

**Einfluss eines tageszeitlich definierten
Trainings auf circadiane Rhythmen und den
Glukosestoffwechsel von Schichtarbeitern**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades an der der Universität Hamburg

Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaft

Institut für Bewegungswissenschaft

vorgelegt von Karin Glismann

Hamburg, 2019

Mitglieder der Prüfungskommission:

Vorsitzender

Herr Prof. Dr. med. Rüdiger Reer
Stellvertretender Leiter, Institut für Bewegungswissenschaft
Fakultät für Psychologie & Bewegungswissenschaft,
Universität Hamburg
Turmweg 2
20148 Hamburg

Erstgutachter

Univ. Prof. em. Dr. med. Klaus-Michael Braumann
Abt. Sport- und Bewegungsmedizin
Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaft
Universität Hamburg;
Turmweg 2
20148 Hamburg

Zweitgutachter

Herr Prof. Dr. med. R. Böger
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. März 2019

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 KURZFASSUNGEN DER DISSERTATION	6
1.1 DEUTSCHE KURZFASSUNG	6
1.1.1 <i>Einleitung</i>	6
1.1.2 <i>Material und Methoden</i>	6
1.1.3 <i>Ergebnisse</i>	6
1.1.4 <i>Diskussion</i>	7
1.1.5 <i>Zusammenfassung</i>	7
1.2 ENGLISCHE KURZFASSUNG	8
1.2.1 <i>Introduction</i>	8
1.2.2 <i>Material and Methods</i>	8
1.2.3 <i>Results</i>	8
1.2.4 <i>Discussion</i>	9
1.2.5 <i>Summary</i>	9
2 EINLEITUNG	10
2.1 DER CIRCADIANE RHYTHMUS	10
2.2 NEGATIVE EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN CIRCADIANEN RHYTHMUS	11
2.3 AUSWIRKUNGEN EINES GESTÖRTEN CIRCADIANEN RHYTHMUS AUF DEN MENSCHLICHEN KÖRPER	16
2.4 EINFLUSS VON ERHÖHTER KÖRPERLICHER AKTIVITÄT AUF DEN CIRCADIANEN RHYTHMUS	20
3 FRAGESTELLUNG	27
3.1 HYPOTHESE	28
4 MATERIAL UND METHODEN	29
4.1 STUDIENMODELL	29
4.2 PROBANDEN	29
4.3 ETHISCHE GRUNDLAGEN DER STUDIE	30
4.3.1 <i>Ethikkommission</i>	30
4.3.2 <i>Deklaration von Helsinki</i>	30
4.3.3 <i>Information und Einverständnis der Probanden</i>	31
4.4 REKRUTIERUNG UND SCREENING DER PROBANDEN	31
4.5 EINSCHLUSSKRITERIEN	32
4.6 AUSSCHLUSSKRITERIEN	33
4.7 AMBULANTE VISITE	33
4.8 STATIONÄRE VISITE	34
4.9 DER GLUKOSESTOFFWECHSEL	35
4.9.1 <i>Der orale Glukose-Toleranztest (OGTT)</i>	36
4.9.2 <i>Insulinmessungen während des OGTTs</i>	36
4.9.3 <i>Der HbA1c-Wert</i>	37
4.9.4 <i>Der HOMA-Index</i>	38
4.9.5 <i>Der QUICKI-Index</i>	39
4.9.6 <i>Der Stumvoll ISI-Index</i>	40
4.10 SPIROERGOMETRIE	40
4.10.1 <i>Berechnung des Belastungsprotokolls und der maximal erreichten Wattzahl</i>	41

4.10.2	Messung der ventilatorischen Parameter unter Belastung	47
4.10.3	Eichung und Kalibration der Geräte	48
4.10.4	Ruhe-Elektrokardiogramm	48
4.10.5	Die Belastungsuntersuchung – Laktatbestimmung, Blutdruckmessung unter Belastung und BORG-Skala	48
4.10.6	Schwellenbestimmung anhand der Laktatwerte und Einschätzung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Probanden mittels des PWC 120 und PWC 140	50
4.11	DAS TRAINING	52
4.12	MESSUNG DES SCHLAFES UND DES SUBJEKTIVEN BEFINDENS ANHAND VERSCHIEDENER FRAGEBÖGEN	54
4.12.1	Der Pittsburgh Sleep Quality Index	54
4.12.2	Der FINDRISK	56
4.12.3	Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	59
4.13	STATISTISCHE AUSWERTUNG	60
5	ERGEBNISSE	62
5.1	AUSWERTUNG DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	62
5.1.1	Die Glukosewerte während des OGTTs	63
5.1.2	Die Insulinwerte während des OGTTs	65
5.1.3	Der HbA1c-Wert	66
5.1.4	Der HOMA-Index	67
5.1.5	Der QUICKI-Index	68
5.1.6	Der Stumvoll ISI-Index	69
5.2	AUSWERTUNG DER MELATONIN- UND KORTISOLWERTE	71
5.2.1	Die maximale Melatoninkonzentration	71
5.2.2	Die Phasenverschiebung der Melatoninkonzentrationen	72
5.2.3	Der Zeitpunkt der höchsten Melatoninkonzentrationen der drei Visiten in beiden Gruppen	73
5.2.4	Die maximalen Kortisolkonzentrationen	74
5.2.5	Die Phasenverschiebung der Kortisolkonzentrationen	75
5.2.6	Der Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentration der drei Visiten in beiden Gruppen	76
5.3	AUSWERTUNG DER LEISTUNGSPARAMETER	77
5.3.1	Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahmekapazität	77
5.3.2	Die maximal erreichte Leistungsfähigkeit im Stufentest	78
5.3.3	Die individuelle aerob-anaerobe Schwelle (IAAS)	79
5.3.4	Der PWC 120 und PWC 140	80
5.4	AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN	82
5.4.1	Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	82
5.4.2	Der FINDRISK	83
5.4.3	Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	84
5.4.3.1	Der IPAQ - gesamt	84
5.4.3.2	Der IPAQ – körperliche Aktivität am Arbeitsplatz	85
5.4.3.3	Der IPAQ – körperliche Aktivität zur Beförderung	86
5.4.3.4	Der IPAQ – körperliche Aktivität bei Hausarbeit und Familie	87
5.4.3.5	Der IPAQ – körperliche Aktivität bei Sport und Freizeit	88
5.4.3.6	Der IPAQ – im Sitzen verbrachte Zeit an Wochentagen	89
5.4.3.7	Der IPAQ – im Sitzen verbrachte Zeit an Wochenendtagen	90

6	DISKUSSION	91
6.1	ÜBERSICHT ÜBER DIE ZU DISKUTIERENDEN ASPEKTE.....	91
6.2	DAS TRAININGSPROGRAMM - INTENSITÄT, ANZAHL ALLER TRAININGSEINHEITEN, PERIODIK UND COMPLIANCE.....	99
6.2.1	<i>Die Trainingsintensität.....</i>	<i>100</i>
6.2.2	<i>Die gesamte Anzahl der Trainingseinheiten.....</i>	<i>102</i>
6.2.3	<i>Die Periodik des Schichtplans.....</i>	<i>102</i>
6.2.4	<i>Die Compliance</i>	<i>105</i>
6.3	DER ZEITPUNKT DER EINZELNEN INTERVENTION	106
6.4	DIE BESTIMMUNGEN DER MELATONINKONZENTRATIONEN WÄHREND DER STATIONÄREN VISITEN	111
6.5	MÖGLICHE STÖRFAKTOREN	113
6.6	DIE HÖHE DER PHASENVERSCHIEBUNGEN UND DER MÖGLICHE EFFEKT AUF DEN GLUKOSESTOFFWECHSEL	115
6.7	DIE ROLLE DES MELATONINS AUF DEN GLUKOSESTOFFWECHSEL	116
6.8	DIE AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN.....	121
6.8.1	<i>Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).....</i>	<i>121</i>
6.8.2	<i>Der Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK)</i>	<i>123</i>
6.8.3	<i>Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</i>	<i>124</i>
6.9	KRITIK DER METHODEN	127
7	ZUSAMMENFASSUNG	128
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	135
	TABELLENVERZEICHNIS.....	137
	DANKSAGUNG	138
	LEBENSLAUF	139
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	141

1 Kurzfassungen der Dissertation

1.1 Deutsche Kurzfassung

1.1.1 Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt sich zu einem der größten globalen, medizinischen Herausforderungen der kommenden Jahrzehnte. Es wird angenommen, dass es von 2010 an gerechnet bis zum Jahr 2030 zu einem Anstieg um etwa 54% derer kommt, die an einem Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Nachtschichtarbeiter haben ein fünffach erhöhtes Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Als eine der möglichen Ursachen hierfür wird ein durch die Nachtschichten gestörter circadianer Rhythmus vermutet. Ziel dieser Studie war es daher, durch eine zeitlich definierte körperliche Bewegung den circadianen Rhythmus der Studienteilnehmer so zu beeinflussen, dass dies wiederum zu einem positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter führt.

1.1.2 Material und Methoden

Es wurden je zwölf Probanden in eine Interventions- und in die Kontrollgruppe randomisiert. Die Untersuchungen fanden vor Beginn der Intervention, nach einer dreimonatigen Interventionsphase sowie nach einer ebenfalls dreimonatigen Wash-out-Phase statt. Die Probanden nahmen hierzu an jeweils einer ambulanten und stationären Visite teil, die es erlaubte, die circadianen Rhythmen der Probanden über Mehrfachmessungen von Melatonin und Kortisol zu bestimmen. Der Glukosestoffwechsel wurde mittels eines oralen Glukose-Toleranztests bestimmt, in dessen Rahmen neben den Glukosewerten auch das Insulin gemessen wurde. Weiterhin fanden drei Indizes Eingang in die Auswertung, mit Hilfe derer die Insulinsensitivität bestimmt werden konnte.

Die Trainingsintervention umfasste ein insgesamt 35 Minuten dauerndes „High-Intensity-Training (HIT)“ auf einem Fahrradergometer. Die Intensität des Bewegungsprogrammes wurde aufgrund der in der Spiroergometrie festgestellten maximal erreichten Herzfrequenz ermittelt. Die vier intensiven vier-minütigen Phasen innerhalb des Trainings wurden mit einer Intensität von 80-95 % der maximal erreichten Herzfrequenz durchgeführt, die im Rahmen einer Spiroergometrie definiert wurde. Das HIT-Programm wurde innerhalb von zwei Stunden vor Beginn jeder Nachtschicht absolviert.

1.1.3 Ergebnisse

Die gesamten Ergebnisse in der Interventionsgruppe zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen Visite 1 (V1) und Visite 2 (V2). Die Berechnung der Flächen unter der Kurve von Glukose und Insulin zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen V 1 und V 2 ($p = 0,625$ für Glukose und $p = 0,063$ für Insulin). Der HbA1c lag bei $5,2 \pm 0,6$ % in Visite 1 und bei $5,2 \pm 0,7$ % in Visite 2 ($p = 0,137$).

Der HOMA-Index änderte sich von $1,33 \pm 0,57$ in Visite 1 auf $1,23 \pm 0,35$ ($p = 0,692$). Der QUICKI-Index lag in V1 bei $0,373 \pm 0,03$ und stieg auf $0,376 \pm 0,02$ in V2 ($p = 0,848$). Der Stumvoll ISI-Index lag in V1 bei $0,11 \pm 0,02$ und änderte sich in V2 auf $0,10 \pm 0,02$ ($p = 0,531$).

Der Zeitpunkt der höchsten Melatoninkonzentration lag in der Interventionsgruppe in V1 um 03:30 Uhr $\pm 01:56$ Std.. In V2 war dies um 03:00 Uhr $\pm 02:32$ Std. der Fall. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,727$). Der Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentration fand sich in V1 bei 04:30 Uhr $\pm 07:13$ Std., während er bei V2 um 06:45 Uhr $\pm 01:55$ Std. lag ($p = 0,438$).

Die $VO_2\text{max}$ lag in der Bewegungsgruppe zu Beginn der Studie bei $35,8 \pm 7,1$ ml/min/kg/KG und sank in V2 auf $34,5 \pm 8,8$ ml/min/kg/KG ($p = 0,258$). Die maximal erreichte Leistungsfähigkeit im Ergometertest änderte sich von $2,7 \pm 0,6$ W/kg/KG auf $2,8 \pm 0,8$ W/kg/KG in V2 ($p = 0,096$). Die individuelle anaerobe Schwelle lag in V1 in der Interventionsgruppe bei $2,3 \pm 0,6$ W/kg/KG und in V2 bei $2,4 \pm 0,7$ W/kg/KG ($p = 0,313$). Die Ergebnisse des PWC 120 lagen bei V1 vs. V2 bei $85 \pm 47,5$ Watt vs. $102,8 \pm 41,8$ Watt in V2 ($p = 0,156$). Der PWC 140 stieg von $138,2 \pm 52,6$ Watt in V1 auf $154,4 \pm 50,4$ Watt in V2 ($p = 0,253$).

