde von mir in der Fachzeitschrift eingereicht. Im Rahmen des Peer-Review-Prozesses habe ich mit den Gutachtern korrespondiert und deren Kritiken in das Manuskript eingearbeitet. In meiner Rolle als Erstautor wirkte ich außerdem am Publikationsprozess mit und war für die abschließende Druckfreigabe verantwortlich.

Publikation 2

Mendt S, Gunga H-C, Felsenberg D, Belavy DL, Steinach M, Stahn AC. *Regular exercise counteracts circadian shifts in core body temperature during long-duration bed rest.*

NPJ Microgravity 2021;7:1.

<https://doi.org/10.1038/s41526-020-00129-1>

Beitrag im Einzelnen: Ich habe die Rohdaten zusammengestellt und aufbereitet und das Auswertungskonzept entworfen. Ich führte die Datenanalyse und statistische Auswertung durch und habe dafür nur von mir verfasste R-Skripte verwendet. Aus meiner Auswertung sind die Daten für alle Tabellen und Abbildungen entstanden. Alle Tabellen und die Abbildungen in der Publikation wurden von mir erstellt. Ich habe die Literaturrecherche in Fachdatenbanken durchgeführt und den Erstentwurf verfasst. Als federführender Autor bei allen Manuskript-Abschnitten (Zusammenfassung, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion) habe ich die kritischen Anmerkungen der Co-Autoren eingearbeitet und das Manuskript in Absprache mit ihnen fertiggestellt. Im Rahmen des Peer-Review-Prozesses habe ich mit den Gutachtern korrespondiert und deren Kritiken in das Manuskript eingearbeitet. In meiner Rolle als Erstautor wirkte ich außerdem am Publikationsprozess mit und war für die abschließende Druckfreigabe verantwortlich.

Publikation 3

Mendt S, Brauns K, Friedl-Werner A, Belavy DL, Steinach M, Schlabs T, Werner A, Gunga H-C, Stahn AC. *Long-Term Bed Rest Delays the Circadian Phase of Core Body Temperature*.

Front Physiol 2021;12:658707.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.658707>

Beitrag im Einzelnen: Ich habe die Rohdaten zusammengestellt und aufbereitet und das Auswertungskonzept entworfen. Ich führte die Datenanalyse und statistische Auswertung durch und habe dafür nur von mir verfasste R-Skripte verwendet. Aus meiner Auswertung sind die Daten für alle Tabellen und Abbildungen entstanden. Alle Tabellen und die Abbildungen in der Publikation wurden von mir erstellt. Ich habe die Literaturrecherche in Fachdatenbanken durchgeführt und den Erstentwurf verfasst. Als federführender Autor bei allen Manuskript-Abschnitten (Zusammenfassung, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion) habe ich die kritischen Anmerkungen der Co-Autoren eingearbeitet und das Manuskript in Absprache mit ihnen fertiggestellt. Das Manuskript wurde von mir in der Fachzeitschrift eingereicht. Im Rahmen des Peer-Review-Prozesses habe ich mit den Gutachtern korrespondiert und deren Kritiken in das Manuskript eingearbeitet. In meiner Rolle als Erstautor wirkte ich außerdem am Publikationsprozess mit und war für die abschließende Druckfreigabe verantwortlich.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der Publikationen

Publikation I: Methodenvergleich

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2014** Selected Editions: SCIE SSCI
Selected Categories: "**BIOLOGY**" Selected Category Schema: WoS

Gesamtanzahl: 85 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cities	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	BIOLOGICAL REVIEWS	7,868	9.670	0.016000
2	PLOS BIOLOGY	25,729	9.343	0.093000
3	eLife	3,179	9.322	0.025000
4	BMC BIOLOGY	3,676	7.984	0.017000
5	Physics of Life Reviews	950	7.478	0.003000
6	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY B- BIOLOGICAL SCIENCES	32,026	7.055	0.079000
7	BIOSCIENCE	13,169	5.524	0.014000
8	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY B- BIOLOGICAL SCIENCES	41,341	5.051	0.094000
9	FASEB JOURNAL	41,076	5.043	0.069000
10	QUARTERLY REVIEW OF BIOLOGY	3,445	4.889	0.003000
11	BIOESSAYS	9,096	4.730	0.019000
12	Biology Direct	1,445	4.658	0.007000
13	BIOELECTROCHEMISTRY	3,754	4.172	0.005000
14	Geobiology	1,596	3.825	0.006000
15	CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL	3,809	3.343	0.007000
16	Biology Letters	7,170	3.248	0.028000
17	RADIATION RESEARCH	8,207	2.911	0.011000
18	JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY	27,664	2.897	0.040000
19	JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS	2,617	2.774	0.004000
20	Interface Focus	748	2.630	0.004000
21	ASTROBIOLOGY	2,034	2.585	0.007000
22	Biology Open	789	2.416	0.005000
23	JOURNAL OF THEORETICAL BIOLOGY	17,826	2.116	0.026000
24	JOURNAL OF BIOSCIENCES	2,309	2.064	0.004000
25	Advances in Experimental Medicine and Biology	14,136	1.958	0.035000

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature.

Chronobiol Int 2017;34:666–76.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>

Publikation II: Auswirkung von Widerstandstraining

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 69 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	745,692	43.070	1.285010
2	SCIENCE	680,994	41.037	1.070190
3	National Science Review	1,842	13.222	0.006500
4	Science Advances	21,901	12.804	0.110010
5	Nature Communications	243,793	11.878	1.103290
6	Nature Human Behaviour	1,230	10.575	0.006550
7	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	661,118	9.580	1.022190
8	Science Bulletin	3,569	6.277	0.009840
9	Scientific Data	3,240	5.929	0.015610
10	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	1,994	5.122	0.006540
11	Journal of Advanced Research	2,691	5.045	0.004780
12	Research Synthesis Methods	1,932	5.043	0.005420
13	GigaScience	2,674	4.688	0.012510
14	Annals of the New York Academy of Sciences	46,385	4.295	0.025840
15	Scientific Reports	302,086	4.011	1.061540
16	Journal of the Royal Society Interface	12,933	3.224	0.029190
17	NPJ Microgravity	203	3.111	0.000670
18	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	19,227	3.093	0.028200

ARTICLE OPEN



Regular exercise counteracts circadian shifts in core body temperature during long-duration bed rest

Stefan Mendt¹, Hanns-Christian Gunga¹, Dieter Felsenberg^{2,5}, Daniel L. Belavy^{2,3}, Mathias Steinach^{1,6} and Alexander C. Stahn^{1,4,6}✉

With NASA's plans for the human exploration of Mars, astronauts will be exposed to mission durations much longer than current spaceflight missions on the International Space Station. These mission durations will increase the risk for circadian misalignment. Exercise has gained increasing interest as a non-pharmacological aid to entrain the circadian system. To assess the potential of exercise as a countermeasure to mitigate the risk for circadian disorders during spaceflight, we investigated the effects of long-term head-down tilt bed rest (HDBR) with and without exercise on the circadian rhythm of core body temperature. Core body temperature was recorded for 24 h using a rectal probe in sixteen healthy men (age: 30.5 ± 7.5 years (mean \pm SD)) after 7 days and 49 days of HDBR. Five participants underwent HDBR only (CTR), five participants underwent HDBR and performed resistive exercises (RE), and six participants underwent HDBR and performed resistive exercises superimposed with vibrations (RVE). The exercise was scheduled three times per week. CTR showed a phase delay of 0.69 h. In contrast, both exercise groups were characterized by a phase advance (0.45 h for RE and 0.45 h for RVE; $p = 0.026$ for interaction between time and group). These findings suggest that resistive exercise (with or without vibration) may also serve as a countermeasure during spaceflight to mitigate circadian misalignments. The results could also be important for increasing awareness about the role of circadian disorders in long-term bedridden patients.

npj Microgravity (2021)7:1; <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00129-1>

INTRODUCTION

Shift work, traveling through several time zones in a relatively short time, and spaceflight can challenge the temporal adaptation of the circadian rhythm to a 24-h day. Failure to properly entrain the body's internal clock leads to circadian misalignment, which can impair mental^{1,2} and physical^{3,4} performance, and have considerable adverse long-term effects on health and well-being⁵⁻⁹. Astronauts are particularly vulnerable to circadian disorders because of shift work, high workloads, increased stress levels, irregular day and night cycles, and altered physical activity levels¹⁰. Recent data suggest that circadian misalignment occurs on about 20% of days during standard missions on the International Space Station, resulting in about 1 h loss in sleep per night¹¹. Circadian disruptions and sleep loss could have significant consequences on the health, safety, operational performance, and success of astronaut crews, stressing the need to assess effective countermeasures to mitigate circadian disorders during spaceflight¹². This will be even more critical for long-duration exploratory missions, including missions to Mars because the prolonged confinement and isolation may further challenge regular behavioral routines (i.e., sleep/wake and rest/activity cycles) and thus potentially exacerbated circadian disruption¹³.

During these missions, astronauts need to engage in daily exercise routines to minimize the effects of cardiovascular deconditioning and muscle and bone loss associated with weightlessness^{14,15}. An increasing number of studies suggest that in addition to light¹⁶ and social routines such as regular meal times¹⁷, physical exercise¹⁸ could be a potent "zeitgeber" for

entraining the circadian system. The role of physical exercise to mitigate circadian misalignment during spaceflight is currently not well understood.

Head-down tilt bed rest (HDBR) is considered an excellent terrestrial model to mimic some of the stressors associated with spaceflight on the human body^{19,20}. Whereas the influence of gravity is still present, 6 degrees HDBR causes physiological responses similar to those naturally occurring in space, including, but not limited to a fluid shift to the upper body, the absence of changes in posture and working against the force of gravity, and limited locomotion and reduced physical activity. Given the highly controlled and standardized settings of HDBR, HDBR has been used as a model to assess the efficacy of countermeasures against muscle and bone loss, and cardiovascular deconditioning¹⁹. Previous studies suggest that HDBR also induces a phase delay of circadian rhythms (range of average phase delays: ~ 1.3 to 4.0 min/day)²¹⁻²³. However, it is unknown whether regular exercise could mitigate such effects.

To address this gap, we investigated the effects of 60 days of 6 degrees HDBR with and without regular resistive exercise on the circadian rhythm of core body temperature. The study was conducted as part of the Berlin Bed Rest Study 2 (BBR2-2)²⁴. Based on a previous experiment investigating the effects of time of exercise on a circadian rhythm during 3-day horizontal bed rest²⁵, we predicted that HDBR without exercise would induce a phase delay of circadian rhythm, which would be counteracted by the exercise program.

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Physiology, Center for Space Medicine and Extreme Environments Berlin, Berlin, Germany. ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Centre for Muscle and Bone Research, Berlin, Germany. ³Institute for Physical Activity and Nutrition, School of Exercise and Nutrition Sciences, Deakin University, Geelong, Australia. ⁴Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. ⁵Deceased: Dieter Felsenberg. ⁶These authors contributed equally: Mathias Steinach, Alexander C. Stahn. ✉email: astahn@penmedicine.upenn.edu

RESULTS

Data quality and demographics

To assess the effect of HDBR with and without resistance exercise as a countermeasure on the circadian timing system, rectal core body temperature (CBT) was continuously recorded for 24 h after one week (HDBR7) and after 7 weeks (HDBR49) of HDBR. Data are reported for a total of $N = 16$ healthy, young men, who were randomly allocated to one of the following subgroups during the baseline data collection of BBR2-2: HDBR only (CTR) ($n = 5$), HDBR plus resistive exercise (RE) ($n = 5$) and HDBR plus resistive exercise combined with vibrations (RVE) ($n = 6$). Detailed demographics for each group are provided in Table 1.

All temperature profiles showed a clear daily rhythm, i.e., the lowest temperature in the early morning and the highest in the early evening, and a good degree of parallelism with a flattening of the temperature profile around the afternoon to evening (Fig. 1).

Changes in diurnal rhythms of rectal temperature

Visual inspection revealed a slight phase shift in CTR on HDBR49 (delayed increase in CBT in the morning). Individual data temperature profiles were approximated by a cosinor model to determine mesor, amplitude, and acrophase. All model fits confirmed the existence of a rhythm in the time series ($p < 0.0001$). Descriptive means and standard errors for mesor, amplitude, and acrophase at HDBR7 and HDBR49 for each group are provided in Table 2. Data at HDBR7 were comparable to cosinor rhythm parameters of CBT observed in healthy young participants²⁶.

Mesor and amplitude remained nearly unchanged between HDBR7 and HDBR49 across all groups (Table 2). This was confirmed by mixed linear models that did not reveal any significant main effects for time and group or their interaction (Table 3). Mean acrophase ranged between 16.60 and 17.65 h for all groups (Table 2). The non-exercise group (CTR) showed opposite changes in acrophase from HDBR7 to HDBR49 compared to both exercise groups (RE and RVE). The CTR group was characterized by a phase delay, whereas we observed a phase advance in RE and RVE. These changes were quantified by a significant interaction between time and group for acrophase ($F_{1, 14} = 6.19$, $p = 0.026$). RE and RVE were characterized by a comparable phase advance (estimated mean \pm SE: -0.45 ± 0.40 h for RE and -0.45 ± 0.35 h for RVE), and their interaction with CTR showed a strong effect for both subgroups (Hedge's $g > 1.2$), almost reaching the level of significance (RE vs. CTR: -1.15 ± 0.56 h, $t(13) = 2.04$, $p = 0.062$; RVE vs. CTR: -1.15 ± 0.54 h, $t(13) = 2.14$, $p = 0.052$) (Fig. 2).

DISCUSSION

We here investigated the effects of long-duration head-down tilt bed rest (HDBR) with and without resistance exercise on the circadian rhythm of core body temperature. We found that HDBR induces a phase delay of circadian rhythm after 49 days of HDBR.

Table 1. Participant characteristics at baseline.

Group	<i>n</i>	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
CTR	5	28.2 \pm 5.8	79.3 \pm 5.3*	176.9 \pm 3.1
RE	5	31.5 \pm 6.3	69.6 \pm 4.2	176.8 \pm 3.1
RVE	6	31.6 \pm 10.1	80.4 \pm 7.0*	179.2 \pm 5.0

Values are means and standard deviations.

*Significantly different from RE ($p < 0.05$, Wilcoxon's signed-rank test).

This phase shift was counteracted by high-intensity resistance exercise training. Whether the resistance training was superimposed by whole-body vibrations or did not mediate this effect.

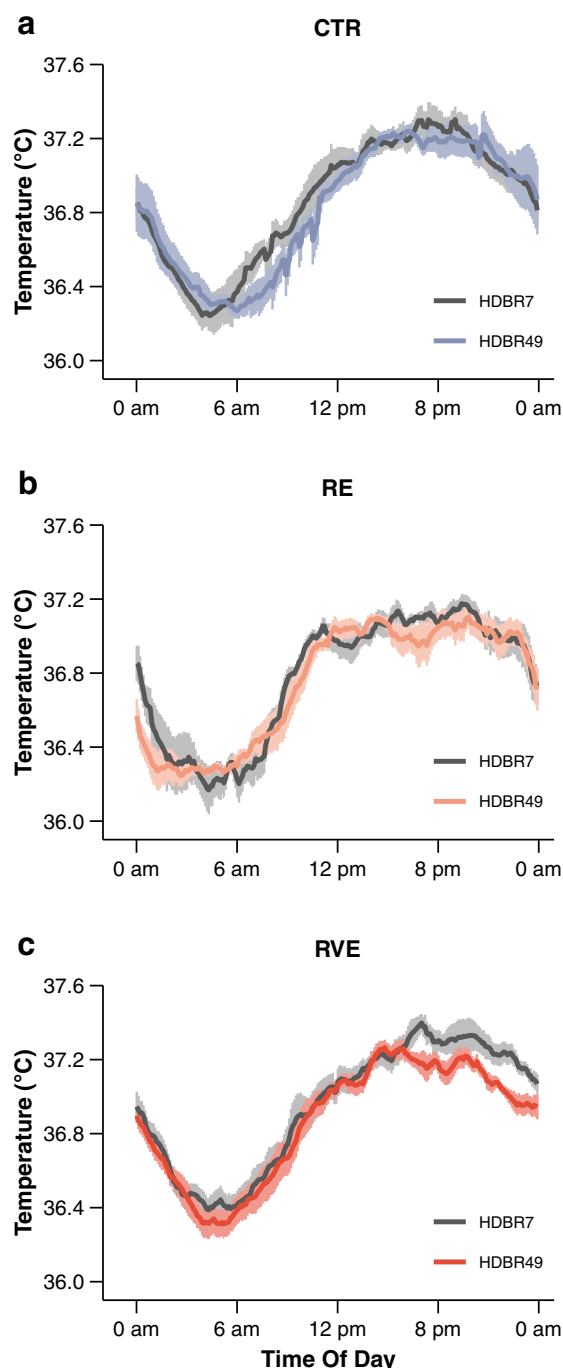


Fig. 1 Average 24-h rectal temperature profiles on day 7 (dark solid line) and day 49 (colored solid line) of strict head-down tilt bed rest (HDBR). **a** CTR performed HDBR only ($n = 5$), **b** RE performed HDBR plus three times per week high-load resistive exercise ($n = 5$), **c** RVE performed the same exercise as RE, but with additional superimposed whole-body vibrations ($n = 6$). Vertical bars denote standard errors.

Table 2. Effect of head-down tilt bed rest (HDBR) on 24-h rectal temperature rhythm.

Parameter	Group	HDBR7	HDBR49
Mesor (°C)	CTR	36.86 ± 0.05	36.83 ± 0.06
	RE	36.78 ± 0.03	36.75 ± 0.02
	RVE	36.95 ± 0.05	36.87 ± 0.03
Amplitude (°C)	CTR	0.48 ± 0.04	0.49 ± 0.03
	RE	0.44 ± 0.07	0.46 ± 0.04
	RVE	0.46 ± 0.04	0.44 ± 0.04
Acrophase (h)	CTR	16.95 ± 0.53	17.65 ± 0.49
	RE	17.05 ± 0.32	16.60 ± 0.55
	RVE	17.52 ± 0.26	17.07 ± 0.43

Data are means and standard errors. Circadian parameters were determined by cosinor analysis using 24-h core body temperature recordings. Data were collected on day 7 (HDBR7) and day 49 (HDBR49) of HDBR. CTR performed HDBR only ($n = 5$). RE performed HDBR plus three times per week high-load resistive exercise ($n = 5$). RVE performed HDBR and the same exercise as the RE group, but with additional superimposed whole-body vibrations ($n = 6$).

Table 3. Effects for linear mixed models examining the effects of time and group on mesor, amplitude, and acrophase.

Parameter	Factor	df_1	df_2	F	p
Mesor	Time	1	14	3.23	0.094
	Group	1	14	<0.01	0.969
	Time × Group	1	14	0.17	0.683
Amplitude	Time	1	14	0.01	0.908
	Group	1	14	0.52	0.484
	Time × Group	1	14	0.10	0.759
Acrophase	Time	1	14	0.27	0.609
	Group	1	14	0.20	0.658
	Time × Group	1	14	6.19	0.026

Results are based on 2×2 mixed-model ANOVA. Time and group were modeled as fixed factors. Time was characterized by the levels HDBR7 and HDBR49. Group was entered with two levels, comparing CTR ($n = 5$) to bed rest plus resistive exercise irrespective of the exercise protocol (pooled data from RE and RVE, $n = 11$). df_1 , numerator degrees of freedom; df_2 , denominator degrees of freedom; F , F -statistic; p , p -value.

The suprachiasmatic nucleus (SCN) in men has an intrinsic period of 24 h and 11 min²⁷. Using external temporal cues, so-called “zeitgeber”, the SCN entrains the circadian rhythm to 24-h day-night cycles²⁸. Environmental conditions during BBR2-2 were similar to those encountered in normal everyday life including conventional lighting (i.e., participants were not exposed to special lighting conditions; room light could be adjusted according to personal preferences except during night), regular sleep-wake cycles, regular meal times, limited social contacts (i.e., restricted to staff members and other participants), and no temporal isolation (e.g., participants had access to clocks and were exposed to natural daylight through a window). These daily photic and non-photoc stimuli are well-known to entrain the SCN to the 24-h day-night cycle²⁹.

Yet, we still observed a phase delay of 42 min after 42 days of HDBR. This observation is in line with previous bed-rest studies. During a 7-day HDBR study acrophase of body temperature rhythm was delayed by 18 min²¹. Likewise, at the end of a 17-day HDBR study the circadian phase of rectal temperature was delayed by

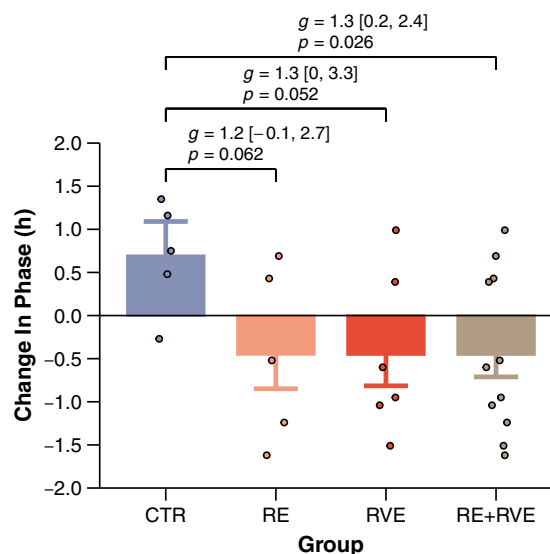


Fig. 2 Changes in the circadian phase of rectal temperature from day 7 to day 49 of head-down tilt bed rest (HDBR). CTR, control group, i.e., bed rest only HDBR only ($n = 5$). RE, bed rest combined with resistance exercise ($n = 5$). RVE, bed rest combined with resistive exercise superimposed with whole-body vibrations ($n = 6$). Data are presented as estimated means and standard errors. Individual data are shown as dots. Positive numbers are defined as phase advances and negative numbers as phase delays. Effect sizes are Hedge's g with 95% confidence intervals.

~40 min²³. This is also supported by a study investigating the effect of HDBR on melatonin. After 11 days of HDBR the average melatonin secretion peak was delayed by 16 min²². The average phase delay per day reported in these studies and our findings are highly comparable (range: 1–4 min/day) despite considerable differences between studies relative to lighting conditions, outcome measures, study durations, and data collection schedules. It should be noted though that the phase shift was not statistically different from zero in these studies, which we attribute to lack of power due to considerable inter-individual variation between subjects, relatively small mean phase delays per day, and small sample sizes.

Immobilization is characterized by inactivity and the absence of changes in posture during the day. Postural changes, physical activity levels, and diurnal variations in sleep-wake cycles are critical for entraining the circadian clock to 24 h. Studies using small rodents substantiate our assumption. Restriction of locomotor activity dampens the entrainment of the circadian clock^{30,31}. Bed rest participants also hardly change their body position from rest-activity to sleep and vice versa. Phase delays have been also observed in horizontal bed rest studies^{19,25}, suggesting that immobilization rather than head-down tilt posture account for the phase shifts in circadian rhythm. In RE and RVE the circadian phase was advanced, i.e., shifted to an earlier time of day by about 0.5 h. Considering the HDBR-induced phase delay observed in the CTR group (about 0.7 h) this corresponds to a phase advance of about 1.2 h in the exercise groups. This effect is likely to be explained by the exercise program since the phase-shifting effect was similar in both exercise groups and the remaining conditions were similar across participants during HDBR. Collectively, these data demonstrate that resistance exercise performed three times per week between 10 am and 1 pm induces a phase advance.

Our findings are supported by various studies investigating the acute effects of exercise on the circadian system. Buxton and colleagues examined the effect of a single exercise session (1 h of high-intensity exercise on a stair climber) at morning, afternoon,

evening, and night on the melatonin rhythm in a 3-day horizontal bed rest study with participants in recumbent posture²⁵. Their data suggested a switch from a phase delay to a phase advance for exercise sessions performed 12 h after melatonin secretion onset²⁵. These data would predict exercise-induced phase advances for exercise scheduled after 11 am. Similar conclusions are supported by Edwards et al., who investigated the effects of a single bout of 30-min cycle ergometer exercise on rectal temperature³². They reported phase advances when exercise was performed three to eight hours after CBT reached its minimum (CBT_{min})³². With a CBT_{min} around 5 am³³ this would correspond to a phase advance associated with exercise between 8 am and 1 pm. These data are also supported by Miyazaki and colleagues who studied the timing of daily aerobic exercise on phase shifts exercise in participants who followed a 23 h 40 min sleep-wake cycle for 15 days³⁴. A phase advance was observed when exercise was performed 6–9 h after the peak of plasma melatonin³⁵. Given that plasma melatonin peak coincides with CBT_{min} around 5 am³³, these data would predict a phase advance of CBT when exercise was performed between 11 am and 2 pm. Youngstedt and coworkers investigated the effects of 1 h of moderate treadmill exercise on three consecutive days at eight different day and night times in over 100 participants who followed a 90-min laboratory ultra-short sleep-wake cycle³⁶. The authors reported a phase advance of 6-sulphatoxymelatonin when exercise was carried out between 7 am and 4 pm, and phase delays when exercising between 7 pm and 4 am³⁶. These findings are in line with our data showing a phase advance of core body temperature in response to regular exercise performed between 10 am and 1 pm.