1.1.4 Diskussion

Ziel der EuRythDia-Studie war es, durch ein zeitlich definiertes Bewegungsprogramm den circadianen Rhythmus der Probanden so zu beeinflussen, dass es zu einer positiven Veränderung des Glukosestoffwechsels kommt. Die Ergebnisse zeigten, dass es weder bei dem Glukosestoffwechsel noch bei den Markern des circadianen Rhythmus zu signifikanten Veränderungen kam.

Bei der Ursachenforschung gibt es eine Reihe von Anhaltspunkten, die genauer beleuchtet werden sollten. So ist es zum einen möglich, dass die Trainingseinheiten in Häufigkeit, Periodik, Dauer und Intensität nicht ausreichten, um einen signifikanten Effekt auf den circadianen Rhythmus auszuüben. Dies scheint im Vergleich zu ähnlichen Studien jedoch der Fall gewesen zu sein. Licht ist einer der stärksten exogenen Zeitgeber. In vorherigen wissenschaftlichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Licht die Wirkung von körperlicher Aktivität auf den circadianen Rhythmus hemmt, wenn beide Faktoren zeitlich auf den menschlichen Organismus einwirken. Da die hier durchgeführten Untersuchungen unter realen Bedingungen durchgeführt wurden, könnte Licht als Störfaktor in Frage gekommen sein und es ist möglich, dass der Effekt der körperlichen Aktivität in dieser Untersuchung durch die erhebliche Einflussnahme des Lichts „überschrieben“ wurde.

1.1.5 Zusammenfassung

Die in der EuRythDia-Studie durchgeführte Trainingsintervention bei Menschen, die in Nachschicht arbeiten, hat zu keinen signifikanten Änderungen in dem circadianen Rhythmus und dem Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter geführt. Die Komplexität des menschlichen Organismus und die verschiedensten exogenen Einflüsse begründen die vielfältigen Ursachen hierfür. Um eine für den

beruflichen Alltag umsetzbare und zielführende Möglichkeit zu finden, durch körperliche Aktivität den Glukosestoffwechsele via Beeinflussung des circadianen Rhythmus zu ändern, sind weitere Studien zu diesem Thema notwendig.

1.2 Englische Kurzfassung

1.2.1 Introduction

Type 2 diabetes mellitus is becoming one of the biggest global medical challenges of the coming decades. By 2010, it is estimated that by the year 2030, there will be an increase of approximately 54% in those with type 2 diabetes mellitus. Night shift workers have a five-fold increased risk of developing Type 2 diabetes mellitus. One of the possible causes of this is suspected to be due to the night shifts disrupted circadian rhythm. Based on this, the objective of this study was set to influence the study participants through a time-defined physical movement of the circadian rhythm in such a way that this in turn leads to a positive influence on the glucose metabolism of the night shift workers.

1.2.2 Material and Methods

Twelve subjects were each randomized to the intervention and control group. The investigations took place before the intervention began, after a three-month intervention phase and after a three-month washout period. Subjects took part in an outpatient and inpatient visit, which allowed to determine the circadian rhythms of the test persons via multiple measurements of melatonin and cortisol. The glucose metabolism was determined by means of an oral glucose tolerance test, in which the insulin was measured in addition to the glucose values. Furthermore, three indices were included in the evaluation, which allowed to determine the insulin sensitivity.

The training intervention included a total of 35 minutes of "High Intensity Training (HIT)" on a cycle ergometer. The intensity of the exercise program was determined on the basis of the maximum heart rate achieved in spiroergometry. The four intensive four-minute phases within the training were performed at an intensity of 80-95% of the maximum heart rate, which was defined using spiroergometry. The HIT program was completed within two hours before the start of each night shift.

1.2.3 Results

The overall results in the intervention group showed no statistically significant changes between visit 1 (V1) and visit 2 (V2). The calculation of areas under the glucose and insulin curves showed no significant changes between V 1 and V 2 ($p = 0.625$ for glucose and $p = 0.063$ for insulin). HbA1c was 5.2 ± 0.6 % in visit 1 and 5.2 ± 0.7 % in visit 2 ($p = 0.137$). The HOMA-index changed from 1.33 ± 0.57 in visit 1 to $1.23 \pm$

0.35 ($p = 0.692$). The QUICKI-index in V1 was 0.373 ± 0.03 and increased to 0.376 ± 0.02 in V2 ($p = 0.848$). The Stumvoll ISI-index in V1 was 0.11 ± 0.02 and changed to 0.10 ± 0.02 in V2 ($p = 0.531$).

The time of the highest melatonin concentration was in the intervention group in V1 at 03:30 am \pm 01:56 h. In V2 this was the case at 03:00 am \pm 02:32 h. The difference was not significant ($p = 0.727$). The time of the highest cortisol concentration was found in V1 at 04:30 am \pm 07:13 hrs, while at V2 it was 06:45 am \pm 01:55 hrs ($p = 0.438$).

The VO_2 max in the exercise group at the beginning of the study was 35.8 ± 7.1 ml /min/kg /KG and decreased to 34.5 ± 8.8 ml/min/kg/KG in V2 ($p = 0.258$). The maximum efficiency achieved in the ergometer test changed from 2.7 ± 0.6 W/kg/KG to 2.8 ± 0.8 W/kg/kg in V2 ($p = 0.096$). The individual aerobic-anaerobic threshold was 2.3 ± 0.6 W/kg/KG in V1 in the intervention group and 2.4 ± 0.7 W/kg/KG in V2 ($p = 0.313$) Results of the PWC 120 were V1 vs. V2 at 85 ± 47.5 watts vs. 102.8 ± 41.8 watts in V2 ($p = 0.156$). The PWC 140 increased from 138.2 ± 52.6 watts in V1 to 154.4 ± 50.4 watts in V2 (0.253).

1.2.4 Discussion

The objective of the EuRythDia study was to influence the circadian rhythm of the subjects through a timed exercise program in such a way that there is a positive change in the glucose metabolism. The results showed that there were no significant changes in either the glucose metabolism or the circadian rhythm markers.

There are a number of indications for possible in root causes in research that should be highlighted. The training sessions in frequency, periodicity, duration and intensity might not have been sufficient to have a significant effect on the circadian rhythm. However, this seems to have been the case as indicated by similar studies. Light is one of the strongest exogenous timers. Previous scientific work has shown that light inhibits the effect of physical activity on the circadian rhythm when both factors affect the human organism in a timely manner. Since the studies conducted here were carried out under real life conditions, light could have come into question as a disruptive factor, and it is possible that the effect of physical activity in this investigation was simply "overwritten" by the higher order of magnitude of the influence of light.

1.2.5 Summary

The training intervention carried out in the EuRythDia study has not led to any significant changes in the circadian rhythm and glucose metabolism of night shift workers. The complexity of the human organism and the various factors and pathways which are influenced by exogenous factors justify the multiple causes for this. In order to find a feasible and effective way for the professional everyday life to change the glucose metabolism by influencing the circadian rhythm through physical activity, further studies on this topic are necessary.

2 Einleitung

2.1 Der circadiane Rhythmus

Der circadiane Rhythmus ist die „innere Uhr“ des menschlichen Körpers, der Tag-Nacht-Rhythmus. Er wird von einem bestimmten Bereich des Gehirns gesteuert, dem suprachiasmatischen Kern im Hypothalamus, welcher Signale von außen verarbeitet und so die innere Uhr des Menschen reguliert (Erren and Reiter, 2009).

Aber nicht nur der Mensch weist einen circadianen Rhythmus auf. Fast alle Organismen richten sich nach dieser inneren Rhythmusvorgabe, um die Energieaufnahme, -speicherung und -abgabe zu optimieren (Fonken et al., 2014). Der Sonnenaufgang und -untergang hat schon seit jeher die Naturwissenschaftler fasziniert und den Forscher de Marian dazu bewegt, bei Mimosen einen circadianen Rhythmus nachzuweisen, in dem er zeigte, dass die Blätter sich auch bei völliger Dunkelheit in einem 24-Stunden-Rhythmus öffneten und schlossen (Bass and Takahashi, 2010).

„Circadianer Rhythmus“ leitet sich aus dem Lateinischen und Griechischen ab. „circa“ bedeutet auf Lateinisch „um... herum“ und „dies“ bedeutet „Tag“. „Rhythmus“ leitet sich vom griechischen „rhythmos“ ab und bedeutet Zeitmaß. Dies verdeutlicht, dass es sich bei dem circadianen Rhythmus um einen ungefähren „Tagesrhythmus“ handelt, also um ungefähr 24 Stunden. Dieser bleibt sogar bei völliger Dunkelheit ohne zeitgebende Informationen von außen bestehen, was darauf hindeutet, dass unser Körper seine eigene „innere Uhr“ besitzt. Dies zeigt sich unter anderem in einem circadianen Rhythmus von annähernd 24 Stunden für beispielsweise den Plasma Melatonin Spiegel oder die Körperkerntemperatur (Yamanaka et al., 2006). Die Erde benötigt 24 Stunden für eine Erdumdrehung und es wird daher angenommen, dass sich der circadiane Rhythmus der Lebewesen daran angeglichen hat, um ausreichend Sonnenlicht und Nahrung aufnehmen zu können (Shibata and Tahara, 2014).

Der menschliche circadiane Rhythmus entspricht genau genommen einem 25-Stunden-Rhythmus, so dass der Körper zu den endogenen Zeitgebern auch exogene Informationen benötigt, um sich an den 24-Stunden-Rhythmus eines Tages anzupassen. Diese Signale sind vor allem das Licht, die Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität (Shibata and Tahara, 2014).

In allen Organen des menschlichen Körpers kommen sogenannte „Uhr-Zellen“ vor, die in der Lage sind, den endogenen circadianen Rhythmus zu beeinflussen. Die Uhr-Zellen werden durch den suprachiasmatischen Kern gesteuert, bekommen jedoch auch Informationen durch externe Faktoren, wie beispielsweise Licht, den Zeitpunkt von Mahlzeiten oder körperliche Aktivität. Diese Steuerung bewerkstelligen die Uhr-Zellen mit Hilfe von spezifischen „Uhr-Genen“, die den circadianen Rhythmus steuern, in dem sie zu bestimmten Zeiten spezielle Eiweiße produzieren (Knutsson et al., 2013). Es gibt auch zunehmende Evidenz, dass mehrere „Uhr-Gene“ an metabolischen Prozessen teilhaben. Diese Proteine scheinen eine überlappende Funktion inne zu haben. Einerseits als innerer Steuerungsmechanismus des circadianen Rhythmus und zum anderen fungieren sie als Regulatoren des menschlichen Metabolismus (Bass and Takahashi, 2010).

Der bekannteste menschliche circadiane Rhythmus ist der „Schlaf-Wach-Rhythmus“. Die innere Uhr steuert aber nicht nur den Schlaf-Wach-Rhythmus, sondern auch andere Funktionen des menschlichen Körpers, wie beispielsweise den Stoffwechsel und das Herz-Kreislauf-System. So unterliegen insbesondere viele hormonelle Stoffwechselforgänge einem circadianen Rhythmus, wie beispielsweise die Melatonin- und TSH-Sekretion (Van Reeth et al., 1994), die Produktion von Cortisol und Testosteron (Miyatake et al., 1980). Auch die Körpertemperatur folgt einem circadianen Rhythmus und hat den höchsten Punkt am späten Nachmittag sowie den niedrigsten Wert in den frühen Morgenstunden (Harrington, 2001).