Our findings may be attributed to the effects of resistive exercise on the molecular clocks in the periphery^{37,38}. One-legged resistive exercise, for example, alters the gene expression of clock genes in skeletal muscle compared to the non-exercised leg³⁹. Whether such changes are then also reflected in the circadian central pacemaker (i.e., SCN), is currently unclear⁴⁰. The roles and interactions of exercise intensity, type, and duration on the circadian timing system are also not well understood. This is exacerbated by the fact that it is unclear to what extent exercise alone is responsible for a phase shift. The above-mentioned studies were performed under light conditions which are known to affect the circadian system (exceeding 15 lux)⁴¹. Exercise activates the sympathetic nervous system causing pupils to dilate. In turn, larger amounts of light can be absorbed by the retina, which could contribute to the phase advance observed in the exercise groups^{42,43}.

Although we observed opposite phase-shift effects in a highly standardized HDBR study (i.e., BBR2-2), our experiment is not without limitation. A higher data sampling could substantiate whether circadian shifts persist with the progress of bed rest. We have also not collected any behavioral data that could reflect the changes in circadian rhythms. Given the phase-shift effects in the present and previous HDBR studies we would expect these effects to be rather small though. Mental performance, for example, correlates with the circadian rhythm of core body temperature^{44,45}. In HDBR studies of 60 and 90 days, no negative effects on cognitive functioning were found⁴⁶. However, a general statement about the influence of bed rest on mental performance is hampered by differences in the administered cognitive test, practice effects, task difficulty, and participants' characteristics^{45,47}. Lipnicki and Gunga⁴⁷ reviewed 17 bed rest studies varying in duration between 7 and 70 days. They concluded that reported results vary considerably between studies, ranging from a detrimental effect to improvements in cognitive functions. Moreover, exercising during HDBR has been shown to mitigate some of the negative effects of HDBR on the brain⁴⁸. It is possible that such effects correlate with circadian alterations in response to HDBR because the exercise and non-exercise groups experienced a phase shift in opposite directions. Furthermore, altered circadian rhythms have been observed in various mood disorders⁴⁹.

We have not collected any mood data, but previous HDBR studies reported adverse effects of bed rest on mental health. Ishizaki and colleagues observed increases in depressive and neurotic levels in a 20-day HDBR study. Notably, exercise training did not moderate this effect⁵⁰. Likewise, Liu et al. demonstrated increases in depressive symptoms, and decreases in positive affect irrespective of physical exercise after 45 days of HDBR⁵¹. Participants of the present study were psychologically and medically healthy, and had no history of the psychological disease. A psychologist was available for consultation during the study²⁴, and we are not aware of any reported adverse behavioral outcomes of the present study. Finally, we acknowledge that we did not acquire data on sleep duration and quality as part of the present experiment. In the 17-day HDBR study by Monk et al. participants showed poorer subjectively rated sleep quality and significantly longer nocturnal sleep onset latencies, but also some recovery with increasing duration of HDBR²³. Future studies investigating the effects of bed rest on the circadian timing system should consider the relationship between phase shifts, sleep duration and quality, and neurobehavioral outcomes.

Taken together, our data suggest that long-duration bed rest weakens the entrainment of the circadian system, indicated by a phase delay of CBT. Regular exercise performed in the morning induces a phase advance and has the potential to counteract circadian misalignment. These findings underline the potential of exercise as a non-pharmacological aid to entrain the circadian system and help to raise awareness about the risk of circadian disorders in long-term bedridden patients. Resistive exercise may go beyond its role to support muscle and bone health, and also serve as a countermeasure to mitigate circadian misalignments associated with shift work, jet lag, and space travel. Future studies need to explore the underlying mechanisms and elucidate the interaction between light exposure and exercise on the circadian system.

METHODS

Experimental design

The research was performed as part of the 2nd Berlin BedRest Study (BBR2-2) in a psychiatric ward on the medical campus Benjamin Franklin at Charité – Universitätsmedizin Berlin between 2007 and 2008. Details of the overall BBR2-2 study protocol are reported elsewhere²⁴. Briefly, twenty-four healthy men (age: 32.5 ± 7.7 years ($M \pm SD$)) were exposed to 60 days of 6 degrees head-down tilt (HDBR). They were randomly assigned via block randomization to one of the following groups: HDBR only (CTR), HDBR plus resistive exercise only (RE), and HDBR plus resistive exercise with superimposed whole-body vibration (RVE). To assess the effect of long-term exposure on the circadian system, 24-h rectal temperature data were collected on the 7th (HDBR7) and the 49th day of HDBR (HDBR49). To minimize the potential influence of bed rest associated with the beginning of bed rest (e.g., discomfort, pain, sleep difficulties)⁵² on the circadian rhythm, the first data recording was performed after 1 week of bed rest (HDBR7). Temperature measurements and exercise sessions were carried out on different days in order to avoid acute effects of exercise on the rectal temperature³³. Weekly exercise sessions were conducted on Monday, Wednesday, and Friday, while data collections took place on Sunday. The study was approved by the local ethical committee of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Participants

Twenty-four healthy men were enrolled in the study. Inclusion criteria comprised the absence of chronic diseases, sleep disorders, any kind of metabolic or hormonal disturbances, any metabolic diseases, and regular intake of medication. Additional details on exclusion and inclusion criteria are given elsewhere²⁴. After the purpose, protocols, and known risks of the tests had been explained, all participants provided informed written consent before participating in the study. One participant of the RVE group felt unable to perform the exercises in HDBR and was assigned to the CTR group prior to the start of bed rest. Another participant from the RE group withdrew from the study after 30 days of bed rest for medical reasons²⁴. All other twenty-three participants (CTR, $n = 9$; RE, $n = 7$; RVE, $n = 7$) completed 60 days of bed rest. Out of the fourteen participants from the two

intervention groups, nine participants completed all 25 exercise sessions, three participants missed one session, one participant missed two sessions, and another participant missed four exercise sessions. Seven subjects did not meet the data quality criteria of core body temperature recordings and were excluded from the analyses (see section data analysis for details). The final data set comprised 16 participants with $n = 5$ in the CTR group, $n = 5$ in the RE group, and $n = 6$ in the RVE group. The anthropometric characteristics of the three groups are given in Table 1. There were no significant differences in age and height between groups (all $p \geq 0.60$, Wilcoxon's signed-rank test). The RE group, however, was characterized by significantly lower weight compared to CTR and RVE (Table 1).

Experimental procedures

Bed rest protocol. Participants could change from supine to prone or lateral position as long as their legs were kept straight and the head remained lower than the feet. Activities were limited to a minimum level and performed in the head-down tilt position, including eating, urination, defecation, and personal hygiene. Diet was carefully controlled and served on a fixed schedule. Eating outside these times was not permitted. Participants were accommodated in pairs and in rooms with windows. A regular sleep/wake cycle was ensured by a normal light/dark cycle (i.e., natural daylight, domestic light, and by lights off between 11 pm and 7 am). Once the lights were turned out, participants were not allowed to perform any activity that interfered with sleeping. Compliance with the HDBR protocol was ensured by video monitoring.

Exercise protocol. Exercises were performed three times per week; on Monday, Wednesday, and Friday within one of four 45-min time-slots between 10 am and 1 pm. The training was scheduled such that participants rotated their time-slots from one exercise session to the next to avoid "time of day" effects on performance. Exercise sessions were structured as follows: (1) short warm-up (bilateral leg press with 50% of pre-bed rest maximum voluntary contraction); (2) bilateral leg press (75–80% of maximum); (3) single-leg heel raises (about 1.3 times of their HDBR1 body weight); (4) double-leg heel raises (about 1.8 times of their HDBR1 body weight); and finally (5) back and forefoot raise (performing hip and lumbar spine extension against gravity with ankle dorsiflexion; a force 1.5 times body weight was applied at the shoulders). The RVE group additionally received vibration with frequencies between 16 and 26 Hz, depending on the exercise. Each exercise session was performed on the Galileo Space exercise device (Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Germany).

Core body temperature recordings. Rectal temperature was recorded using a flexible 4-mm NTC-thermal sensor (YSI 400 compatible, BlueTemp® products, bluepoint medical GmbH & Co, KG, Selmsdorf, Germany). The thermistor was inserted 5 cm past the anal sphincter. The temperature was continuously recorded using a mobile physiological monitoring system (HealthLab System, Koralewski Industrie Elektronik, Hambühren, Germany). The data was stored on the system and transferred to a personal computer after completion of the recording.

Data analysis

Each raw temperature profile was visually inspected prior to further analyses. Changes in temperature related to hygiene activities or signal losses were manually excluded. Temperature profiles were then averaged over 6-min intervals. Data sets containing less than 85% of the 24-h recording time were discarded. Rhythm characteristics were estimated by fitting a sinusoidal function to the 24-h temperature profiles⁵⁴. We applied a sinusoid with a single 24-h period in order to facilitate the comparison with previous bed rest studies²³. Each time series was quantified by the fitted curve parameters mesor (mean of the fitted cosinor model), amplitude (half the difference between the highest and lowest value of the fitted curve), and acrophase (time point of the highest value of the fitted cosinor model). Data are reported as means and standard errors (SE) unless reported otherwise. Differences between HDBR7 and HDBR49 and intervention groups were assessed using mixed linear models with time (HDBR7 vs. HDBR49) and group (non-exercise vs. exercise) as fixed factors, and subjects as random factors with random intercepts for subjects. Normality and homogeneity were checked by visual inspection of plots of residuals against fitted values ($Q-Q$ plots). Significant interactions were followed up by running another model to determine parameter estimates of the interactions between CTR and RE, and CTR and RVE, respectively.

S. Mendt et al.

Covariance matrices were determined by restricted maximum likelihood (REML) estimation. p -values were obtained by using Satterthwaite's approximation for denominator degrees of freedom. Effect sizes were reported as Hedge's g and their 95% confidence intervals using bootstrapping⁵⁵. The level of significance was set at 0.05 (two-sided) for all testing. All analyses and graphical illustrations were performed using the software package R⁵⁶.

Reporting summary

Further information on experimental design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this paper.

DATA AVAILABILITY

The data that support the findings of this study are openly available in figshare at <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12129534>.

Received: 17 April 2020; Accepted: 26 November 2020;

Published online: 05 January 2021

REFERENCES

- Basner, M. et al. Effects of night work, sleep loss and time on task on simulated threat detection performance. *Sleep* **31**, 1251–1259 (2008).
- Chellappa, S. L., Morris, C. J. & Scheer, F. A. J. L. Effects of circadian misalignment on cognition in chronic shift workers. *Sci. Rep.* **9**, 699 (2019).
- Thun, E., Bjorvatn, B., Flo, E., Harris, A. & Pallesen, S. Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep. Med. Rev.* **23**, 1–9 (2015).
- Reilly, T. & Waterhouse, J. Sports performance: is there evidence that the body clock plays a role? *Eur. J. Appl. Physiol.* **106**, 321–332 (2009).
- Goel, N., Basner, M., Rao, H. & Dinges, D. F. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **119**, 155–190 (2013).
- Perlis, M. L. et al. Nocturnal wakefulness as a previously unrecognized risk factor for suicide. *J. Clin. Psychiatry* **77**, e726–e733 (2016).
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S. & Shea, S. A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 4453–4458 (2009).
- Savvidis, C. & Koutsilieris, M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol. Med.* **18**, 1249–1260 (2012).
- Baron, K. G. & Reid, K. J. Circadian misalignment and health. *Int. Rev. Psychiatry* **26**, 139–154 (2014).
- Guo, J.-H. et al. Keeping the right time in space: importance of circadian clock and sleep for physiology and performance of astronauts. *Mil. Med. Res.* **1**, 23 (2014).
- Flynn-Evans, E. E., Barger, L. K., Kubey, A. A., Sullivan, J. P. & Czeisler, C. A. Circadian misalignment affects sleep and medication use before and during spaceflight. *NPJ Microgravity* **2**, 15019 (2016).
- Mallis, M. M. & DeRoshia, C. W. Circadian rhythms, sleep, and performance in space. *Aviat. Sp. Env. Med.* **76**, B94–B107 (2005).
- Basner, M. et al. Mars 520-d mission simulation reveals protracted crew hypokinesia and alterations of sleep duration and timing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 2635–2640 (2013).
- Loehr, J. A. et al. Physical training for long-duration spaceflight. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* **86**, A14–A23 (2015).
- Petersen, N. et al. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extrem. Physiol. Med.* **5**, 9 (2016).
- Hushe, J., Eichele, G. & Oster, H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. *Bioessays* **37**, 1119–1128 (2015).
- Patton, D. F. & Mistlberger, R. E. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front. Neurosci.* **7**, 185 (2013).
- Lewis, P., Korf, H. W., Kuffer, L., Groß, J. V. & Erren, T. C. Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* **4**, e000443 (2018).
- Pavy-Le Traon, A., Heer, M., Narici, M. V., Rittweger, J. & Vernikos, J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). *Eur. J. Appl. Physiol.* **101**, 143–194 (2007).
- Hargens, A. R. & Vico, L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J. Appl. Physiol.* **120**, 891–903 (2016).
- Samel, A., Wegmann, H. M. & Vejvoda, M. Response of the circadian system to 6 degrees head-down tilt bed rest. *Aviat. Sp. Env. Med.* **64**, 50–54 (1993).

22. Hurwitz, S., Cohen, R. J. & Williams, G. H. Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J. Appl. Physiol.* **96**, 1406–1414 (2004).
23. Monk, T. H., Buysse, D. J., Billy, B. D., Kennedy, K. S. & Kupfer, D. J. The effects on human sleep and circadian rhythms of 17 days of continuous bedrest in the absence of daylight. *Sleep* **20**, 858–864 (1997).
24. Belavý, D. L. et al. The 2nd Berlin BedRest Study: protocol and implementation. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* **10**, 207–219 (2010).
25. Buxton, O. M., Lee, C. W., L'Hermite-Baleriaux, M., Turek, F. W. & Van Cauter, E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**, R714–R724 (2003).
26. Edwards, B., Waterhouse, J., Reilly, T. & Atkinson, G. A comparison of the suitabilities of rectal, gut, and insulated axilla temperatures for measurement of the circadian rhythm of core temperature in field studies. *Chronobiol. Int.* **19**, 579–597 (2002).
27. Duffy, J. F. et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 15602–15608 (2011).
28. Honma, S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J. Physiol. Sci.* **68**, 207–219 (2018).
29. Mistlberger, R. E. & Skene, D. J. Nonphotic entrainment in humans. *J. Biol. Rhythms.* **20**, 339–352 (2005).
30. Mrosovsky, N., Reeb, S. G., Honrado, G. I. & Salmon, P. A. Behavioural entrainment of circadian rhythms. *Experientia* **45**, 696–702 (1989).
31. Castillo, C., Molyneux, P., Carlson, R. & Harrington, M. E. Restricted wheel access following a light cycle inversion slows re-entrainment without internal desynchrony as measured in Per2Luc mice. *Neuroscience* **182**, 169–176 (2011).
32. Edwards, B., Waterhouse, J., Atkinson, G. & Reilly, T. Exercise does not necessarily influence the phase of the circadian rhythm in temperature in healthy humans. *J. Sport. Sci.* **20**, 725–732 (2002).
33. Rajaratnam, S. M. & Arendt, J. Health in a 24-h society. *Lancet* **358**, 999–1005 (2001).
34. Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S. & Honma, K. I. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **281**, R197–R205 (2001).
35. Yamanaka, Y. et al. Effects of physical exercise on human circadian rhythms. *Sleep. Biol. Rhythms* **4**, 199–206 (2006).
36. Youngstedt, S. D., Elliott, J. A. & Kripke, D. F. Human circadian phase-response curves for exercise. *J. Physiol.* **597**, 2253–2268 (2019).
37. Aoyama, S. & Shibata, S. The role of circadian rhythms in muscular and osseous physiology and their regulation by nutrition and exercise. *Front. Neurosci.* **11**, 63 (2017).
38. Tahara, Y., Aoyama, S. & Shibata, S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J. Physiol. Sci.* **67**, 1–10 (2017).
39. Zambon, A. C. et al. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol.* **4**, R61 (2003).
40. Yamanaka, Y. et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **307**, R546–R557 (2014).
41. Prayag, S. A., Münch, M., Aeschbach, D., Chellappa, L. S. & Gronfier, C. Light modulation of human clocks, wake, and sleep. *Clocks Sleep* **1**, 193–208 (2019).
42. Ishigaki, H., Miyao, M. & Ishihara, S. Change of pupil size as a function of exercise. *J. Hum. Ergol.* **20**, 61–66 (1991).
43. Hayashi, N. & Someya, N. Muscle metaboreflex activation by static exercise dilates pupil in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **111**, 1217–1221 (2011).
44. Valdez, P., Reilly, T. & Waterhouse, J. Rhythms of mental performance. *Mind Brain Educ.* **2**, 7–16 (2008).
45. Blatter, K. & Cajochen, C. Circadian rhythms in cognitive performance: methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiol. Behav.* **90**, 196–208 (2007).
46. Seaton, K. A., Slack, K. J., Sipes, W. A. & Bowie, K. E. Cognitive functioning in long-duration head-down bed rest. *Aviat. Space Environ. Med.* **80**, A62–A65 (2009).
47. Lipnicki, D. M. & Gunga, H.-C. Physical inactivity and cognitive functioning: results from bed rest studies. *Eur. J. Appl. Physiol.* **105**, 27–35 (2009).
48. Friedl-Werner, A., Brauns, K., Gunga, H.-C., Kühn, S. & Stahn, A. C. Exercise-induced changes in brain activity during memory encoding and retrieval after long-term bed rest. *Neuroimage* **223**, 117359 (2020).
49. Vadnie, C. A. & McClung, C. A. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus. *Neural Plast.* **2017**, 1504507 (2017).
50. Ishizaki, Y. et al. Changes in mood status and neurotic levels during a 20-day bed rest. *Acta Astronaut.* **50**, 453–459 (2002).
51. Liu, Q., Zhou, R., Chen, S. & Tan, C. Effects of head-down bed rest on the executive functions and emotional response. *PLoS ONE* **7**, e52160 (2012).
52. Meck, J. V., Dreyer, S. A. & Warren, L. E. Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance. *Aviat. Space Environ. Med.* **80**, A01–A08 (2009).
53. Lee, S. M., Williams, W. J. & Fortney Schneider, S. M. Core temperature measurement during supine exercise: esophageal, rectal, and intestinal temperatures. *Aviat. Sp. Env. Med.* **71**, 939–945 (2000).
54. Refinetti, R., Lissen, G. C. & Halberg, F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol. Rhythm Res.* **38**, 275–325 (2007).
55. Kirby, K. N. & Gerlanc, D. BootES: an R package for bootstrap confidence intervals on effect sizes. *Behav. Res. Methods* **45**, 905–927 (2013).
56. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (R Foundation for Statistical Computing, 2019).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the European Space Agency (ESA) for the opportunity to participate with the experiment in the 2nd Berlin BedRest Study (BBR2-2). We also thank all participants for their participation in the experiment. The study was supported by the Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) and the German Aerospace Center (DLR) through grants 50WB1030 and 50WB1330. We express our sincere gratitude to Prof. Dieter Felsenberg, leader of the 2nd Berlin BedRest Study and founder of the Centre for Muscle and Bone Research (ZMK) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, who passed away in the course of the review process of this manuscript. Dieter Felsenberg was not able to review the manuscript prior to submission but he was responsible for bedrest study design and countermeasure methodology, securing funding, and implementation and administration of the study and its resources.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

D.F. and D.L.B. organized and lead the BBR2-2. H.-C.G. designed and directed the experiment. M.S. supervised and performed data collection. S.M. preprocessed data for statistical analyses. A.C.S. performed statistical analyses. S.M. and A.C.S. wrote the manuscript. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

FUNDING

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00129-1>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.C.S.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Publikation III: Auswirkung von mehrwöchiger Bettruhe

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PHYSIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 81 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PHYSIOLOGICAL REVIEWS	28,712	25.588	0.024010
2	Annual Review of Physiology	9,466	19.556	0.010190
3	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,537	14.528	0.009430
4	PHYSIOLOGY	3,583	7.212	0.005380
5	International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity	11,154	6.714	0.018870
6	Comprehensive Physiology	4,877	6.604	0.009170
7	JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY	26,456	5.546	0.024290
8	Acta Physiologica	5,106	5.542	0.008320
9	EXERCISE AND SPORT SCIENCES REVIEWS	3,290	4.915	0.002720
10	Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology	805	4.700	0.000670
11	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	50,045	4.547	0.037090
12	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY	13,085	4.406	0.015510
13	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
14	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY	14,186	3.725	0.012280
15	PSYCHOPHYSIOLOGY	14,586	3.692	0.012670
16	JOURNAL OF GENERAL PHYSIOLOGY	7,476	3.628	0.007380
17	International Journal of Sports Physiology and Performance	5,072	3.528	0.009760

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-CELL PHYSIOLOGY	15,502	3.485	0.010450
19	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	18,917	3.469	0.013710
20	Frontiers in Physiology	21,190	3.367	0.052500
21	JOURNAL OF MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA	1,951	3.293	0.001080
22	CLINICAL JOURNAL OF SPORT MEDICINE	4,242	3.165	0.005100
23	PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY	9,355	3.158	0.009810
24	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-RENAL PHYSIOLOGY	16,035	3.144	0.017010
25	JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS	3,258	3.122	0.003220
26	JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	43,194	3.044	0.020180
27	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY	17,896	2.992	0.013690
28	Journal of Physiological Sciences	1,380	2.955	0.002160
29	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	1,854	2.952	0.002340
30	PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY	5,930	2.751	0.005660
31	PHYSIOLOGICAL GENOMICS	4,535	2.749	0.004520
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMETEOROLOGY	6,418	2.680	0.007220
33	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY	3,342	2.644	0.002740
34	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY	8,822	2.631	0.009440
35	EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	16,418	2.580	0.012130



Long-Term Bed Rest Delays the Circadian Phase of Core Body Temperature

OPEN ACCESS

Edited by:

Marc-Antoine Custaud,
Université d'Angers, France

Reviewed by:

Nastassia Navasiolava,
Centre Hospitalier Universitaire
d'Angers, France
Anne Pavy-Le Traon,
Centre Hospitalier Universitaire de
Toulouse, France

*Correspondence:

Alexander C. Stahn
astahn@penmedicine.upenn.edu

[†]ORCID:

Stefan Mendt
orcid.org/0000-0001-8227-9655
Katharina Brauns
orcid.org/0000-0002-9417-0750
Anika Friedl-Werner
orcid.org/0000-0002-9822-0348
Mathias Steinach
orcid.org/0000-0002-7457-4301
Thomas Schlabs
orcid.org/0000-0001-5504-3460
Hanns-Christian Gunga
orcid.org/0000-0002-0145-179X
Alexander C. Stahn
orcid.org/0000-0002-4030-4944

Specialty section:

This article was submitted to
Environmental, Aviation and Space
Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 26 January 2021

Accepted: 06 April 2021

Published: 10 May 2021

Citation:

Mendt S, Brauns K, Friedl-Werner A,
Belavy DL, Steinach M, Schlabs T,
Werner A, Gunga H-C and
Stahn AC (2021) Long-Term Bed
Rest Delays the Circadian Phase of
Core Body Temperature.
Front. Physiol. 12:658707.
doi: 10.3389/fphys.2021.658707

Stefan Mendt^{1†}, Katharina Brauns^{1†}, Anika Friedl-Werner^{1,2†}, Daniel L. Belavy^{3,4},
Mathias Steinach^{1†}, Thomas Schlabs^{1,5†}, Andreas Werner^{1,6}, Hanns-Christian Gunga^{1†} and
Alexander C. Stahn^{1,7*†}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Physiology, Center for Space Medicine and Extreme Environments Berlin, Berlin, Germany, ²INSERM U 1075 COMETE, Université de Normandie, Caen, France, ³School of Exercise and Nutrition Sciences, Institute for Physical Activity and Nutrition, Deakin University, Geelong, VIC, Australia, ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Center for Muscle and Bone Research, Berlin, Germany, ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Internal Medicine and Cardiology, Berlin, Germany, ⁶German Air Force – Centre of Aerospace Medicine, Aviation Physiology Training Centre, Aviation Physiology Diagnostic and Research, Königsbrück, Germany, ⁷Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

Spaceflight can be associated with sleep loss and circadian misalignment as a result of non-24 h light-dark cycles, operational shifts in work/rest cycles, high workload under pressure, and psychological factors. Head-down tilt bed rest (HDBR) is an established model to mimic some of the physiological and psychological adaptations observed in spaceflight. Data on the effects of HDBR on circadian rhythms are scarce. To address this gap, we analyzed the change in the circadian rhythm of core body temperature (CBT) in two 60-day HDBR studies sponsored by the European Space Agency [$n = 13$ men, age: 31.1 ± 8.2 years ($M \pm SD$)]. CBT was recorded for 36 h using a non-invasive and validated dual-sensor heatflux technology during the 3rd and the 8th week of HDBR. Bed rest induced a significant phase delay from the 3rd to the 8th week of HDBR (16.23 vs. 16.68 h, $p = 0.005$, $g = 0.85$) irrespective of the study site ($p = 0.416$, $g = -0.46$), corresponding to an average phase delay of about 0.9 min per day of HDBR. In conclusion, long-term bed rest weakens the entrainment of the circadian system to the 24-h day. We attribute this effect to the immobilization and reduced physical activity levels associated with HDBR. Given the critical role of diurnal rhythms for various physiological functions and behavior, our findings highlight the importance of monitoring circadian rhythms in circumstances in which gravity or physical activity levels are altered.