Der Körper muss im Tagesverlauf anderen Anforderungen gerecht werden als nachts. Tagsüber muss mehr Energie für alle Aktivitäten und Stoffwechselforgänge bereitgestellt werden als nachts, wenn der Körper zur Ruhe kommt und der Mensch schläft. Erkennbar ist dieser Unterschied in den Stoffwechselforgängen zum Beispiel daran, dass der menschliche Körper morgens empfindlicher auf Insulin reagiert, ein Hormon, das die Verstoffwechslung von Glukose reguliert. Tagsüber muss den Zellen mehr Energie, also Zucker, zur Verfügung gestellt werden. Als Folge hiervon sinkt der Blutzuckerspiegel. Tut er dies nicht, weil die Nahrungsaufnahme abends oder gar nachts stattfindet und vermehrt Zucker aufgrund der geringeren Insulinempfindlichkeit im Blutkreislauf verbleibt, so ist dies auf Dauer schädlich für das Herz-Kreislaufsystem, da dauerhaft hohe Zuckerwerte das Arteriosklerose Risiko erhöhen. Der circadiane Rhythmus kontrolliert eng den Stoffwechsel bei allen Säugetieren und eine Störung des circadianen Rhythmus kann eine metabolische Dysfunktion zur Folge haben (Shibata et al., 2013).

2.2 Negative Einflussfaktoren auf den circadianen Rhythmus

Viele Menschen kennen die Schwierigkeiten, die entstehen können, wenn die Umstellung der Sommer- und Winterzeit ansteht. Allein diese eine Stunde kann bei einigen Menschen zu einer kurzfristigen Verschiebung der inneren Uhr und einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens führen.

Dieses Phänomen des Einflusses einer Zeitverschiebung auf die innere Uhr ist auch von Langstreckenflügen in andere Zeitzonen bekannt, der sogenannte „Jetlag“. Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist dann bei vielen Menschen gestört.

Langfristige Störungen der inneren Uhr können neben starker Beeinträchtigung des Wohlbefindens auch zu erheblichen gesundheitlichen Folgen führen, die im Folgenden beschrieben werden. So weist heute vieles darauf hin, dass eine vermehrte nächtliche Aktivität in Verbindung mit einem gestörten Schlaf, zu einem Anstieg von Übergewicht, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Auch bestimmte Krebserkrankungen und entzündliche Prozesse werden in diesem Zusammenhang erwähnt (Bass and Takahashi, 2010).

Es ist wissenschaftlich bewiesen, dass Schichtarbeit, insbesondere Nachtschichtarbeit, einen negativen Einfluss auf den Schlaf hat. Nicht nur, dass die Quantität des Schlafes im Mittel um zwei Stunden reduziert ist, auch die Qualität nimmt ab. Die REM-Schlafphase sowie das Schlafstadium 2 zeigten sich in Untersuchungen reduziert (Harrington, 2001).

Schichtarbeit, insbesondere mit Nachtschichtdienst, hat einen negativen Einfluss auf den circadianen Rhythmus. Einflussfaktoren, die den Tag-Nacht-Rhythmus steuern, können endogener und exogener

Natur sein. Sie sind in der Lage, einen positiven Einfluss zu nehmen, jedoch ist es auch möglich, dass sie einen negativen Einfluss ausüben, insbesondere, wenn die Einflussfaktoren im Übermaß oder Mangel vorkommen oder zu unüblichen Zeiten zum Tragen kommen (Erren and Reiter, 2009).

Ein wesentlicher Störfaktor für den menschlichen circadianen Rhythmus ist Licht während der Nacht. Der weltweite Anstieg an Übergewicht und dem Vorkommen des Metabolischen Syndroms koinzidiert mit dem vermehrten Einsatz von nächtlichem Licht und Schichtarbeit (Fonken et al., 2010). Normalerweise ist der Tag-Nacht-Rhythmus auf den 24-Stunden-Zyklus von Helligkeit und Dunkelheit ausgerichtet. Der Suprachiasmatische Kern, der Ort der sogenannten „Meister-Uhr“ im menschlichen Körper, sowie das Hormon Melatonin spielen bei diesen Vorgängen eine wesentliche Rolle. Die circadiane Uhr des menschlichen Körpers wird mit Licht-Informationen versorgt, die direkt von den lichtsensitiven Ganglionzellen der Retina im menschlichen Auge zu dem Suprachiasmatischen Kern gelangen und so bestimmte Bereiche des menschlichen Verhaltens und die physiologischen Prozesse individuelle synchronisiert (Fonken et al., 2014). Licht hat den stärksten Einfluss auf den circadianen Rhythmus (Fonken et al., 2014). Es spielt beispielsweise in der Produktion bzw. Hemmung von Melatonin eine überragende Rolle.

Melatonin vermag neben dem Tag-Nacht-Rhythmus auch den jahreszeitlichen Zyklus vieler Lebewesen zu steuern. Es wird in der Epiphyse aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. Die Synthese von Melatonin folgt ebenfalls einem circadianen Rhythmus mit den höchsten Werten in der Nacht. Der nächtliche Peak wird meist gegen 03:00 bis 4:00 Uhr erreicht und variiert je nach Chronotypus (Claustrat et al., 2005). Die niedrigsten Werte werden normalerweise am Tag erreicht, oft ist der Melatonin-Spiegel dann kaum messbar. Damit weist dieses Hormon die größte Amplitude im Tages- und Nachtverlauf auf, noch mehr als es beispielsweise beim Cortisol verzeichnet werden kann (Claustrat et al., 2005). Die niedrigen Werte am Tage resultieren aus dem Umstand, dass Licht die Produktion von Melatonin hemmt. Wird es abends dunkel, wird dieser Funktionsmechanismus aufgehoben und es kommt zu einer vermehrten Melatonin-Produktion und –Sekretion. Kommt es jedoch zu unnormaler Exposition von Licht, wie es bei Nachtschicht der Fall ist, so kann es zu einer zeitlichen Verschiebung der Melatoninproduktion und gar einer Hemmung dergleichen kommen. Der circadiane Melatoninrhythmus ist ansonsten ein sehr robuster Rhythmus, der nicht wie andere Rhythmen, wie beispielsweise der von Cortisol oder der Körpertemperatur, recht schnell von endogenen und exogenen Einflüssen wie Wachheit und Schlaf oder sozialen Aspekten beeinflusst wird. Lediglich Licht hat einen erheblichen Einfluss auf den täglichen Melatoninrhythmus. Die Plasma-Melatoninkonzentrationen unterschiedlicher Menschen weisen zudem große inter-individuelle Unterschiede auf, sind aber intra-individuell unter gleichen Bedingungen, wie bereits erwähnt, sehr robust und gut reproduzierbar und damit ist der Plasma Melatonin-Rhythmus einer der robustesten circadianen Rhythmen (Claustrat et al., 2005). Das im Blut zirkulierende Melatonin kann alle Körperstrukturen erreichen und ist ebenfalls in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und nimmt somit direkten Einfluss auf zerebrale Vorgänge. Mit der Erfindung der Elektrizität von vor ungefähr 150 Jahren waren die Menschen zwar in der Lage, ihre Häuser und das Arbeitsumfeld zu beleuchten, jedoch dauerte es noch lange, bis die Wissenschaft Erkenntnisse zu den Folgen von nächtlicher Lichtexposition und deren negativer Auswirkungen erlangte (Fonken et al., 2014).

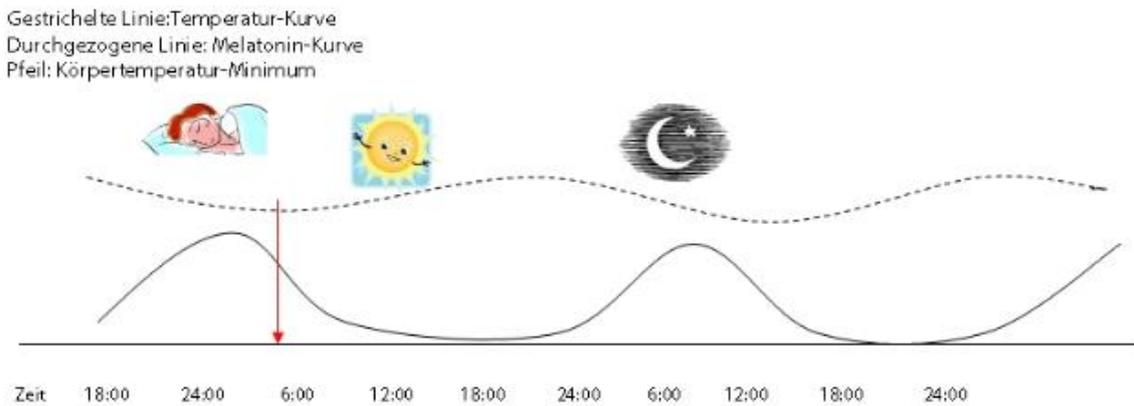


Abbildung 1: Melatonin-Akrophase im Tagesverlauf in Abhängigkeit vom Hell/Dunkel-Rhythmus (aus (Swiss Olympic Association, 2007)).

Kortisol ist ebenfalls ein sehr gut geeigneter Marker für den circadianen Rhythmus (Griefahn and Robens, 2008). Das Hormon ist der Haupt-Akteur hinsichtlich der neuroendokrinen Antwort auf Stress und sein Tagesprofil, das selbst bei Schlafentzug unverändert bleibt, weist ebenfalls einen robusten circadianen Rhythmus auf. Es ist ein körpereigenes Hormon, das in der Nebennierenrinde gebildet wird. Es beeinflusst viele wichtige Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Körper, wie beispielsweise die Glukoseproduktion, den Fettstoffwechsel und das Immunsystem (Stone et al., 2001).

Neben der nächtlichen Lichtexposition ist auch körperliche Aktivität ein wichtiger Schlüsselfaktor im circadianen Rhythmus, der bei Nachtarbeit zum Tragen kommt (Erren and Reiter, 2009). Weitere Einflussfaktoren wie Mahlzeiten und Stress spielen ebenfalls eine große Rolle im circadianen Rhythmus (Erren and Reiter, 2009). In der heutigen Zeit kommt es mehr und mehr zu Verschiebungen in dem früher üblichen Tagesrhythmus. Eine Nahrungsaufnahme beispielsweise ist jederzeit möglich. In den größeren Städten kann man quasi überall nahezu rund um die Uhr etwas zu Essen kaufen und unsere Supermärkte haben in den letzten Jahren ihre Öffnungszeiten immer weiter ausgedehnt. Lieferservices bringen jederzeit ganze Mahlzeiten auf Wunsch nach Hause. Die Beschaffung von Nahrungsmitteln stellt in der heutigen zivilisierten Welt auch in den späten Abendstunden oder gar in der Nacht kein logistisches Problem mehr dar. Der Zeitpunkt und die Zusammensetzung der zugeführten Nahrung vermag die periphere, innere Uhr zu beeinflussen, was wiederum zu einer Fehlausrichtung des circadianen Rhythmus und zu nicht wünschenswerten metabolischen Veränderungen führen kann (Tan and Scott, 2014).

Metabolisch zeigt sich, dass die Glukose- und Insulinwerte je nach Tageszeit nach identischen Mahlzeiten variieren, je nachdem, wann die Mahlzeit eingenommen wurde. Beide Werte folgen also auch einem circadianen Rhythmus. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass der Plasma-Insulin- und der Glukosespiegel um Mitternacht herum den höchsten Level haben (Knutsson et al., 2002). Der Glukosespiegel steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Insulinproduktion. Aufgrund der niedrigeren Glukosetoleranz um Mitternacht herum muss der Körper vermehrt Insulin produzieren, um den Glukosespiegel im Blut auf ein adäquates Maß zu senken. Gerade im Hinblick auf wiederholt nächtliche Mahlzeiten bei Nachtschichtarbeitern ist dieser Aspekt wichtig, um negative kardiale Folgen zu vermeiden. Die Insulinsensitivität nimmt im Tagesverlauf ab, so dass auch hieraus der circadiane Rhythmus der Plasma-

Glukosekonzentrationen resultiert und höhere abendliche und nächtliche Glukosekonzentrationen gemessen werden können (Tan and Scott, 2014).