Keywords: inactivity, spaceflight, medical care, deconditioning, countermeasure, core body temperature

INTRODUCTION

The entrainment of the circadian timing system to the 24-h solar day is essential for various physiological and psychological functions. Circadian misalignment can impair cognitive and physical performance and lead to considerable negative long-term consequences on mental well-being and health (Thun et al., 2015; James et al., 2017; Xie et al., 2019; McGowan et al., 2020). Shift work, transmeridian flights, and spaceflight can challenge the temporal adaptation of the

circadian system because of misalignments between the timings of the central clock (suprachiasmatic nucleus within the hypothalamus), peripheral clocks (tissue and organ systems), and external cues, i.e., “zeitgeber” (Baron and Reid, 2014; Roenneberg and Mellow, 2016; Dibner, 2020).

An increasing body of research shows that non-photic stimuli related to specific behaviors such as sleep (Crowley et al., 2015), regular mealtimes (Lewis et al., 2020), social routines (Mistlberger and Skene, 2004), and exercise (Atkinson et al., 2007) can serve as important cues for the circadian entrainment. Whereas improvements in performance and health by positive interactions of exercise with the circadian system are gaining recognition (Lewis et al., 2018), the effect of reduced physical activity and immobilization on circadian rhythms has so far received little attention. In the clinical setting, bed rest is used to address various medical conditions, often as an initial or prophylactic treatment following a medical intervention (Allen et al., 1999). There is evidence that patients treated in intensive care units (ICU) are particularly vulnerable to disrupted circadian rhythms (Papaioannou et al., 2014; Oldham et al., 2016). Whether bed rest contributes to circadian disruptions in ICU patients remains to be determined because the patients’ circadian rhythms can be affected by environmental factors and medical conditions including illness characteristics, delirium, medication, altered light-dark cycles, and noise (Korompeli et al., 2017; Teliás and Wilcox, 2019).

Space agencies have been using head-down tilt bed rest (HDBR) to simulate critical physiological adaptations that astronauts encounter during spaceflight (Hargens and Vico, 2016; Pandiarajan and Hargens, 2020). Given the highly controlled and standardized protocols of this ground-based spaceflight analog investigating healthy people as astronaut surrogates (Sundblad et al., 2016), they overcome several confounders typically associated with clinical studies. They could play an important role in elucidating the effects related to bed rest on the circadian timing system. Circadian rhythms tend to phase shifts in response to HDBR (Samel et al., 1993; Monk et al., 1997; Hurwitz et al., 2004; Mendt et al., 2017). However, these studies comprised small sample sizes and differed in duration, data collection schedules, and circadian variables. To verify whether prolonged bed rest induces a robust effect on the circadian phase, we combined data on core body temperature (CBT) profiles collected at two different study sites, each investigating the effects of 60 days of HDBR. This was possible because the methodological approach for determining the circadian phase of CBT was identical across both study sites. We hypothesized that the lack of physical activity and absence of postural changes (i.e., reduction of the diurnal variations in rest/activity and sleep/wake cycles) weakens the circadian entrainment as indicated by a phase delay of CBT.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

The experiments were performed as part of the following two 60-day HDBR studies sponsored by the European Space Agency:

(1) the “2nd Berlin BedRest Study” (*BBR2-2*), carried out at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany in 2007/2008; and (2) “Effects of a nutritional cocktail consisting of anti-oxidant and anti-inflammatory supplements to prevent the deconditioning induced by 60 days of antiorthostatic bed rest” (*Cocktail*) performed at the Space Clinic of the Institute of Space Medicine and Physiology (MEDES-IMPS, Rangueil Hospital) in Toulouse, France in 2017. The primary objective of these studies was to assess the efficacy of a specific countermeasure protocol to prevent muscle and bone loss (resistive exercise, *BBR2-2*; antioxidant/anti-inflammatory supplement, *Cocktail*) compared to a control group exposed to bed rest only. Details related to the study designs can be viewed elsewhere (Belavý et al., 2010; Arc-Chagnaud et al., 2020). The environmental conditions (i.e., HDBR without countermeasure protocol) were comparable across both study sites. Participants remained in six-degree HDBR for 24 h/day during the entire bed rest period. Physical activities were limited to a minimum and performed in a lying position, including eating and personal hygiene. Participants were accommodated in single or double bedrooms with windows. Room temperatures ranged between 20 and 25 °C, humidity between 30 and 50%, and normobaric atmospheric pressures between 1010 and 1025 hPa. Regular sleep-wake cycles were maintained by a non-temporal isolated and conventional day/night cycle (natural daylight, domestic light) with lights off at 11 pm and scheduled wake-up between 6:30 and 7:00 am. In addition, any activity that interfered with sleeping was not allowed. The diet was carefully controlled and served on a fixed schedule three times per day. During their leisure time, participants had access to various media (reading, games, video, radio, and internet), and could communicate with family and friends *via* phone or email.

Experimental Design

To establish the effect of HDBR on circadian rhythms *per se*, data from participants receiving any intervention were excluded from the data analyses. The data collection schedules varied between studies. To pool the data across the two sites, we identified those time points that were characterized by acceptable overlap. No data on CBT profiles were acquired before or after HDBR in the *BBR2-2* experiment, limiting a comparison of CBT profiles at baseline and recovery. In the *Cocktail* experiment data collection during HDBR was performed in two sessions, i.e., on days 19 and 52 of HDBR. Next, we identified comparable time points in the *BBR2-2* study in the 3rd and 8th week of HDBR, which corresponded to data collections on days 21 and 49. We then extracted and limited our data analyses to these time points (days 19 and 52 for *Cocktail*, and 21 and 49 for *BBR2-2*) to ensure the comparability of the data collected at the two different sites, and strengthen the primary objective of the study. First, continuous CBT measurements performed during the baseline data collection phase of bed rest studies are characterized by varying levels of physical activity and postural changes, which may potentially jeopardize the data quality for determining circadian rhythms in CBT (Waterhouse et al., 2005). Second, the first weeks of

HDBR are prone to various adaptations that may confound circadian effects associated with prolonged bed rest. For instance, stress markers are significantly elevated after one week of HDBR (Rai and Kaur, 2011). Likewise, symptoms of discomfort and sleep difficulties have been described during the first week of HDBR (Meck et al., 2009). Therefore, using the data of the third week of HDBR as a baseline was considered a robust reference that allows assessing the change of the circadian rhythm of CBT in response to prolonged HDBR.

Participants

Nineteen healthy men (*BBR2-2*: $n = 9$, *Cocktail*: $n = 10$) participated in 60 days of bed rest and were not exposed to any countermeasure protocol during HDBR. All participants had no history or physical signs of chronic diseases, sleep disorders, psychological, neuromuscular, hormonal disturbances, or addictions (alcohol, medication, or drugs) before entering the study. Each study was approved by the local ethics committee (*BBR2-2*: Charité – Universitätsmedizin Berlin, *Cocktail*: CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I in Toulouse). All participants were informed about the purpose, experimental procedures, and risks before giving their verbal and written informed consent.

Data Collection

Core body temperature was estimated non-invasively from the skin surface using a dual-sensor heatflux technology (Gunga et al., 2008; Uth et al., 2016). Data were collected for 36 h with a sampling rate of 0.5 Hz and all recordings started in the evening. The heatflux-based approach for determining CBT overcomes several challenges associated with standard CBT recording techniques, including but not limited to invasiveness, discomfort, compliance, and hygiene issues. The methodology has been shown to be well accepted for continuous CBT recordings in astronauts before, during, and after spaceflight (Stahn et al., 2017). Details about the underlying biophysical model of the sensor are reported elsewhere (Werner and Gunga, 2020). Briefly, the sensor calculates CBT from two temperature sensors separated by an insulating disk with a known heat-transfer-coefficient. The sensor was positioned at the participant's forehead above the right eyebrow underneath the hairline and connected to a low battery-powered mobile monitoring system (HealthLab System, Koralewski Industrie Elektronik, Hambühren, Germany). Data were stored on a replaceable flash disk within the monitoring system and transferred to a personal computer. In *BBR2-2*, the so-called *Double Sensor* was used to record CBT, whereas a newer generation of this sensor (Tcore™) was used in the *Cocktail* study (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany). In contrast to the *Double Sensor*, the Tcore™ sensor consists of a flexible self-adhesive material, improving the fit to the skin at the forehead, and increasing comfort during sleep. Both sensors have been found to record CBT accurately in clinical settings (Kimberger et al., 2009, 2013; Soehle et al., 2020). Recently, the technology and the

measurement site have been found to provide a reliable estimate of the rectal temperature rhythm during HDBR (Mendt et al., 2017).

Data Analysis

Data Preprocessing

To ensure data quality, all 36-h temperature recordings were visually inspected prior to analysis. Artifacts related to hygiene activities and signal errors were manually excluded. Since the start of the recordings varied, the temperature profiles were centered, i.e., data from 10 pm to 6 am the day after (32 h) were extracted from the 36-h temperature records, and then averaged over 6-min intervals. To evaluate temporal changes in response to HDBR, temperature profiles were subjected to the cosinor analysis using a cosine curve with a period of 24 h (Cornelissen, 2014). All cosine fits confirmed the presence of rhythmicity in the 32-h temperature profile ($p < 0.0001$). Each time series was quantified by the fitted curve parameters mesor (i.e., mean of the fitted curve), amplitude (i.e., half the difference between highest and lowest value of the fitted curve), and acrophase (i.e., time of highest value of the fitted curve).

Statistical Analyses

Rhythm parameters (mesor, amplitude, and acrophase) were summarized as means and their nonparametric bootstrap 95% CI (5,000 bootstrap resamples) unless stated otherwise. After checking the normality and homogeneity of the residuals using visual inspection (quantile-quantile plots), differences between the 3rd week and 8th week of HDBR were assessed by a two-way ANOVA with *Time* as a within-subject factor (levels: 3rd week, 8th week) and *Site* as a between-subject factor (levels: *BBR2-2*, *Cocktail*). Effect sizes were reported as Hedges's g and their 95% CI using bootstrapping (Kirby and Gerlanc, 2013). The level of significance was set at $\alpha = 0.05$ (two-sided) for all testing. All statistical analyses and graphical illustrations were carried out using "R" version 3.6.1 (R Core Team, 2019).

RESULTS

Two out of the 19 participants did not complete the CBT sessions, and data of four participants (two for *BBR2-2* and *Cocktail*, respectively) contained less than 75% of the 32-h recording. These data were excluded so that the final data set comprised complete recordings for 13 participants (*BBR2-2*: $n = 5$, *Cocktail*: $n = 8$). The final temperature profiles contained 97% [91–100%; median (interquartile range)] of the data of a 32-h recording [*BBR2-2*: 95% (89–99%), *Cocktail*: 98% (94–100%)]. Baseline characteristics of the final participants are given in **Table 1**.

The average temperature profile in the 3rd and the 8th week of HDBR showed a clear daily rhythm with the lowest temperature in the early morning and the highest in the early

evening (**Figure 1A**). Descriptive means and their 95% CI for mesor, amplitude, and phase for the 3rd and 8th week of HDBR are provided in **Table 2**. Mesor and amplitude remained unchanged. This was confirmed by the ANOVA model that did not reveal any significant main effects for *Time* and *Site* or their interaction (**Table 3**). We observed a phase delay from the 3rd [$M = 16.23$ h, 95% CI (15.68, 16.79)] to the 8th week [$M = 16.68$ h, 95% CI

(16.16, 17.16)] of HDBR. This change was quantified by a large and significant main effect for *Time* on the phase [$p = 0.005$, $g = 0.85$, 95% CI (0.15, 1.51); **Table 3**]. No significant main effect was found for *Site*, nor was there a significant interaction between *Site* and *Time* (**Table 3**). **Figures 1B,C** highlight the study site related and individual changes in circadian phase during HDBR. The acrophase in the *BBR2-2* study was shifted compared to the *Cocktail* study (**Figure 1B**), which is likely to be attributed to the wake-up time scheduled 0.5 h later in *BBR2-2*. Yet, both studies elicited similar phase shifts (*BBR2-2*: 37.8 min after 29 days (~1.4 min/day); *Cocktail*: 19.2 min after 32 days (~0.6 min/day); total group: ~0.9 min/day).

TABLE 1 | Participant demographics at baseline.

	<i>BBR2-2</i>	<i>Cocktail</i>	<i>BBR2-2 + Cocktail</i>
Age (years)	28.2 ± 5.8	32.9 ± 9.3	31.1 ± 8.2
Weight (kg)	79.4 ± 5.3	73.6 ± 7.6	75.8 ± 7.2
Height (cm)	177.0 ± 3.2	175.6 ± 5.1	176.1 ± 4.3
Body mass index (kg/m ²)	25.4 ± 2.0	23.8 ± 1.9	24.4 ± 2.0

Data are means ± SD. No significant differences between the *BBR2-2* ($n = 5$) and the *Cocktail* ($n = 8$) study (all $p \geq 0.127$, Wilcoxon's signed rank test).

DISCUSSION

We investigated the effect of HDBR on the circadian rhythm of CBT in healthy men. Data were collected as part of two

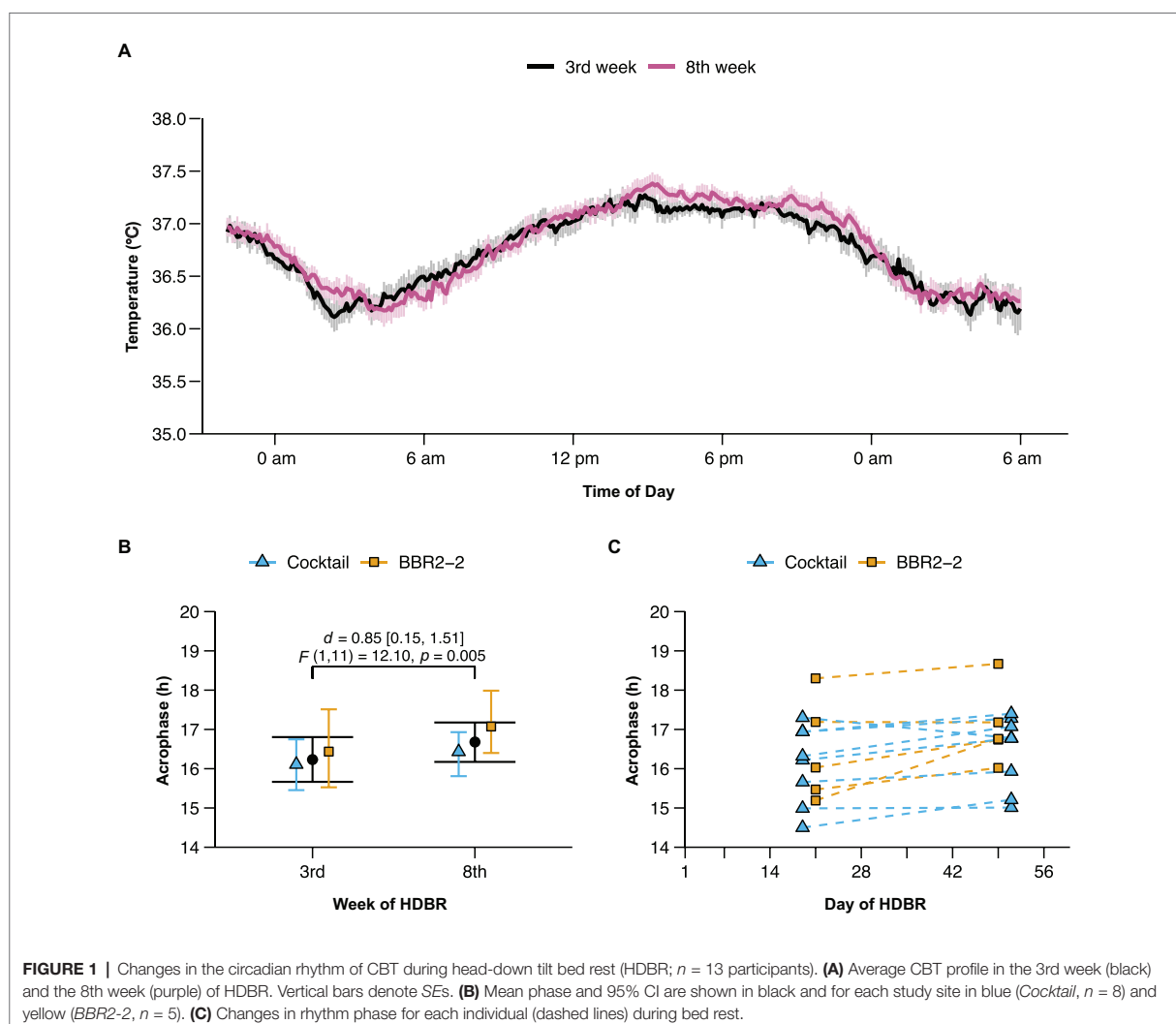


TABLE 2 | Effect of head-down tilt bed rest (HDBR) on core body temperature rhythm.

Parameter	Site	3rd week	8th week
Mesor	<i>BBR2-2</i>	36.73 [36.42, 37.10]	36.81 [36.60, 37.13]
	<i>Cocktail</i>	36.87 [36.77, 36.96]	36.91 [36.82, 37.02]
	<i>BBR2-2 + Cocktail</i>	36.82 [36.66, 36.97]	36.88 [36.76, 37.01]
Amplitude	<i>BBR2-2</i>	0.52 [0.40, 0.63]	0.55 [0.47, 0.65]
	<i>Cocktail</i>	0.48 [0.40, 0.57]	0.54 [0.44, 0.63]
	<i>BBR2-2 + Cocktail</i>	0.50 [0.43, 0.57]	0.54 [0.47, 0.61]
Acrophase	<i>BBR2-2</i>	16.44 [15.47, 17.51]	17.07 [16.40, 17.90]
	<i>Cocktail</i>	16.11 [15.43, 16.71]	16.43 [15.79, 16.99]
	<i>BBR2-2 + Cocktail</i>	16.23 [15.68, 16.79]	16.68 [16.16, 17.16]

Circadian parameters were determined by cosinor analysis with a 24-h cycle. Data were collected during the 3rd and the 8th week of two HDBR studies (*BBR2-2*: $n = 5$, *Cocktail*: $n = 8$). Data are means and their nonparametric bootstrapped 95% CIs.

TABLE 3 | The effects of *Time*, *Site*, and their interaction on circadian parameters mesor, amplitude, and acrophase.

Parameter	Effect	$F_{1,11}$	p	Effect size g [95% CI]
Mesor	<i>Time</i>	1.71	0.217	0.34 [-0.18, 0.82]
	<i>Site</i>	0.64	0.441	0.43 [-0.63, 1.78]
	<i>Time × Site</i>	0.13	0.722	-0.19 [-1.40, 0.89]
Amplitude	<i>Time</i>	1.71	0.217	0.39 [-0.17, 0.95]
	<i>Site</i>	0.10	0.759	-0.16 [-0.95, 0.61]
	<i>Time × Site</i>	0.13	0.728	0.19 [-0.94, 1.21]
Acrophase	<i>Time</i>	12.10	0.005	0.85 [0.15, 1.51]
	<i>Site</i>	0.72	0.416	-0.46 [-1.25, 0.35]
	<i>Time × Site</i>	1.31	0.278	-0.61 [-1.64, 0.71]

Two-way ANOVA was performed using *Time* (3rd week, 8th week) as a within-subject factor and *Site* (*BBR2-2*, *Cocktail*) as a between-subject factor. F , F -statistic; p , p -value. Effect size is Hedges' g and their bootstrapped 95% CI.

independent bed rest studies conducted at different sites. We observed a significant phase delay of CBT from the 3rd to the 8th week of HDBR. Moreover, this effect was comparable across study sites, suggesting a robust effect of bed rest *per se* on the circadian timing system.

Our findings are in line with previous short-term bed rest studies (≤ 17 days). Samel et al. (1993) reported a phase delay of body temperature by 18 min during 7-day HDBR. Monk et al. (1997) assessed changes in rectal temperature in a 17-day HDBR study. At the end of bed rest (days 15–17), the phase of rectal temperature rhythm in seven men was delayed by approximately 40 min compared to days 5–7. Similar findings were found for melatonin secretion profiles. Following an 11-day HDBR study, the peak of melatonin secretion was delayed by 16 min (Hurwitz et al., 2004). They performed the initial data collection within the first days of HDBR (≤ 5 days) and investigated the effects of short periods of bed rest (≤ 12 days), resulting in a phase delay between ~ 1.3 and 4.0 min/day. In addition, we recently published data from the *BBR2-2* study showing that the circadian phase of rectal CBT is delayed by on average of 1 min/day during 50 days of bed rest (Mendt et al., 2021). It can be speculated that the effects observed during the first weeks of HDBR are related to the initial psychophysiological adaptations during bed rest. Psychological stress markers are significantly increased after one week of HDBR compared to

before bed rest (Rai and Kaur, 2011). Pains, aches, symptoms of discomfort, and sleep issues especially during the first week of HDBR, are often reported by participants (Meck et al., 2009). In the present experiments, however, the first data collection was performed after a minimum of 19 days of HDBR. The timing of these data collections argues against significant moderating and/or confounding effects on circadian rhythms related to sleep and psychophysiological stressors, and suggests that immobilization and reduced physical activity weakened the entrainment of the circadian system to the 24-h period.

In both experiments, we used a non-invasive method for monitoring CBT. The average phase delay was considerably larger in the *BBR2-2* experiment compared to the *Cocktail* experiment (1.4 vs. 0.6 min/day). We attribute this difference to inter-individual responses to long-duration bed rest and potential sampling bias due to the small sample sizes. This notion is also supported by the visual inspection of individual data points. As shown in **Figure 1C**, the difference was substantially driven by a single participant of the *BBR2-2* experiment (*BBR2-2* participant whose rhythm phase occurred earliest in the 3rd week). Excluding the data of this participant decreased the average phase delay from 1.4 to 0.9 min/day. As part of *BBR2-2*, we also acquired temperature data using a rectal probe. These data were published elsewhere (Mendt et al., 2021). To verify the impact of the aforementioned individual on the point estimate of the phase delay, we examined the circadian rhythms of rectal and heatflux CBT in the subset of the *BBR2-2* participants reported in the present paper. We observed similar phase delays irrespective of the CBT measurement (heatflux CBT: 1.4 min/day, rectal CBT: 1.7 min/day). Further, excluding the above-mentioned participant with the extreme phase also led to a significant drop in the circadian phase shift of rectal CBT (heatflux CBT: 0.9 min/day, rectal CBT: 1.1 min/day).

The acrophase in *BBR2-2* was delayed at both data collection points relative to the *Cocktail* experiment. It is possible that this discrepancy is related to the different day-night cycles. Participants in both studies were exposed to a 24-h day-night cycle, but the “day” was shorter and the “night” longer in *BBR2-2* (daytime: 7 am to 11 pm) compared to *Cocktail* (daytime: 6:30 am to 11 pm). Exposure to light levels in the morning (after CBT reaches its minimum) advances the circadian phase, whereas light exposure in the evening (before CBT reaches its minimum) delays the circadian phase (Lack and Wright, 2007). The participants in *Cocktail* were awakened earlier compared to *BBR2-2*, increasing the light exposure in the morning. As a result, the acrophase may have been advanced in the *Cocktail* experiment relative to the *BBR2-2* experiment. Given that the data were not collected at identical time points across the year (e.g., first data collection took place in February for $n = 7$ participants, in July for $n = 3$ participants, and in October for $n = 3$ participants), it is also possible that seasonal effects may have affected our findings (Honma et al., 1992; Meyer et al., 2016; Stothard et al., 2017). We therefore rerun the models and included the days until/since the summer solstice as a covariate. Adjusting the data for the differences of seasons did not affect our findings ($p = 0.008$).

Notably, the acrophase of CBT was delayed in both *BBR2-2* and *Cocktail* participants despite highly comparable experimental conditions and procedures. External cues in the present experiments such as strict sleep-wake/rest-activity cycles, regular day-night cycles [participants were exposed to daylight illumination corresponding to standard indoor light levels (i.e., 100–500 lux)], and regular mealtimes are all well-known critical “zeitgeber” to synchronize and entrain the circadian rhythm to the 24-h day-night cycle (Mistlberger and Skene, 2005). Non-photoc behavioral “zeitgeber” have the potential to preserve the temporal adaptation of circadian rhythms to the 24-h day irrespective of light levels (Klerman et al., 1998; Wright et al., 2001). For instance, in a study employing light levels as low as 1.5 lux, the entrainment to a 24-h day could be maintained by scheduled sleep/wake (rest/activity) cycles (Wright et al., 2001). Yet, irrespective of these various non-photoc and photic cues, our and previous data from HDBR studies observed a phase delay. Given that HDBR studies employed standard indoor light levels and followed strict 24-h day/night (sleep/wake) cycles, we attribute the observed phase delays to bed rest rather than to the effects of altered light levels and/or non-photoc cues.