Lund *et al.* untersuchten in der Antarktis an einer Forschergruppe, welchen Einfluss die Tageszeit bzw. die gerade gearbeitete Schicht im Schichtdienst auf den Glukose- und Insulinspiegel hat. Die Besonderheit stellen hier die Lichtverhältnisse in der Antarktis dar, da kein helles Licht zu einer schnellen Readaptation nach der Nachtschicht führen konnte. Es wurde über eine Urinuntersuchung die ausgeschiedene Urinmenge bestimmt. Es zeigte sich, dass es bereits während der normalen Tagarbeit zu einer verzögerten Akrophase des Melatonins kommt, also zu einer verzögerten Aktivität im Melatonin-Zyklus, verglichen mit einer altersentsprechenden Gruppe in einer gemäßigten Zone. Während der Nachtschichtarbeit kam es dann zu einer weiteren Verzögerung der Melatoninproduktion. Diese Verschiebung der Akrophase persistierte auch noch zwei Tage nach Rückkehr zum Tagdienst. Die postprandialen Glukose-, Insulin- und Triglyzeridspiegel waren während der Nachtschicht signifikant erhöht. Zwei Tage nach Rückkehr zur Tagarbeit wiesen die Insulin- und Glukosewerte dann wieder Werte wie vor der Nachtschicht auf, während der Triglyzeridspiegel noch signifikant erhöht war (Lund et al., 2001). Diese Untersuchung zeigt, dass das Tageslicht (oder wie in diesem Fall eine Reduktion bzw. das Fehlen des Tageslichtes) einen erheblichen Einfluss auf die Steuerung des menschlichen Tag-Nacht-Rhythmus hat und welche metabolischen Folgen eine Maladapatation des circadianen Rhythmus auf kurzfristige Änderungen im Schichtdienst haben kann.

Seit den frühindustriellen Zeiten wurde Schichtarbeit, und auch Nachtschichtarbeit, immer mehr eingesetzt, um die Wirtschaftlichkeit und Produktivität von Betrieben und Unternehmen zu erhöhen. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Schichtarbeit noch weitestgehend auf das Personal im medizinischen Dienst und auf Arbeiter in der chemischen Industrie und der Schwerindustrie reduziert. Das ist heutzutage anders. Insbesondere in den letzten zehn Jahren hat sich diesbezüglich im Dienstleistungsbereich vieles verändert. Wirtschaftsbereiche, in denen eine Präsenz der Arbeitnehmer mehr und mehr auch rund um die Uhr erforderlich ist, sind beispielsweise das Verkehrswesen, die Energiewirtschaft und der Bereich der Kommunikationsbranche (Angerer and Petru, 2010). In Verbindung mit einem immer höheren Bedarf an flexiblen Arbeitszeiten aufgrund starker wirtschaftlicher Konkurrenz und immer höheren Produktivitätsanforderungen arbeitet heutzutage eine Vielzahl der Arbeitnehmer im Schichtdienst und leistet oftmals sogar Nachtschichten. Der Anteil der Arbeitnehmer, die auch nachts arbeiten, ist im Zeitraum zwischen 1999 und 2008 von 7,2% auf 9,1 % gestiegen (Statistisches Bundesamt, 2010). 2009 ist der Anteil wieder auf 8,3 % gesunken, was jedoch mit der Wirtschafts- und Finanzkrise zu tun hat und mit einem einhergehenden Stellenabbau auch in den produzierenden Arbeitssegmenten. Über zwei Drittel der nachts arbeitenden Menschen sind männlich und 2009 hat jeder zehnte erwerbstätige Mann ständig oder regelmäßig nachts gearbeitet (Statistisches Bundesamt, 2010).

Jedoch arbeiten nicht alle Menschen, die nachts arbeiten, ständig bzw. jede Nacht und auch oftmals nicht die ganze Nacht. Von den Nachtarbeitern arbeiten 12% jede Nacht, 45% regelmäßig und 43% gelegentlich nachts. Damit liegt in der Bundesrepublik die Zahl der Menschen, die Nacht für Nacht arbeitet, bei etwa 700.000. Von allen Arbeitern, die nachts arbeiten, sind 58% etwa fünf bis sieben Stunden nachts tätig, 26% sind etwa zwei Stunden tätig und 16% sind drei bis vier Stunden tätig (Statistisches Bundesamt, 2010).

In Europa arbeitet sogar einer von fünf Arbeitnehmern im Schichtdienst, der auch Nachtschichten beinhaltet (Harrington, 2001).

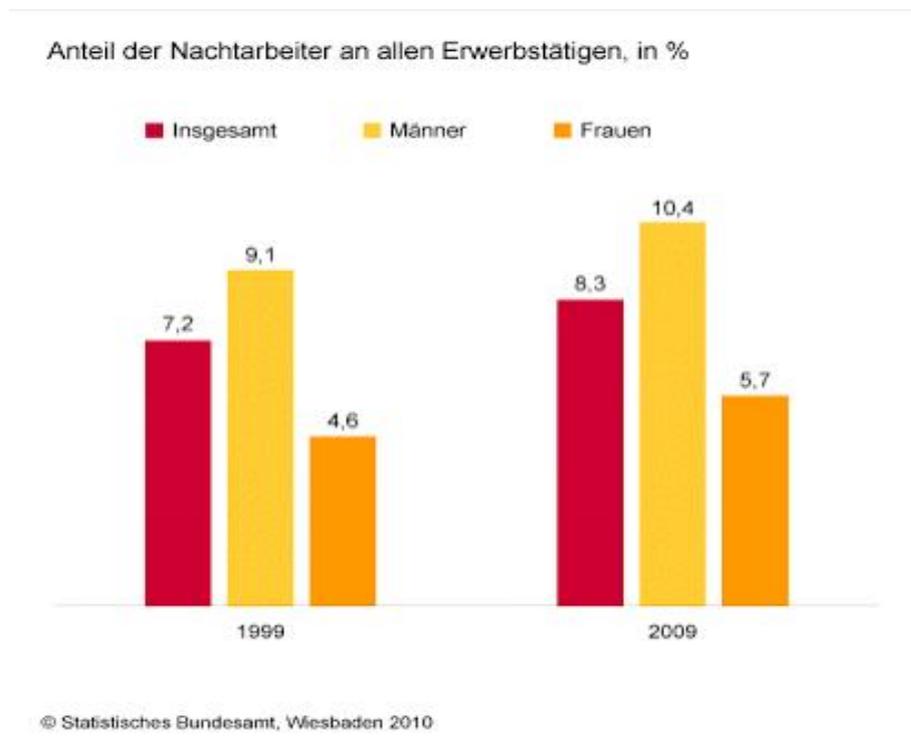


Abbildung 2: Anstieg der Nachtarbeiter an allen Erwerbstätigen im Verlauf von 1999 bis 2009

Eine Verschiebung der üblichen Arbeitszeiten, wie es der Schichtdienst, insbesondere die Nachtschicht, mit sich bringt, führt häufig zu Änderungen in vielen, den circadianen Rhythmus beeinflussenden Faktoren. Viele biologische Prozesse werden durch den inneren Rhythmus gesteuert. Wird letzterer zum Beispiel durch häufige Nachtschichten gestört, so kann es zu negativen Verschiebungen zwischen endogen gesteuerten Prozessen und den Verhaltensweisen kommen (Pan et al., 2011). Regelmäßige Mahlzeiten sind nahezu unmöglich, die Schlafqualität und –dauer sinkt und körperliche Aktivitäten und Hobbys sind vielfach nicht umsetzbar, da regelhafte Teilnahme an Kursen oder Vereinstätigkeiten nicht möglich sind.

Auch das familiäre Umfeld leidet häufig, da gemeinsame Aktivitäten oftmals nicht möglich sind. Freunde und Familie müssen sich an die beruflichen Gegebenheiten anpassen. Nicht selten führt das Leben als Schicht- und insbesondere Nachtschichtarbeiter zu einer ungewollten generellen Passivität (Akerstedt et al., 1984).

2.3 Auswirkungen eines gestörten circadianen Rhythmus auf den menschlichen Körper

Mit zunehmendem Anteil an Schichtarbeitern an der industrialisierten Bevölkerung ist auch das wissenschaftliche Interesse an den gesundheitlichen Auswirkungen gestiegen. Dass Schichtarbeit, und insbesondere Nachtschichtdienst, eine Reihe von gesundheitlichen Risikofaktoren bergen, zeigt eine Vielzahl an wissenschaftlichen Studien.

Die medizinische Forschung beschäftigt sich dabei schon lange mit den gesundheitlichen Auswirkungen von Schichtarbeit. Thiies-Evensen beschreibt bereits in einer skandinavischen Arbeit im Jahr 1957, dass 25% aus einer Gruppe von Schichtarbeitern innerhalb von 10 Jahren wieder in den Tagdienst wechselten. Die untersuchten 2137 Arbeiter hatten mindestens ein Jahr lang im Schichtdienst gearbeitet. 42% von ihnen gaben an, aus gesundheitlichen Gründen wieder in geregelten Arbeitszeiten arbeiten zu wollen. An erster Stelle wurden gastrointestinale Auffälligkeiten, das Nervensystem betreffende Beschwerden sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen genannt (Thiies-Evensen in (Akerstedt et al., 1984)).

So haben epidemiologische Studien gezeigt, dass Nachtschichtarbeiterinnen ein erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken. Dieses Risiko war bei reinen Tag-Schichtarbeiterinnen nicht signifikant höher. Kamen bei den untersuchten Probanden jedoch Nachtschichten hinzu, verdoppelte sich das Risiko (Knutsson et al., 2013).

In einer prospektiven, epidemiologischen Studie an über 1500 Probanden zeigte sich, dass männliche Schichtarbeiter bereits vor dem vierzigsten Lebensjahr eine erhöhte Intima-Media-Dicke vorwiesen, was auf einen beschleunigten atherosklerotischen Prozess hindeutet. Hier handelt es sich um die „Cardiovascular Risk in Young Finns Study“, die seit 1980 wiederholt finnische Kinder und Jugendliche bezüglich möglicher Risikofaktoren für die Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung untersuchte. Die hier beschriebene Studie aus dem Jahr 2009 hat die Ergebnisse der Befragungen und Untersuchungen nach 21 Jahren ausgewertet, die Studienteilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 24 und 39 Jahren alt. Während bei 14,2 % der am Tag arbeitenden männlichen Probanden Plaques an der Arteria carotis communis nachweisbar waren, zeigten sich bei 21,2% der männlichen Schichtarbeiter bereits diese krankhaften Gefäßveränderungen. Nach Anpassung der Daten an vorhandene Risikofaktoren wie beispielsweise ein erhöhter Body-Mass-Index, Rauchen oder eine familiäre Vorbelastung änderte an den Ergebnissen wenig. Eine Anpassung der Daten aufgrund von vorhandenen starken beruflichen Belastungen und erhöhter Blutdruckwerte verringerte den Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und einer erhöhten Intima-Media-Dicke etwas. Bei den weiblichen Studienteilnehmern konnten die beschriebenen Zusammenhänge nicht aufgezeigt werden, obwohl sich in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und erhöhten Triglyzeridwerten, beruflichem Stress, Rauchen sowie einer geringeren sozio-ökonomischen Situation zeigte. Frauen entwickeln krankhafte Gefäßveränderungen durchschnittlich zehn Jahre später als Männer, daher vermuten die Autoren, dass sich die Effekte von Schichtarbeit auf Frauen eventuell erst später zeigen (die Probanden in dieser Studie waren durchschnittlich 32,3 Jahre alt). Zusammenfassend konnten die Wissenschaftler mit ihrer Studie zeigen, dass eine Verbindung zwischen Schichtarbeit und einer erhöhten Prävalenz von präklinischer Atherosklerose bei jungen männlichen Studienteilnehmern besteht (Puttonen et al., 2009).

Es zeigte sich in einer weiteren populationsbasierten Fallstudie, in der über 2000 Schichtarbeiter mit über 2600 Kontrollprobanden verglichen wurden, dass Schichtarbeit das Herzinfarktrisiko um 30% innerhalb der Altersgruppen erhöhte. Ausgewertet wurden Fälle, in denen erstmalig ein Myokardinfarkt aufgetreten war. Wurden die Ergebnisse hinsichtlich verschiedener Altersgruppen ausgewertet, zeigte sich ein noch höheres Risiko. Frauen zwischen 45 und 55 Jahren hatten ein dreifach erhöhtes Risiko, Männer in derselben Altersgruppe ein 1,6fach erhöhtes Risiko. Der Grund hierfür könnte sein, dass jüngere Probanden vermehrt über kürzlich absolvierte Schichtarbeit berichteten, als die älteren Probanden, die teilweise schon pensioniert waren, als sie einen Myokardinfarkt erlitten (Knutsson et al., 1999).

Akerstedt *et al.* beschreiben in einem Übersichtsartikel bei Schichtarbeitern veränderte Herzfrequenz- und Blutdruckwerte, höhere Noradrenalin- und Adrenalinwerte im Urin, höhere Serum-Cholesterin- und Glukosewerte. Auch eine erhöhte Inzidenz an Rauchern fand sich unter Schichtarbeitern. Der verminderte Schlaf wird mit durchschnittlich zwei bis drei Stunden/Tag angegeben, was zu zunehmender Müdigkeit und Erschöpfung führt. Neben den physiologischen Aspekten geht es in diesem Übersichtsartikel aber auch um die psycho-sozialen Faktoren wie die schwere Vereinbarkeit von Schichtarbeit und sozialen Aktivitäten (Akerstedt et al., 1984).

Es wird deutlich, dass Nachtschichtarbeit ein erhöhtes Risiko birgt, an einer Vielzahl von Krankheiten zu erkranken. In der hier durchgeführten Studie geht es darum, weitere Erkenntnisse in Hinblick auf Diabetes mellitus in Verbindung mit einem gestörten circadianen Rhythmus zu erlangen.

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Zivilisationskrankheiten. Typ 2 ist dabei die am meisten verbreitete Form des Diabetes – bei etwa 85-90 % der an Diabetes erkrankten Personen wird ein Typ 2 Diabetes diagnostiziert (Bennett et al., 2007). Die Anzahl der an dieser chronischen Stoffwechselerkrankung leidenden Menschen ist in den vergangenen Jahrzehnten enorm gestiegen. Neben den Industrieländern sind insbesondere die Schwellen- und Entwicklungsländer von einem enormen Anstieg betroffen, da sich hier der westliche Lebensstil mit hyperkalorischer Nahrung und Bewegungsarmut immer weiter durchsetzt (Wild et al., 2004, Guariguata et al., 2014).

Diabetes mellitus 2 zeigt sich in einem dauerhaft zu hohen Blutzuckerspiegel aufgrund einer immer weiter zunehmenden Insulinresistenz und einer Störung der Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse (Matthaei et al., 2000). Durch diese kann es dann bei länger bestehender Krankheit zu Schäden an den Nervenbahnen und Blutgefäßen kommen, was wiederum weitere gesundheitliche Probleme nach sich zieht, wie beispielsweise ein erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden (Braumann and Stiller, 2010).

Die Zahl der an Diabetes erkrankten Menschen ist stetig steigend und ist zu einem weltweiten Gesundheitsproblem geworden (Bennett et al., 2007, Guariguata et al., 2014). Verantwortlich hierfür ist die steigende Zahl der Weltbevölkerung, die zunehmend älter werdende Menschheit, eine steigende Urbanisation sowie die höhere Prävalenz von Übergewicht und Bewegungsarmut (Wild et al., 2004, Guariguata et al., 2014). In einer 2014 erschienenen Übersichtsarbeit der Wissenschaftler Guariguata *et al.* wird deutlich, wie groß die Prävalenz von Diabetes mellitus weltweit ist. Wurde die Zahl der an Diabetes erkrankten Menschen für das Jahr 2013 noch auf 381,8 Millionen Menschen geschätzt, so werden 2035 wahrscheinlich schon 591,9 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein. Dies entspricht einem Anstieg um 55% (Guariguata et al., 2014). Diese Zahlen sind eher noch unterschätzt, da sie von einer gleichbleibenden

Anzahl an übergewichtigen, sich wenig bewegenden Menschen ausgeht, hier jedoch auch mit steigenden Zahlen gerechnet werden muss.

Ähnliche Angaben zu den geschätzten Diabetes-Erkrankungen finden sich in einem Übersichtsartikel von Chen *et al.*. Waren im Jahr 2010 schätzungsweise 285 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt, werden es im Jahr 2030 voraussichtlich schon 439 Millionen Menschen weltweit sein, was einen Anstieg um 54 % entspricht (Chen et al., 2011).

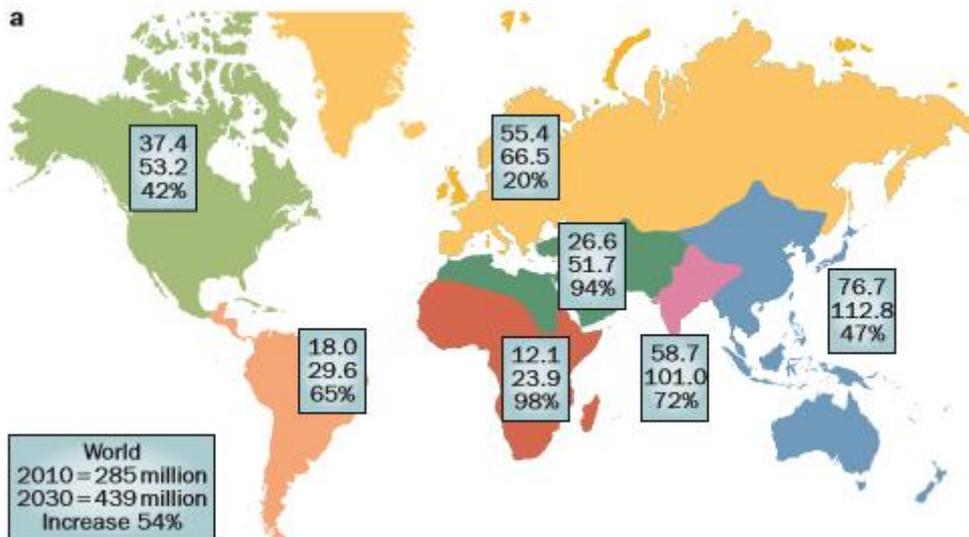


Abbildung 3: Prognose der globalen Zunahme von Diabetes mellitus (aus (Chen et al., 2011)).

Die oberen Zahlen in den Kästchen geben die geschätzte Anzahl Menschen an (in Mio.), die 2010 an Diabetes mellitus erkrankt waren. Die mittlere Zahl kennzeichnet die Prognose für 2030 und die untere Zahl drückt diesen Anstieg prozentual aus.

Typ 2 Diabetes ist im frühen Stadium oft asymptomatisch und kann für Jahre unentdeckt bleiben. Daher gehen immer mehr Ärzte und Wissenschaftler davon aus, dass etwa die Hälfte der an Diabetes erkrankten Personen nicht über ihre Erkrankung Bescheid wissen (Bennett et al., 2007).

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine lange prädiabetische Phase, in der es zu erhöhten Nüchtern-Glukosewerten, einer gestörten Glukosetoleranz und einer Dysfunktion der insulin-produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse kommt, bis es schließlich zur vollen Ausprägung des Diabetes kommt (Kahn, 2003). Eine frühe Diagnostik ist daher enorm wichtig und zielführend, da eine rechtzeitig begonnene Therapie die Langzeitfolgen des Diabetes mellitus, wie beispielsweise Erblindung, Nierenversagen oder Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, deutlich reduzieren kann. Wenn ein Patient allerdings Symptome, wie beispielsweise einen krankhaft gesteigerten Durst, Müdigkeit oder Leistungsschwäche, verspürt und erst daraufhin zum Arzt geht, besteht der Diabetes mellitus meist unerkannt seit Jahren (Bennett et al., 2007).

Auch der Umstand, dass viele an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankte Menschen bereits an den Langzeitfolgen leiden, wenn bei Ihnen ein Diabetes diagnostiziert wird, spricht für die Tatsache, dass der Diabetes nur die Spitze des Eisberges ist und bereits seit längerem metabolische Störungen vorliegen, die schwerwiegende Auswirkungen auf das Gefäßsystem und viele Organe haben. Auch dies macht deutlich, wie wichtig ein sehr frühes Screening ist, um eine beginnende Veränderung im menschlichen Stoffwechsel rechtzeitig erkennen und behandeln zu können, bevor Komplikationen auftreten (Matthaei et al., 2000).

In den Entwicklungsländern ist die Zahl an übertragbaren Erkrankungen sowie die Mütter- und Kindersterblichkeit glücklicherweise rückläufig. Doch durch die zu erwartende steigende Zahl an Diabetes-Kranken wird es insbesondere in diesen Ländern in den kommenden Jahren zu einer vermehrten Sterblichkeit aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommen. Die Zahl an anderen Komplikationen des Diabetes, wie beispielsweise Sehstörungen und Nierenversagen, werden ebenfalls dramatisch zunehmen.

Neben dem durch die Erkrankung entstandenen Leiden für die betroffenen Menschen sorgt die zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus für einen großen volkswirtschaftlichen Schaden. Allein in Deutschland betragen die Kosten für die medizinische Behandlung der an Diabetes mellitus erkrankten Personen im Jahr 2015 über 7,3 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt, 2010).

In Hinblick auf Nachtschichtarbeit und ein erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, zeigte die Auswertung zweier großer, prospektiver Studien (der Nurses' Health Study I und II), dass weibliche Nachtschichtarbeiter ein erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus zu erkranken. Dieses erhöhte Risiko ging auch mit einem höheren Zuwachs an Körpergewicht einher, konnte jedoch nicht ausschließlich anhand dieser Tatsache erklärt werden. In einer zweiten Analyse wurde geprüft, ob die Dauer an Jahren, in denen in Nachtschicht gearbeitet wurde, mit der Inzidenz von Diabetes mellitus korreliert. Auch hier konnte ein Zusammenhang gezeigt werden: Je länger in Nachtschicht gearbeitet wurde, desto höher war der Anteil der an Diabetes erkrankten Frauen. Die Teilnehmerinnen der Studie, die über zehn Jahre Nachtschichten absolviert hatten, hatten mit einem Anteil von 64% einen Diabetes mellitus. Man könnte einwenden, dass diejenigen Probanden, die über einen bereits längeren Zeitraum in Nachtschichten arbeiteten, auch älter waren und daher die Inzidenz an Diabetes höher war. Die herausgearbeiteten Zahlen beschränkten sich jedoch nicht auf bestimmte Altersgruppen (Pan et al., 2011).

Eine andere prospektive Studie fand ein fünffach erhöhtes Risiko für Nachtschichtarbeiter, an Diabetes mellitus zu erkranken (Pietrojusti et al., 2010). Es wurden hierfür 336 Probanden in die Studie eingeschlossen, die ausschließlich tagsüber arbeiteten und 402 Probanden, die auch in Nachtschicht tätig waren. An die Eingangsuntersuchung schloss sich eine vierjährige Follow-up-Phase an. Es konnte die Annahme bestätigt werden, dass ein erhöhtes Maß an Bauchfett in direktem Zusammenhang mit der Inzidenz des Metabolischen Syndroms steht. Nachtschichtarbeit stand wiederum mit diesen beiden Erscheinungen in direkter Verbindung. Körperliche Inaktivität und Nachtschichtarbeit waren die einzigen beiden Prädiktoren für die Entstehung des Metabolischen Syndroms bei den verhältnismäßig jungen Probanden. Die genauen Mechanismen, die dazu führen, dass Nachtschichtarbeit das Risiko für das Metabolische Syndrom erhöht, wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Diskutiert wurde jedoch, ob die Durchführung von Nachtschichten nicht schon alleine ein Risikofaktor darstellen könnte. Neben veränderten Schlafgewohnheiten wurde auch Stress als möglicher auslösender Faktor genannt. Die durch Nachtschichten veränderten Ernährungsgewohnheiten wurden in dieser Arbeit jedoch nicht weiter behandelt. Es wurden in

der Follow-up-Phase auch keinerlei Informationen hinsichtlich Freizeitaktivitäten, Rauchverhalten oder Alkoholkonsum der Probanden gesammelt, so dass hierzu keinerlei Aussage getroffen werden konnte.

Aber nicht nur bei Menschen konnte gezeigt werden, dass ein gestörter circadianer Rhythmus eine Vielzahl von Erkrankungen begünstigt. Viele wissenschaftliche Studien an Mäusen zeigten ebenfalls die negativen Auswirkungen einer defekten „inneren Uhr“. So führte eine Mutation des Gens „Clock“, welches maßgeblich für den circadianen Rhythmus verantwortlich ist, dazu, dass es bei Mäusen zu dramatischen Veränderungen der inneren Uhr kam. In dieser Folge fraßen die Tiere zu sehr unüblichen Zeiten und entwickelten ein erhöhtes Körpergewicht, erhöhte Serum-Leptinwerte, erhöhte Glukose-, Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Vergleich zu wildlebenden Mäusen (Fonken et al., 2014).

2.4 Einfluss von erhöhter körperlicher Aktivität auf den circadianen Rhythmus

Aufgrund der Vielzahl an negativen Einflüssen eines gestörten circadianen Rhythmus auf die Gesundheit ist in den letzten Jahren immer mehr Augenmerk darauf gelegt worden, wie man mit Lebensstilinterventionen dem Körper helfen kann, seinen ursprünglichen Rhythmus wiederzuerlangen. Gerade in der heutigen Zeit nimmt die Anzahl an Menschen zu, die unter einem gestörten circadianen Rhythmus leiden. Hierunter fallen beispielsweise Nachtschichtarbeiter, Flugpersonal sowie Geschäftsreisende auf Langstreckenflügen.