Although, we observed a phase delay of the circadian rhythm of CBT in two standardized and independent HDBR studies our data are not without limitations. First, the use of short-wavelength enriched light-emitting technologies such as laptops or smartphones was not restricted (except during night). Short-wavelength light has been shown to induce a phase shift of circadian rhythms (Chang et al., 2015). Second, our data do not allow any conclusions about the effects relative to before HDBR or recovery after the cessation of HDBR. We also did not collect any physiological or neurobehavioral data to identify the relevance of the observed phase shifts. Investigation of the acute effects of horizontal bed rest (HBR) and HDBR on sleep revealed a decrease in slow-wave sleep with HDBR (Komada et al., 2006; Boschert et al., 2019). Data from long-duration bed rest studies showed that slow-wave sleep and total sleep time decreased after 21 days in HBR and HDBR (Gkivogkli et al., 2016; Morrison et al., 2017), suggesting that bed rest *per se* rather than tilted posture predominantly accounts for sleep disturbances. Circadian rhythms and sleep are tightly coupled (Van Someren, 2006; Cooper et al., 2018). Circadian shifts are expected to affect sleep, particularly in the presence of fixed sleep/rest cycles prescribed in bed rest studies. This assumption is supported by data from Monk et al. (1997) showing that a phase delay of rectal CBT was associated with a decrease in total sleep time at the end of a 17-day HDBR experiment. In addition to exploring the relationship between circadian disruptions and sleep in future studies, it will also be important to identify the effects of circadian changes on behavior and cognition. Several studies have shown adverse effects of bed rest on brain function and cognitive performance (Lipnicki and Gunga, 2009; Brauns et al., 2019; Friedl-Werner et al., 2020; Basner et al., 2021), mental health (Liu et al., 2012; Stavrou et al., 2018), cardio-vascular changes (Solbiati et al., 2021), and metabolic regulation (Dandanell et al., 2016; Dirks et al., 2016) that can be associated with a lack of sleep (Mullington et al., 2009; Anderson and Bradley, 2013;

Goel et al., 2013). To mitigate the adverse neurophysiological and psychological effects associated with circadian disruptions, effective countermeasures are needed to maintain the entrainment of central and peripheral clocks. In addition to melatonin supplementation and lighting interventions (Emens and Burgess, 2015), physical exercise could be a potent countermeasure to mitigate circadian disruptions (Thomas et al., 2020). We recently demonstrated that regular physical activity could counteract phase shifts in response to long-duration bed rest (Mendt et al., 2021). Future studies need to verify the optimal timing, dose, and type of exercise and its combination with lighting protocols to support the entrainment of the circadian timing system during prolonged bed rest.

Taken together, our data demonstrate that bed rest induces a robust phase-delay effect on the circadian rhythm of CBT, as indicated by the average phase delay of about 1 min/day. This finding underlines the significance of physical activity and postural changes for the entrainment of the circadian system and highlights the need for preventive healthcare strategies to mitigate the risk of circadian disruptions when physical activity levels are limited over extended periods of time.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are openly available in figshare at: <http://doi.org/10.6084/m9.figshare.13633790>.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany and the CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, Toulouse, France. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DB organized and led the *BBR2-2*. AS and H-CG conceived, designed, planned, and supervised the experiments. AW supported the implementation of the *BBR2-2* experiment. MS and TS collected data of the *BBR2-2* experiment. AF-W supervised and collected the *Cocktail* data with support of KB. SM processed and analyzed the data. SM and AS drafted the manuscript. All authors provided critical feedback, contributed to the interpretation of the results, and approved the final manuscript.

FUNDING

The studies were supported by the European Space Agency (ESA), by the Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), and by the German Aerospace Center (DLR) through grants

50WB1030 and 50WB1330 awarded to H-CG and 50WB1525 and 50WB1915 awarded to AS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the European Space Agency and the German Aerospace Agency for providing the opportunity to participate in these bed rest studies. We express our appreciation to the coordinators Marie-Pierre Bareille and Arnaud Beck

from MEDES (Toulouse, France); and Dieter Felsenberg from Charité – Universitätsmedizin Campus Benjamin-Franklin (Berlin, Germany). We also thank them and their teams at each site for medical, technical, and administrative support in implementing the experimental protocols. We would like to acknowledge all volunteers for their participation in and dedication to these studies. We also acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

REFERENCES

- Allen, C., Glasziou, P., and Del Mar, C. (1999). Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 354, 1229–1233. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10063-6
- Anderson, K. N., and Bradley, A. J. (2013). Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nat. Sci. Sleep* 5, 61–75. doi: 10.2147/NSS.S34842
- Arc-Chagnaud, C., Py, G., Fovet, T., Roumanille, R., Demangel, R., Pagano, A. F., et al. (2020). Evaluation of an antioxidant and anti-inflammatory cocktail against human hypoactivity-induced skeletal muscle deconditioning. *Front. Physiol.* 11:71. doi: 10.3389/fphys.2020.00071
- Atkinson, G., Edwards, B., Reilly, T., and Waterhouse, J. (2007). Exercise as a synchroniser of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *Eur. J. Appl. Physiol.* 99, 331–341. doi: 10.1007/s00421-006-0361-z
- Baron, K. G., and Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *Int. Rev. Psychiatry* 26, 139–154. doi: 10.3109/09540261.2014.911149
- Basner, M., Dinges, D. F., Howard, K., Moore, T. M., Gur, R. C., Mühl, C., et al. (2021). Continuous and intermittent artificial gravity as a countermeasure to the cognitive effects of 60 days of head-down tilt bed rest. *Front. Physiol.* 12:643854. doi: 10.3389/fphys.2021.643854
- Belavý, D. L., Bock, O., Börst, H., Armbrrecht, G., Gast, U., Degner, C., et al. (2010). The 2nd Berlin BedRest study: protocol and implementation. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 10, 207–219.
- Boschert, A. L., Elmenhorst, D., Gauger, P., Li, Z., Garcia-Gutierrez, M. T., Gerlach, D., et al. (2019). Sleep is compromised in -12° head down tilt position. *Front. Physiol.* 10:397. doi: 10.3389/fphys.2019.00397
- Brauns, K., Werner, A., Gunga, H. C., Maggioni, M. A., Dinges, D. F., and Stahn, A. (2019). Electroencephalographic evidence for impaired affective picture processing after long-term immobilization. *Sci. Rep.* 9:16610. doi: 10.1038/s41598-019-52555-1
- Chang, A. M., Aeschbach, D., Duffy, J. F., and Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 1232–1237. doi: 10.1073/pnas.1418490112
- Cooper, J. M., Halter, K. A., and Prosser, R. A. (2018). Circadian rhythm and sleep-wake systems share the dynamic extracellular synaptic milieu. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythm.* 5, 15–36. doi: 10.1016/j.nbscr.2018.04.001
- Cornelissen, G. (2014). Cosinor-based rhythmometry. *Theor. Biol. Med. Model.* 11:16. doi: 10.1186/1742-4682-11-16
- Crowley, S. J., Cain, S. W., Burns, A. C., Acebo, C., and Carskadon, M. A. (2015). Increased sensitivity of the circadian system to light in early/mid-puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4067–4073. doi: 10.1210/jc.2015-2775
- Dandanell, S., Oberholzer, L., Keiser, S., Andersen, A. B., Haider, T., Hilty, M. P., et al. (2016). Effect of alterations in blood volume with bed rest on glucose tolerance. *J. Appl. Physiol.* 121, 1098–1105. doi: 10.1152/jappphysiol.00624.2016
- Dibner, C. (2020). The importance of being rhythmic: living in harmony with your body clocks. *Acta Physiol.* 228:e13281. doi: 10.1111/apha.13281
- Dirks, M. L., Wall, B. T., Van De Valk, B., Holloway, T. M., Holloway, G. P., Chabowski, A., et al. (2016). One week of bed rest leads to substantial muscle atrophy and induces whole-body insulin resistance in the absence of skeletal muscle lipid accumulation. *Diabetes* 65, 2862–2875. doi: 10.2337/db15-1661
- Emens, J. S., and Burgess, H. J. (2015). Effect of light and melatonin and other melatonin receptor agonists on human circadian physiology. *Sleep Med. Clin.* 10, 435–453. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.001
- Friedl-Werner, A., Brauns, K., Gunga, H. C., Kühn, S., and Stahn, A. C. (2020). Exercise-induced changes in brain activity during memory encoding and retrieval after long-term bed rest. *NeuroImage* 223:117359. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117359
- Gkivogkli, P., Frantzidis, C., Karagianni, M., Rosenzweig, I., Papadeli, C., and Bamidis, P. (2016). “Sleep Macro-Architecture Disturbances During a 60 Days 60 Head Down Tilt Bed-Rest and the Effect of Sledge Jumping System (SJS) as a Countermeasure to Prevent Those Changes” in *SAN2016 Meeting*; October 6–9, 2016; Corfu, Greece.
- Goel, N., Basner, M., Rao, H., and Dinges, D. F. (2013). “Chapter Seven - Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance,” in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. ed. M. U. Gillette (Academic Press), 155–190.
- Gunga, H. C., Sandsund, M., Reinertsen, R. E., Sattler, F., and Koch, J. (2008). A non-invasive device to continuously determine heat strain in humans. *J. Therm. Biol.* 33, 297–307. doi: 10.1016/j.jtherbio.2008.03.004
- Hargens, A. R., and Vico, L. (2016). Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J. Appl. Physiol.* 120, 891–903. doi: 10.1152/jappphysiol.00935.2015
- Honma, K. I., Honma, S., Kohsaka, M., and Fukuda, N. (1992). Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 262, R885–R891. doi: 10.1152/ajpregu.1992.262.5.r885
- Hurwitz, S., Cohen, R. J., and Williams, G. H. (2004). Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J. Appl. Physiol.* 96, 1406–1414. doi: 10.1152/jappphysiol.00611.2003
- James, S. M., Honn, K. A., Gaddameedhi, S., and Van Dongen, H. P. A. (2017). Shift work: disrupted circadian rhythms and sleep—implications for health and well-being. *Curr. Sleep Med. Rep.* 3, 104–112. doi: 10.1007/s40675-017-0071-6
- Kimberger, O., Saager, L., Egan, C., Sanchez, I. P., Dizili, S., Koch, J., et al. (2013). The accuracy of a disposable noninvasive core thermometer. *Can. J. Anesth.* 60, 1190–1196. doi: 10.1007/s12630-013-0047-z
- Kimberger, O., Thell, R., Schuh, M., Koch, J., Sessler, D. I., and Kurz, A. (2009). Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer. *Br. J. Anaesth.* 103, 226–231. doi: 10.1093/bja/aep134
- Kirby, K. N., and Gerlanc, D. (2013). BootES: an R package for bootstrap confidence intervals on effect sizes. *Behav. Res. Methods* 45, 905–927. doi: 10.3758/s13428-013-0330-5
- Klerman, E. B., Rimmer, D. W., Dijk, D. J., Kronauer, R. E., Rizzo, J. F., and Czeisler, C. A. (1998). Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 274, R991–R996. doi: 10.1152/ajpregu.1998.274.4.r991
- Komada, Y., Mizuno, K., Mishima, K., Sato, H., Inoue, Y., Tanaka, H., et al. (2006). Effects of acute simulated microgravity on nocturnal sleep, daytime vigilance, and psychomotor performance: comparison of horizontal and 6° head-down bed rest. *Percept. Mot. Skills* 103, 307–317. doi: 10.2466/PM.103.2.307-317
- Korompeli, A., Muurlink, O., Kavrochorianou, N., Katsoulas, T., Fildissis, G., and Baltopoulos, G. (2017). Circadian disruption of ICU patients: a review of pathways, expression, and interventions. *J. Crit. Care* 38, 269–277. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.12.006
- Lack, L. C., and Wright, H. R. (2007). Chronobiology of sleep in humans. *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 1205–1215. doi: 10.1007/s00018-007-6531-2