Körperliche Bewegung fungiert neben Licht und der Einnahme von Mahlzeiten als ein sehr wichtiger Zeitgeber (Tahara et al., 2017, Yamanaka et al., 2006). Daher ist körperliche Aktivität und Bewegung in den letzten Jahren immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus gelangt, wenn es darum geht, Strategien zu entwickeln, wie ein gestörter circadianer Rhythmus wiederhergestellt werden kann. Es hat sich hierzu der Terminus „Chrono-Exercise“ gebildet (Shibata et al., 2013). Dieses Feld untersucht den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem gesamten System, welches den circadianen Rhythmus des Menschen steuert. Es gibt in der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur jedoch vergleichsweise wenige Studien zu dem Thema „Chronophysiologie und körperliche Aktivität“, da körperliche Aktivität und intensive Bewegung so viele akute und chronische Veränderungen im menschlichen Körper bewirkt und es somit viele verdeckende Einflüsse auf den gesamten menschlichen Organismus gibt, dass die Interpretation erheblich erschwert ist. Anders ist dies bei weniger komplexen Interventionen, wie beispielsweise Licht oder die Verabreichung von Chronobiotics wie beispielsweise Melatonin (Atkinson et al., 2007). Zudem sollte die individuelle Fitness der Probanden zu Studienbeginn sowie die für gewöhnlich durchgeführte körperliche Aktivität mit berücksichtigt werden.

An dieser Stelle sei auf die Semantik der Begriffe „Sport“ und „Bewegung“ bzw. „Training“ eingegangen. Die Definitionen für Sport sind sehr vielfältig. Mit Sport ist im Allgemeinen eine Tätigkeit gemeint, die zum einen eher höher intensiv und körperlich fordernd ist und dem Sporttreibenden ein gewisses Maß an Anstrengung abverlangt. Zum anderen findet man im Sport einen deutlichen Leistungsgedanken, nicht unüblich ist zudem der Einsatz von Trainingsplänen bereits auf Hobbysport-Niveau. Häufig gehören auch Wettkämpfe zu den fest eingeplanten Ereignissen von Sporttreibenden. Bewegung (und in diesem Sinne auch Training) auf der anderen Seite stellt eine körperliche Aktivität dar, die, anders als der Sport, in erster Linie der Gesundheit und dem Wohlbefinden zuträglich sein soll und nicht dem Leistungsprinzip

unterliegt. Viel zu häufig wird heutzutage noch von Sport gesprochen, wenn es doch darum geht, durch ein zusätzliches Maß an körperlicher Aktivität einen positiven Einfluss auf die menschliche Gesundheit zu erreichen (Braumann and Stiller, 2010). In dieser Arbeit wird die körperliche Aktivität der Probanden mit Bewegung und Training gleichgesetzt und diese Begrifflichkeit für die Beschreibung der Intervention verwendet.

Es zeigte sich in wissenschaftlichen Untersuchungen, dass eine einzige Einheit eines Bewegungsprogrammes zu einer phasenabhängigen Verschiebung des circadianen Rhythmus führen kann (Buxton et al., 1997b). Dabei kann die körperliche Aktivität sowohl einen sofortigen als auch einen verzögerten Effekt nach sich ziehen. Vermehrte körperliche Aktivität einer gewissen Intensität vermag die Melatoninkonzentration innerhalb von Minuten zu verändern. In der Untersuchung von Buxton *et al.* im Jahre 1997 konnte gezeigt werden, dass der Effekt der körperlichen Aktivität stark von dem Zeitpunkt abhängig ist, wann der Mensch aktiv ist. Des Weiteren ist auch die Dauer, Intensität und die Art der Aktivität entscheidend, ob eine körperliche Betätigung die Melatoninkonzentration dämpft, nicht beeinflusst oder für einen Anstieg verantwortlich ist. Buxton *et al.* untersuchten in ihrer Studie, welchen Einfluss verschieden intensive körperliche Aktivitäten, durchgeführt zu nächtllicher Uhrzeit, auf die Melatoninkonzentration haben. Dafür untersuchten sie den Effekt eines moderaten, dreistündigen Ausdauertrainings bei 40-60% der VO_2max und eines einstündigen höher intensiven Trainings (40 Minuten Training bei 75% der VO_2max sowie ein Warm-up und Cool-down von jeweils 10 Minuten Dauer bei 25% der VO_2max). Das moderat intensive Training startete um 23:30 Uhr, das höher intensive Training um 1:00 Uhr nachts. Die Kontrollgruppe bildete ein Kollektiv, das sich in liegender Position befand. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass das höher intensive einstündige Training, was zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als die Melatoninkonzentration bereits erhöht war, 30 Minuten nach Trainingsbeginn zu einem Anstieg derselben im Blut um bis zu 50% führte. Die Werte blieben für mindestens 80 Minuten erhöht. Es war jedoch keine Korrelation zwischen den durch Bewegung veränderten Melatoninwerten und der Größe der Phasenverschiebung am darauffolgenden Tag zu erkennen. Bei dem dreistündigen moderat intensiven Training konnte kein akuter Effekt auf die Melatoninkonzentration festgestellt werden. Es war jedoch eine zeitliche Verschiebung der Melatoninproduktion am darauffolgenden Abend zu erkennen, was auf eine Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus schließen lässt. Die Melatoninkonzentration begann zu einem späteren Zeitpunkt an zu steigen. Zusammen mit den Erkenntnissen des höher intensiven Trainings lässt sich vermuten, dass die Phasenverschiebung des Melatoninanstiegs am darauffolgenden Tag nicht durch den akuten Melatoninanstieg während des Trainings bedingt war. Die Forschergruppe diskutiert, dass eventuell thermoregulatorische Mechanismen an der Steuerung der Melatoninkonzentration während nächtllicher körperlicher Betätigung beteiligt sein könnten. Es fanden sich nämlich gleichzeitig Anstiege in der Körpertemperatur der höher intensiv trainierenden Probanden von durchschnittlich 1,75 Grad, was von einem Anstieg an Kortisol etwa 20 Minuten später begleitet war. Melatonin ist für seinen hypothermischen Effekt bekannt. Der Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentration stimmte mit dem Zeitpunkt überein, als Melatonin im Blut zu sinken begann (Buxton et al., 1997b).

Im Jahre 2003 veröffentlichte die Forschergruppe um Buxton eine weitere Studie, die die Erkenntnisse aus der Studie aus dem Jahr 1997 vertiefen sollte. Zu dem nächtllichen körperlichen Training und der Kontrollgruppe untersuchten die Wissenschaftler, welchen akuten Einfluss das gleiche Ausdauertraining auf die Melatoninkonzentration hat und wie sich der circadiane Anstieg des Melatonins im Blut am darauffolgenden Tag beeinflussen ließe. Dafür wurden Probanden für drei weitere Trainingsgruppen rekrutiert, die morgens, am Nachmittag und am Abend trainierten. Es zeigte sich, dass das Timing des Trainings

deutliche Signifikanzen bezüglich des Effektes auf die Melatoninkonzentrationen aufwies. In der Abend-Trainingsgruppe, die gegen 18:30 Uhr mit dem Training begann, zeigte sich ein früherer Beginn der Melatoninproduktion am darauffolgenden Tag. Dieser Effekt war am zweiten Tag schon wieder deutlich abgeschwächt und nicht mehr signifikant unterschiedlich im Vergleich zu der Kontrollgruppe. In dieser hatte sich hingegen eine Verschiebung auf einen um etwa 25 Minuten späteren Zeitpunkt gezeigt. Das am Morgen und Nachmittag durchgeführte körperliche Ausdauertraining zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Melatoninproduktion im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Ein akuter signifikanter Anstieg der Melatoninkonzentration war in der Trainingsgruppe, die abends trainierte, nicht zu verzeichnen, anders, als in der nächtlich-aktiven Trainingsgruppe. Als Fazit arbeitete die Forschergruppe aus dieser Studie folgende Punkte heraus: 1) Es lässt vermuten, dass ein länger andauerndes Bewegungsprogramm und/oder eine täglich wiederholte Bewegung notwendig ist, um einen Effekt auf den menschlichen circadianen Rhythmus aufrechtzuerhalten. 2) Ein körperliches Bewegungsprogramm, welches am Abend durchgeführt wird, vermag Phasenverschiebungen des Melatoninanstiegs auszulösen und ist für einen nicht-lichtsensitiven Einfluss auf den menschlichen circadianen Rhythmus relevant (Buxton et al., 2003). Diese Erkenntnisse zeigen die Möglichkeit auf, mittels einer wiederholten körperlichen Aktivität zu einem optimal gewählten Zeitpunkt, den menschlichen circadianen Rhythmus zu beeinflussen. Dies bedeutet konkret, eine Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus zeitlich nach vorne zu erreichen oder eine Phasenverzögerung auszulösen. Dies ist unter anderem besonders hilfreich und wichtig bei Menschen mit Jetlag und Schichtarbeitern. Einen besonderen Stellenwert haben hier durch vermehrte Aktivität ausgelöste Phasenverkürzungen, da die endogene innere Uhr des Menschen langsamer als 24 Stunden läuft und somit davon abhängig ist, durch äußerer Faktoren auf einen 24-Stunden-Rhythmus beschleunigt zu werden (Atkinson et al., 2007).

Es konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass ein zeitlich definiertes Training den Anstieg der Plasma-Melatoninkonzentration zeitlich nach vorne beschleunigt, wenn auch der Schlaf-Wach-Rhythmus zeitlich nach vorne verlagert wurde. Hierzu wurden je acht Probanden in der Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Sie wurden 15 Tage von der Außenwelt isoliert, ohne die Tages- oder Nachtzeit zu kennen. An zwölf von den 15 Tagen hatten die Probanden einen Schlaf-Wach-Rhythmus von 23 Stunden und 40 Minuten Länge. Die Lichtstärke am Tage, die die Probanden erreichte, lag unter 10 Lux. In der Nacht wurde die Beleuchtung gänzlich ausgeschaltet. An den Tagen drei bis 14 absolvierten die Studienteilnehmer je eine körperliche Trainingseinheit am Vormittag und eine am Nachmittag. Hierzu wurden ein Fahrrad- und ein Ruderergometer verwendet. Die Probanden trainierten je zwei Stunden am Vor- und Nachmittag, wobei nach einer 15-minütigen Trainingsphase eine ebenso lange Ruhephase folgte, so dass daraus zusammen eine Netto-Trainingszeit von je einer Stunde resultierte. Die Intensität lag bei einer Herzfrequenz von 140 Schlägen/Minute für alle Teilnehmer. Nach Ablauf der Studienzeit lag die Phasenbeschleunigung der Melatoninkonzentration in der Trainingsgruppe bei 1,6 Stunden, in der Kontrollgruppe kam es zu einer zeitlichen Verschiebung des Melatoninzyklus um 0,8 Stunden nach hinten (Miyazaki et al., 2001).

In der gleichen Studie wurde ebenfalls untersucht, welchen Einfluss eine einzelne Trainingseinheit auf die Melatoninkonzentration hat. Hierzu absolvierten je acht Probanden eine Trainingseinheit entweder zwischen 09:00 und 11:00 Uhr, zwischen 15:00 und 17:00 Uhr oder zwischen 00:00 und 02:00 Uhr. Dauer und Intensität der Einheit waren die gleichen und es wurde ein Fahrradergometer verwendet. Es zeigte sich kein Unterschied in dem Melatoninrhythmus der Gruppe, die am Morgen trainierte sowie bei der Kontrollgruppe. Bei der nachmittags und nachts trainierenden Gruppe zeigte sich zwar eine signifikante

Phasenverzögerung in der Peak-Phase der Melatoninkonzentration, die Summe der gesamten Phasenverschiebung war jedoch nicht signifikant. Die Autoren schließen jedoch nicht aus, dass durch eine einzelne Einheit eine Phasenbeschleunigung erreicht werden kann, da die erwartete Verschiebung einer einzelnen Trainingseinheit etwa 0,12 Stunden beträgt und die Veränderung zu klein sein könnte, um durch Änderungen in der Plasma-Melatoninkonzentration aufzufallen (Miyazaki et al., 2001). Ein Kritikpunkt dieser Studie ist allerdings der Umstand, dass nur acht Probanden in die Untersuchungen eingeschlossen wurden.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 von Yamanaka *et al.* zeigte, dass ein körperliches Training hilft, eine um acht Stunden vorgezogene Phasenverschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus positiv zu beeinflussen. 17 männliche Probanden verbrachten 12 Tage in zeitlicher Isolation bei gedimmtem Licht. Der Schlaf-Wach-Rhythmus wurde künstlich während vier Tagen um acht Stunden nach vorne verlagert und das Kollektiv trainierte zweimal täglich für je zwei Stunden, wobei sich das Training in 15-Minuten-Intervallen aufteilte, in denen sich Belastung und Erholung abwechselten. Die Netto-Trainingszeit betrug so eine Stunde pro Trainingseinheit. Die Trainingsintensität wurde mittels eines symptomlimitierten Belastungstests ermittelt und lag bei 65-75% der maximal erreichten Herzfrequenz. An die vier Tage des künstlich kontrollierten Schlaf-Wach-Rhythmus schloss sich eine sechstägige Phase an, in der die Probanden ihre Zeiteinteilung frei vornehmen konnten. Der circadiane Rhythmus des Plasma-Melatonins wurde vor Interventionsbeginn, am vierten Tag des vorgegebenen Rhythmus und am sechsten Tag der freien Zeiteinteilung gemessen. Zusätzlich wurden die Wach- und Schlafenszeiten dokumentiert. Der zeitliche Startpunkt des Schlafes am ersten Tag während der freien Zeiteinteilung war in der Trainingsgruppe deutlich nach vorne verlagert. Dies bedeutet, dass die Trainingsgruppe sich viel schneller an den neuen Rhythmus adaptiert hatte. Auch während der restlichen Studienzeit mit freier zeitlicher Tagesgestaltung blieb der Beginn des Schlafes zwischen den beiden Interventionsgruppen signifikant unterschiedlich. Die höchste Melatoninkonzentration war am Ende der vorgegebenen Zeiteinteilung in Hinblick auf den Schlafbeginn deutlich zeitverzögert, was darauf hinweist, dass der endogene zeitliche Schrittmacher im menschlichen Körper nicht wesentlich von den vier Tagen im künstlich veränderten Rhythmus tangiert wurde. Dennoch kann von einer circadianen Desynchronisation gesprochen werden, da zwischen dem Schlafbeginn und der höchsten circadianen Melatoninkonzentration eine so große Diskrepanz lag. Ein Einfluss auf die Plasma-Melatoninkonzentration konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Die Wissenschaftler interpretierten die Ergebnisse ihrer Studie mit der vermehrten Wachheit am Tag und dem vermutlich verbesserten nächtlichen Schlaf. Hierdurch wurde der Schlaf-Wach-Rhythmus in der Trainingsgruppe positiv beeinflusst und zeitlich beschleunigt, was sich wiederum auf den circadianen Schrittmacher auswirkte (Yamanaka et al., 2010).

In der sich an diese Studie anschließenden, vertiefenden Arbeit aus dem Jahr 2014 wurde das Studiendesign von Youngstedt *et al.* dahingehend verändert, dass nun neben dem Trainingsprogramm auch helles Licht als Interventionsmaßnahme eingesetzt wurde (Yamanaka et al., 2014). Wie in der vorhergehenden Studie verbrachten die Studienteilnehmer den Interventionszeitraum auf einer Isolierstation, wo sie keinen Zugang zu zeitlichen Informationen, wie beispielsweise einer Uhr oder Tageslicht, hatten. Während der ersten vier Tage auf der Isolierstation wurde der Schlaf-Wach-Rhythmus der Probanden künstlich um acht Stunden vorverlegt, danach konnten sie bei freier Zeiteinteilung ihren eigenen Schlaf-Wach-Rhythmen nachgehen. Während der Tageszeit waren alle Studienteilnehmer hellem Licht von über 5000 Lux ausgesetzt. Eine Gruppe absolvierte dazu noch zweimal täglich ein Ausdauerprogramm, wie es auch in der oben beschriebenen Studie aus dem Jahr 2010 von Yamanaka *et al.* durchgeführt wurde. Das

Training wurde drei und sieben Stunden nach dem Aufwachen der Probanden durchgeführt. Als Ergebnis konnten die Wissenschaftler eine signifikante Phasenverfrühung des circadianen Melatoninrhythmus in der Trainingsgruppe feststellen, während sich diesbezüglich in der Kontrollgruppe kein Effekt zeigte. Weiterhin zeigt sich, dass der Schlaf-Wach-Rhythmus der Probanden in beiden Studiengruppen vollständig zeitlich nach vorne verlagert war. So kam es auch in dieser Studie zu einer endogenen Desynchronisation der inneren Uhr der Probanden in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe zeigte sich diese Desynchronisation nicht, beide circadianen Rhythmen, der Melatonin-Rhythmus sowie der Schlaf-Wach-Rhythmus waren beide zeitlich nach vorne verlagert. Die Forscher diskutieren die Möglichkeit, dass der Melatoninrhythmus und der Schlaf-Wach-Rhythmus möglicherweise durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. So vermuten sie, dass der Melatonin-Rhythmus durch Licht reguliert wird, während der Schlaf-Wach-Rhythmus durch andere Zeitgeber, wie beispielsweise körperliche Aktivität, gesteuert wird (Yamanaka et al., 2014).

Die Forschergruppe um Laura Barger beabsichtigte in ihrer Studie aus dem Jahr 2004, Licht, da es den circadianen Rhythmus stark reguliert, bestmöglich als beeinflussenden Faktor auszuschließen und nutzte in ihrem Studienprotokoll stark gedimmtes Licht, das eine Stärke von etwa 0,65 Lux hatte. 18 junge und gesunde, männliche Probanden verbrachten 15 Tage isoliert von der Außenwelt in einem Studienzentrum und während dieser Zeit waren keinerlei Hinweise auf die aktuelle Tages- und Nachtzeit für die Probanden verfügbar. Der Schlaf-Wach-Zyklus der Probanden wurde vor Studienbeginn künstlich um neun Stunden nach hinten verschoben. Die Interventionsgruppe absolvierte von Tag sieben bis dreizehn des Interventionszeitraumes dreimal täglich je 45 Minuten Ergometertraining, während die Kontrollgruppe während der gleichen Zeitspanne ruhig auf dem Fahrrad saß ohne zu treten. Die Intensität des Trainings betrug 65-75% der maximalen Herzfrequenz. Zwischen den Trainingseinheiten der Interventionsgruppe lag eine Stunde Erholungszeit. Die Trainingseinheiten wurden in den späteren Teil des Wach-Zeitraumes gelegt, so dass die körperliche Aktivität während der vormals eigentlichen biologischen Nacht der Probanden stattfand. Bei der Trainingsgruppe fand sich eine signifikante Phasenverzögerung der Melatoninkonzentration im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Der Melatoninanstieg setzte in der Bewegungsgruppe im Mittel um 3,17 Stunden später ein. Jedoch konnte sich keiner der Probanden innerhalb des Interventionszeitraumes vollständig an den neuen Rhythmus anpassen. Des Weiteren konnten die Forscher zeigen, dass der Effekt des körperlichen Trainings umso größer war, je dichter das Training zeitlich am Pre-Interventions-Melatoninanstieg des jeweiligen Probanden lag. Dies erklären die Wissenschaftler mit der Tatsache, dass die Sensitivität des menschlichen Organismus und des circadianen Rhythmus in Bezug auf körperliche Aktivität im Tagesverlauf unterschiedlich sind. Die zeitliche Richtung und Größe der Phasenverschiebung ist also demnach abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt des individuellen circadianen Rhythmus die körperliche Aktivität durchgeführt wird. Die Phasenverschiebung war am größten, wenn die Intervention etwa vier Stunden nach dem individuellen Melatoninanstieg erfolgte. Es zeigte sich eine signifikant verringerte Phasenverzögerung, wenn die Intervention in einer späteren circadianen Phase stattfand. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung (Barger et al., 2004).

Diese Studien, die Ergebnisse von Menschen und Tiere zeigen, legen nahe, dass ein körperliches Training, welches zu unüblichen Zeiten durchgeführt wird, zu einer Phasenverschiebung des Suprachiasmatischen Kerns und einigen peripheren Uhren führt (Shibata and Tahara, 2014). Unübliche Zeiten bedeutet in diesem Kontext, dass ein Training bei nachtaktiven Tieren tagsüber durchgeführt wurde und bei tagaktiven Lebewesen in der Nacht. In dem Übersichtsartikel von Shibata und Tahara aus dem Jahr 2014 wird deutlich, dass körperliche Betätigung das circadiane System zu stärken und zu trainieren vermag, so dass

Auswirkungen eines gestörten Rhythmus, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei in Nachtschicht arbeitenden Menschen, vermindert werden (Shibata and Tahara, 2014).

Mäuse, die nächtlichem Licht ausgesetzt waren, zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2010 eine deutliche Gewichtszunahme und eine verminderte Glukosetoleranz im Vergleich zu dem unter normalen Bedingungen gehaltenen Kontrollkollektiv. In Versuchen wurden zwei Gruppen von Mäusen entweder stark gedimmtem oder hellem nächtlichen Licht ausgesetzt und verglichen wurden die Ergebnisse des Körpergewichts, der Insulinresistenz und das Futterverhalten mit denen von dem Kontrollkollektiv. Bereits eine Woche nach Beginn der Lichtintervention begannen die Mäuse, signifikant an Körpermasse zuzulegen und setzten diese Entwicklung während des gesamten achtwöchigen Interventionszeitraumes fort. Nach vier Wochen Studiendauer zeigte sich bei einem Zuckerbelastungstest, dass die Mäuse eine verminderte Insulinsensitivität aufwiesen. Interessanterweise reichte schon das stark gedimmte Licht von etwa 5 Lux während der sonstigen dunklen Tagesphase aus, um diese deutlichen Veränderungen bezüglich Körpergewicht und Insulinresistenz hervorzurufen. Ein weiterer beachtenswerter Aspekt dieser Studie ist die Tatsache, dass die Gruppe der Mäuse, die gedimmtem, nächtlichem Licht ausgesetzt war, eine Verschiebung der Nahrungsaufnahme in die Lichtphase aufwiesen. Normalerweise nehmen Mäuse den Großteil der Nahrung während der Nacht auf. Während die Kontrollgruppe nur 36,5% der Nahrung in der Lichtphase aufnahm, fraßen die Mäuse, die unter gedimmten nächtlichem Licht gehalten wurden, 55,5 % der gesamten Nahrungsmenge während der Lichtphase. Die absolute Menge der aufgenommenen Nahrung unterschied sich nicht zwischen diesen beiden Gruppen. Die Gruppe, die unter hellem, nächtlichem Licht gehalten wurde, wurde diesbezüglich nicht untersucht, da die Mäuse aufgrund der durchgängigen hellen Lichtverhältnisse keine unterschiedlichen Lichtsignale empfangen. Weiterhin zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Menge unter hellen Bedingungen aufgenommenen Nahrung und dem Körpergewicht und dem Ausmaß der Insulinresistenz am Ende des Interventionszeitraumes (Fonken et al., 2010).

Vermehrte körperliche Bewegung ist in der Lage, diese metabolische Dysfunktion abzuschwächen. So unterteilten Fonken *et al.* in einer weiteren Studie 40 männliche junge Mäuse in zwei Gruppen. Die eine Gruppe wurde in Käfigen gehalten, in denen es nachts dunkel war. Die andere Gruppe an Mäusen war gedimmtem Licht in der Nacht ausgesetzt. Beide Gruppen wurden nochmals unterteilt und erhielten entweder ein funktionierendes oder ein blockiertes Laufrad. Alle Mäuse hatten unbegrenzten Zugang zu Nahrung. Die Forschergruppe konnte zeigen, dass der Zugang zu dem funktionierenden Laufrad die vermehrte Gewichtszunahme, die durch das nächtliche Licht und die dadurch entstandene Verschiebung des circadianen Rhythmus ausgelöst wurde, deutlich reduzieren konnte. Nach 3 Wochen lag die Gewichtszunahme der Mäuse, die die Nächte in gedimmten Licht verbrachten und im Laufrad liefen, in dem Bereich, was die Mäuse unter natürlichem circadianen Rhythmus zunahmen. Die Gruppe an Mäusen ohne Laufrad legte deutlich mehr an Gewicht zu. Dass der circadiane Rhythmus der Tiere mit gedimmtem Licht verschoben war, zeigte sich daran, dass diese Tiere vermehrt in den hellen Tagesstunden fraßen, was für nachtaktive Tiere unüblich ist. Es zeigte sich bei fünf von neun Laufrad laufenden, unter gedimmtem Nachtlicht gehaltenen Mäusen ein stabiler 24-Stunden-Rhythmus. Es kann angenommen werden, dass die körperliche Aktivität bei einer Anzahl von Mäusen dazu verholfen hat, einen stabilen 24-Stunden-Rhythmus zu entwickeln (Fonken et al., 2014). So aufschlussreich und wichtig die Experimente mit Mäusen sind, so ist ein genereller Kritikpunkt an Studien mit Tieren der, dass die Aktivitätsdauer und –intensität nicht genau gesteuert werden kann. Auch der Zeitpunkt der Intervention ist stark variabel (Atkinson et al., 2007).