- Lewis, P., Korf, H. W., Kuffer, L., Groß, J. V., and Erren, T. C. (2018). Exercise time cues (zeitgebers) for human circadian systems can foster health and improve performance: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 4:e000443. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000443
- Lewis, P., Oster, H., Korf, H. W., Foster, R. G., and Erren, T. C. (2020). Food as a circadian time cue — evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 16, 213–223. doi: 10.1038/s41574-020-0318-z
- Lipnicki, D. M., and Gunga, H. C. (2009). Physical inactivity and cognitive functioning: results from bed rest studies. *Eur. J. Appl. Physiol.* 105, 27–35. doi: 10.1007/s00421-008-0869-5
- Liu, Q., Zhou, R., Chen, S., and Tan, C. (2012). Effects of head-down bed rest on the executive functions and emotional response. *PLoS One* 7:e52160. doi: 10.1371/journal.pone.0052160
- McGowan, N. M., Uzoni, A., Faltraco, F., Thome, J., and Coogan, A. N. (2020). The impact of social jetlag and chronotype on attention, inhibition and decision making in healthy adults. *J. Sleep Res.* 29:e12974. doi: 10.1111/jsr.12974
- Meck, J. V., Dreyer, S. A., and Warren, L. E. (2009). Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance. *Aviat. Space Environ. Med.* 80, A01–A08. doi: 10.3357/ASEM.BR01.2009
- Mendt, S., Gunga, H. C., Felsenberg, D., Belavy, D. L., Steinach, M., and Stahn, A. C. (2021). Regular exercise counteracts circadian shifts in core body temperature during long-duration bed rest. *NPJ Microgravity.* 7:1. doi: 10.1038/s41526-020-00129-1
- Mendt, S., Maggioni, M. A., Nordine, M., Steinach, M., Opatz, O., Belavy, D., et al. (2017). Circadian rhythms in bed rest: monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature. *Chronobiol. Int.* 34, 666–676. doi: 10.1080/07420528.2016.1224241
- Meyer, C., Muto, V., Jaspard, M., Kussé, C., Lambot, E., Chellappa, S. L., et al. (2016). Seasonality in human cognitive brain responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 3066–3071. doi: 10.1073/pnas.1518129113
- Mistberger, R. E., and Skene, D. J. (2004). Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 79, 533–556. doi: 10.1017/S1464793103006353
- Mistberger, R. E., and Skene, D. J. (2005). Nonphotic entrainment in humans? *J. Biol. Rhythm.* 20, 339–352. doi: 10.1177/0748730405277982
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Billy, B. D., Kennedy, K. S., and Kupfer, D. J. (1997). The effects on human sleep and circadian rhythms of 17 days of continuous bedrest in the absence of daylight. *Sleep* 20, 858–864. doi: 10.1093/sleep/20.10.858
- Morrison, S. A., Mirnik, D., Korsic, S., Eiken, O., Mekjavic, I. B., and Dolenc-Groselj, L. (2017). Bed rest and hypoxic exposure affect sleep architecture and breathing stability. *Front. Physiol.* 8:410. doi: 10.3389/fphys.2017.00410
- Mullington, J. M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J. M., and Meier-Ewert, H. K. (2009). Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 51, 294–302. doi: 10.1016/j.pcad.2008.10.003
- Oldham, M. A., Lee, H. B., and Desan, P. H. (2016). Circadian rhythm disruption in the critically ill: an opportunity for improving outcomes. *Crit. Care Med.* 44, 207–217. doi: 10.1097/CCM.0000000000001282
- Pandiarajan, M., and Hargens, A. R. (2020). Ground-based analogs for human spaceflight. *Front. Physiol.* 11:716. doi: 10.3389/fphys.2020.00716
- Papaioannou, V., Mebazaa, A., Plaud, B., and Legrand, M. (2014). ‘Chronomics’ in ICU: circadian aspects of immune response and therapeutic perspectives in the critically ill. *Intensive Care Med. Exp.* 2:18. doi: 10.1186/2197-425x-2-18
- R Core Team (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available at: <http://www.r-project.org>
- Rai, B., and Kaur, J. (2011). Salivary stress markers and psychological stress in simulated microgravity: 21 days in 6° head-down tilt. *J. Oral Sci.* 53, 103–107. doi: 10.2334/josnusd.53.103
- Roenneberg, T., and Merrow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Curr. Biol.* 26, R432–R443. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.011
- Samel, A., Wegmann, H. M., and Vejvoda, M. (1993). Response of the circadian system to 6° head-down tilt bed rest. *Aviat. Sp. Environ. Med.* 64, 50–54.
- Soehle, M., Dehne, H., Hoeft, A., and Zenker, S. (2020). Accuracy of the non-invasive Tcore™ temperature monitoring system to measure body core temperature in abdominal surgery. *J. Clin. Monit. Comput.* 34, 1361–1367. doi: 10.1007/s10877-019-00430-9
- Solbiati, S., Martin-Yebra, A., Vaída, P., and Caiani, E. G. (2021). Evaluation of cardiac circadian rhythm deconditioning induced by 5-to-60 days of head-down bed rest. *Front. Physiol.* 11:612188. doi: 10.3389/fphys.2020.612188
- Stahn, A. C., Werner, A., Opatz, O., Maggioni, M. A., Steinach, M., Von Ahlefeld, V. W., et al. (2017). Increased core body temperature in astronauts during long-duration space missions. *Sci. Rep.* 7:16180. doi: 10.1038/s41598-017-15560-w
- Stavrou, N. A. M., Debevec, T., Eiken, O., and Mekjavic, I. B. (2018). Hypoxia exacerbates negative emotional state during inactivity: the effect of 21 days hypoxic bed rest and confinement. *Front. Physiol.* 9:26. doi: 10.3389/fphys.2018.00026
- Stothard, E. R., McHill, A. W., Depner, C. M., Birks, B. R., Moehlman, T. M., Ritchie, H. K., et al. (2017). Circadian entrainment to the natural light-dark cycle across seasons and the weekend. *Curr. Biol.* 27, 508–513. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.041
- Sundblad, P., Orlov, O., Angerer, O., Larina, I., and Cromwell, R. (2016). Standardization of bed rest studies in the spaceflight context. *J. Appl. Physiol.* 121, 348–349. doi: 10.1152/jappphysiol.00089.2016
- Telias, I., and Wilcox, M. E. (2019). Sleep and circadian rhythm in critical illness. *Crit. Care* 23:82. doi: 10.1186/s13054-019-2366-0
- Thomas, J. M., Kern, P. A., Bush, H. M., McQuerry, K. J., Black, W. S., Clasey, J. L., et al. (2020). Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *JCI Insight.* 5:e134270. doi: 10.1172/jci.insight.134270
- Thun, E., Bjorvatn, B., Flo, E., Harris, A., and Pallesen, S. (2015). Sleep, circadian rhythms, and athletic performance. *Sleep Med. Rev.* 23, 1–9. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.003
- Uth, M. F., Koch, J., and Sattler, F. (2016). Body core temperature sensing: challenges and new sensor technologies. *Procedia Eng.* 168, 89–92. doi: 10.1016/j.proeng.2016.11.154
- Van Someren, E. J. W. (2006). Chapter 18: mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. *Prog. Brain Res.* 153, 309–324. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53018-3
- Waterhouse, J., Drust, B., Weinert, D., Edwards, B., Gregson, W., Atkinson, G., et al. (2005). The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance. *Chronobiol. Int.* 22, 207–225. doi: 10.1081/CBI-200053477
- Werner, A., and Gunga, H.-C. (2020). “Monitoring of Core Body Temperature in Humans,” in *Stress Challenges and Immunity in Space*. ed. A. Choukèr (Cham: Springer International Publishing), 477–498.
- Wright, K. P., Hughes, R. J., Kronauer, R. E., Dijk, D. J., and Czeisler, C. A. (2001). Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 14027–14032. doi: 10.1073/pnas.201530198
- Xie, Y., Tang, Q., Chen, G., Xie, M., Yu, S., Zhao, J., et al. (2019). New insights into the circadian rhythm and its related diseases. *Front. Physiol.* 10:682. doi: 10.3389/fphys.2019.00682

Conflict of Interest: H-CG was scientific consultant to the company Drägerwerk AG & Co (Lübeck, Germany).

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Mendt, Brauns, Friedl-Werner, Belavy, Steinach, Schlabs, Werner, Gunga and Stahn. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Auflistung ist chronologisch absteigend.

- [1] Lang M, **Mendt S**, Paéz V, Gunga H-C, Bilo G, Merati G, Parati G, Maggioni MA. Cardiac Autonomic Modulation and Response to Sub-Maximal Exercise in Chilean Hypertensive Miners. *Front Physiol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.846891>
Impact Factor (2020): 4.566
- [2] Merati G, Bonato M, Agnello L, Grevers D, Gunga H-C, **Mendt S**, Maggioni MA. Occupational Disorders, Daily Workload, and Fitness Levels Among Fitness and Swimming Instructors. *Front Public Heal* 2021;9:666019. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.666019>
Impact Factor (2020): 3.709
- [3] **Mendt S**, Brauns K, Friedl-Werner A, Belavy DL, Steinach M, Schlabs T, Werner A, Gunga H-C, Stahn AC. Long-Term Bed Rest Delays the Circadian Phase of Core Body Temperature. *Front Physiol* 2021;12:658707. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.658707>
Impact Factor (2020): 4.566
- [4] **Mendt S**, Gunga H-C, Felsenberg D, Belavy DL, Steinach M, Stahn AC. Regular exercise counteracts circadian shifts in core body temperature during long-duration bed rest. *NPJ Microgravity* 2021;7:1. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00129-1>
Impact Factor (2020): 4.415
- [5] Maggioni MA, Merati G, Castiglioni P, **Mendt S**, Gunga H-C, Stahn AC. Reduced vagal modulations of heart rate during overwintering in Antarctica. *Sci Rep* 2020;10:21810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78722-3>
Impact Factor (2020): 4.380
- [6] Maggioni MA, Castiglioni P, Merati G, Brauns K, Gunga HC, **Mendt S**, Opatz OS, Rundfeldt LC, Steinach M, Werner A, Stahn AC. High-intensity exercise mitigates cardiovascular deconditioning during long-duration bed rest. *Front Physiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01553>
Impact Factor (2018): 3.201

-
- [7] Masatli Z, Nordine M, Maggioni MA, **Mendt S**, Hilmer B, Brauns K, Werner A, Schwarz A, Habazettl H, Gunga H-C, Opatz OS. Gender-Specific Cardiovascular Reactions to +Gz Interval Training on a Short Arm Human Centrifuge. *Front Physiol* 2018;9:1028.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01028>
Impact Factor (2018): 3.201
- [8] **Mendt S**, Maggioni MA, Nordine M, Steinach M, Opatz O, Belavý D, Felsenberg D, Koch J, Shang P, Gunga HC, Stahn A. Circadian rhythms in bed rest: Monitoring core body temperature via heat-flux approach is superior to skin surface temperature. *Chronobiol Int* 2017;34:666–76.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1224241>
Impact Factor (2017): 2.643
- [9] Stahn AC, Werner A, Opatz O, Maggioni MA, Steinach M, Von Ahlefeld VW, Moore A, Crucian BE, Smith SM, Zwart SR, Schlabs T, **Mendt S**, Trippel T, Koralewski E, Koch J, Choukèr A, Reitz G, Shang P, Röcker L, Kirsch KA, Gunga HC. Increased core body temperature in astronauts during long-duration space missions. *Sci Rep* 2017;7:16180.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-15560-w>
Impact Factor (2017): 4.122
- [10] Steinach M, Kohlberg E, Maggioni MA, **Mendt S**, Opatz O, Stahn A, Gunga H-C. Sleep Quality Changes during Overwintering at the German Antarctic Stations Neumayer II and III: The Gender Factor. *PLoS One* 2016;11:e0150099.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150099>
Impact Factor (2016): 2.806
- [11] Nordine M, Maggioni MA, Stahn A, **Mendt S**, Brauns K, Gunga H-C, Habazettl H, Nitsche A, Opatz O. Form influences function: Anthropometry and orthostatic stability during sustained acceleration in a short arm human centrifuge. *Acta Astronaut* 2015;115:138–46.
<https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2015.05.025>
Impact Factor (2015): 1.095
- [12] Steinach M, Kohlberg E, Maggioni MA, **Mendt S**, Opatz O, Stahn A, Tiedemann J, Gunga H-C. Changes of 25-OH-Vitamin D during Overwintering at the German Antarctic Stations Neumayer II and III. *PLoS One* 2015;10:e0144130.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144130>
Impact Factor (2015): 3.057

Danksagung

Ein großer Dank gilt Prof. Dr. Hanns-Christian Gunga für die Möglichkeit, an diesem spannenden Forschungsthema arbeiten und durch die großzügigen Rahmenbedingungen am Zentrum für Weltraummedizin und extreme Umweltbedingungen Berlin (ZWMB) beständig daran mitwirken zu können. Besonders bedanken möchte ich mich bei PD Dr. Alexander Stahn dafür, dass er mir das wissenschaftliche Arbeiten nähergebracht hat und die Dinge stets kritisch betrachtet. Ich möchte mich außerdem bei PD Dr. Martina Maggioni für ihre stets positive Sichtweise bedanken.

Meiner lieben Diana und meinem lieben Vincent danke ich von ganzem Herzen für ihre emotionale Unterstützung und ihre Geduld.