Ein zeitlich definiertes Training unterstützt das circadiane System, bei Störungen der „peripheren Uhr“ aufgrund einer Verschiebung des Hell-Dunkel-Zyklus, wieder ins Gleichgewicht zu kommen. Dies zeigen weitere wissenschaftliche Untersuchungen. So kommen auch die Wissenschaftler um Yamanaka *et al.* in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2006 zu dem Ergebnis, dass ein zeitlich definiertes, regelmäßiges körperliches Training hilft, den circadianen Rhythmus positiv zu beeinflussen. Dies ist besonders beachtenswert für Personengruppen, die in Nachtschicht arbeiten, für Reisende in andere Zeitzonen sowie für blinde Menschen (Yamanaka *et al.*, 2006).

Lag der Fokus lange darauf, wie man die sportliche Leistungsfähigkeit durch das optimale Timing verbessern kann, so ist der optimale Trainingszeitpunkt heute mehr und mehr auch in den Gesundheitsbereich gerückt. Wissenschaftliche Untersuchungen beschäftigen sich zunehmend damit, welchen Einfluss ein zeitlich definiertes Bewegungsprogramm auf den circadianen Rhythmus hat und hierüber Auswirkungen auf verschiedene Stoffwechselfvorgänge des menschlichen Körpers erzielt werden können. „Chrono-Exercise“ ist dabei, zu einem sehr wichtigen Forschungsfeld zu werden.

Wenn die genauen Wirkungsmechanismen zwischen dem menschlichen circadianen Rhythmus, der Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität erforscht sind, wird es möglich sein, die menschliche Gesundheit deutlich zu verbessern (Shibata *et al.*, 2013). Es fehlen jedoch noch weitere Untersuchungen, die die oben beschriebenen Prozesse bestätigen. Auch über die optimale Dauer und Intensität der Bewegungsinterventionen liegen noch nicht ausreichend Daten vor, um eine genaue Trainingsempfehlung aussprechen zu können. Die hier durchgeführte Studie untersucht, welchen Einfluss ein zeitlich definiertes Intervalltraining auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern hat.

3 Fragestellung

Zusätzlich zu dem Umstand, dass eine circadiane Desynchronisation den Glukosemetabolismus mittels einer Störung der molekularen circadianen inneren Uhr beeinflusst, hat sich weiterhin gezeigt, dass eine circadiane Verschiebung auch direkt zu einer höheren Insulinresistenz und einer verminderten Funktion der Bauchspeicheldrüse führt (Tan and Scott, 2014). Nachtschichtarbeiter haben ein fünffach erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus 2 zu erkranken (Pietrojusti et al., 2010). Daher sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig, um die menschliche circadiane Physiologie besser zu verstehen, um Strategien und Therapieansätze zu entwickeln und zu evaluieren und um eine Desynchronisation des Tag-Nacht-Rhythmus und dessen metabolische Konsequenzen zu verhindern bzw. positiv zu beeinflussen.

Die in dieser Arbeit durchgeführte Intervention eines intensiven Intervalltrainings vor Beginn einer Nachtschicht ist Teil einer groß angelegten Studie eines EU-Konsortiums, das unter dem Namen „Eu-RhythDia“ in Deutschland, Österreich, Italien und Großbritannien die kausalen Zusammenhänge zwischen einem gestörten Tag-Nacht-Rhythmus und verschiedener Lifestyle-Interventionen untersucht. Neben der Bewegungskomponente wurde der Einfluss von einer gezielten Lichttherapie sowie die Einnahme von Melatonin auf den circadianen Rhythmus untersucht. Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Auswertung des Bewegungsprogrammes als Interventionsmaßnahme.

Änderungen des Lebensstils sind eine wichtige Vorgehensweise, um das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sowie metabolischen Erkrankung zu reduzieren. Körperliche Bewegung und Aktivität sind hier ein wichtiger und wesentlicher Aspekt. Es geht üblicherweise darum, durch körperliche Aktivität die positiven Effekte hervorzurufen, die in der Prävention sowie Therapie dieser Erkrankungen ihren festen Stellenwert haben, wie beispielsweise die positive Beeinflussung des Glukose- und Fettstoffwechsels, den positiven Einfluss auf das Körpergewicht und den Blutdruck, um nur einige zu nennen (Braumann and Stiller, 2010).

Die hier durchgeführte Studie verfolgt jedoch einen anderen Ansatz. Körperliche Aktivität ist ein wichtiger Zeitgeber für die Synchronisation der „inneren Uhr“ mit dem exogenen 24-Stunden-Tag-Nacht-Rhythmus. In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob eine körperliche Aktivität zu einem definierten Zeitpunkt, nämlich kurz vor Beginn einer jeden Nachtschicht, bei Nachtschichtarbeitern zu einer Beeinflussung des circadianen Rhythmus führt und hierüber der Glukosestoffwechsel positiv beeinflusst werden kann. Es ist in dieser Studie nicht beabsichtigt, mit der Intervention „Bewegung/körperliche Aktivität“ einen direkten Einfluss auf den menschlichen Metabolismus zu nehmen. Stattdessen soll mittels eines akuten Reizes der circadiane Rhythmus positiv beeinflusst und hierüber der Glukosestoffwechsel bei Nachtschichtarbeitern verbessert werden.

Es fehlen noch wissenschaftliche Untersuchungen, wie Trainingsinterventionen in den tageszeitlichen Rhythmus von Schichtarbeitern integriert werden können, damit der bestmögliche gesundheitliche Vorteil erreicht wird. Mit der durchgeführten Studie sollten hierzu neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Ziel der Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss ein zeitlich definiertes, zwölfwöchiges körperliches Training auf den circadianen Rhythmus und den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern hat.

Der Glukosestoffwechsel der Probanden wurde mittels der Ergebnisse des oralen Glukose-Toleranztests (OGTT), der Serum-Glukosewerte sowie des HbA1c-Wertes gemessen. Parallel dazu wurden die Insulinwerte hinzugezogen. Zudem ist es möglich, mittels weiterer Index-Werte noch genauere und detailliertere Informationen zum Glukosestoffwechsel herauszuarbeiten. Der sogenannte HOMA-Index (**H**omeo-**M**odel **A**ssessment of **I**nsulin **R**esistance), der QUICKI-Index (**Q**uantitative **I**nsulin **S**ensitivity **C**heck **I**ndex) und der Stumvoll ISI-Index (**S**tumvoll **I**nsulin **S**ensitivity **I**ndex) wurden hierzu verwendet.

Die Frage nach dem Effekt auf den Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter, nach einem eventuellen Trainingseffekt aufgrund der Trainingseinheiten, nach der Beeinflussung des circadianen Rhythmus und nach dem nächtlichen Wohlbefinden der Studienteilnehmer während der Nachtschicht, wurde mittels folgender Punkte beantwortet:

1. *Wird der Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter durch die Bewegungsintervention positiv beeinflusst?*
2. *Kommt es in der Trainingsgruppe zu einem Trainingseffekt?*
3. *Wird der circadiane Rhythmus der Nachtschichtarbeiter durch die Trainingsintervention beeinflusst?*
4. *Hat die Intervention einen messbaren Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden der Probanden?*

3.1 Hypothese

Durch ein zeitlich definiertes, intensives Intervalltraining kommt es zu einer positiven Beeinflussung des circadianen Rhythmus und hierdurch zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels bei Nachtschichtarbeitern.

4 Material und Methoden

4.1 Studienmodell

Es handelte sich um eine kontrollierte, randomisierte Multicenter-Studie.

4.2 Probanden

In dem Teil der EuRhythDia-Studie, in der ein Trainingsprogramm als Interventionsmaßnahme eingesetzt wurde, wurden insgesamt 24 Probanden eingeschlossen. 12 Probanden wurden in die Interventionsgruppe randomisiert und 12 Probanden in die Kontrollgruppe.

	Trainingsgruppe n = 12	Kontrollgruppe n = 12	Signifikanz (p)
Geschlecht	w = 7; m = 5	w = 9; m = 3	ns
Alter (Jahren)	34,2 ± 8,6	37,3 ± 13,7	ns
Größe (cm)	176 ± 6,2	174 ± 6,4	ns
Gewicht (kg)	82,3 ± 17,9	84,9 ± 21,1	ns
BMI	26,7 ± 5,8	27,9 ± 6,7	ns
Waist-to Hip Ratio	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	ns
Herzfrequenz (Schl./min.)	67 ± 9,8	66 ± 6,9	ns
Blutdruck sys (mmHg)	126 ± 10,3	123 ± 9,5	ns
Blutdruck dias. (mmHg)	75 ± 9,1	74 ± 6,9	ns
Nachtschichten/Monat	6,1 ± 1,5	6,7 ± 2,1	ns
Nachtschicht seit x Jahren	12,6 ± 9,0	13,5 ± 11,0	ns
Glukose (mg/dl)	92 ± 16,9	87 ± 7,4	ns
HbA1c (%)	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,2	ns
Cholesterin (mg/dl)	190 ± 34,3	194 ± 38	ns
HDL (mg/dl)	60 ± 18,1	61 ± 19,9	ns
LDL (mg/dl)	110 ± 27,2	102 ± 40,6	ns
Triglyzeride (mg/dl)	101 ± 50,2	117 ± 57	ns
Peak VO₂ (ml/min/kg)	35,8 ± 7,3	29,9 ± 7,1	ns
Rel.Leistungsfähigkeit (W/kg/KG)	2,7 ± 0,7	2,2 ± 0,6	ns

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Kohorte vor Studienbeginn

Tabelle 1 beschreibt die Eigenschaften der Kohorte vor Beginn der Studie.

Alle dargestellten Parameter unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die Teilnehmer in der Interventions- und in der Kontrollgruppe verfügen über eine Historie als Nachtschichtarbeiter von mehr als zehn Jahren, weisen also diesbezüglich eine langjährige Erfahrung auf.

Hinsichtlich der Leistungsparameter fällt auf, dass die Trainingsgruppe sowohl eine höhere maximale Sauerstoffaufnahmekapazität als auch eine höhere relative Leistungsfähigkeit in W/kg/KG aufweist. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind jedoch nicht signifikant.

4.3 Ethische Grundlagen der Studie

4.3.1 Ethikkommission

Vor Studienbeginn lag ein positives Votum der Ethikkommission vor. Erst nach dessen Vorlage wurde mit den ersten Untersuchungen begonnen.

Die Untersucher verpflichteten sich, eventuelle Änderungen im Studiendesign oder unerwartete Vorkommnisse, wie beispielsweise eine potentielle Gefährdung der Probanden, unvermittelt der Ethikkommission mitzuteilen. Änderungen wurden nicht ohne Einverständnis der Ethikkommission umgesetzt, außer, wenn kurzfristiges Handeln zum Schutz der Probanden notwendig war.

4.3.2 Deklaration von Helsinki

Das Studienmodell ist in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki entworfen worden (World Medical Association, 2013). Diese ethischen Prinzipien für medizinische Forschungsarbeiten am Menschen wurden 1964 von der World Medical Association, dem Weltärztebund, entworfen und seitdem mehrfach aktualisiert und revidiert. Dies geschah zuletzt 2013 in Fortaleza, Brasilien.

Die Deklaration fordert unter anderem, dass die Gesundheit, das Wohlbefinden und die Rechte des Menschen über allen wissenschaftlichen Interessen stehen müssen. Die forschenden Ärzte und Wissenschaftler sind aufgefordert, das Leben, die Würde, die Integrität, das Recht auf Selbstbestimmung und die Privatsphäre der Probanden zu achten und zu schützen. Des Weiteren wird in der Deklaration die Wichtigkeit der Verschwiegenheit bezüglich vertraulicher Daten der untersuchten Personen hervorgehoben.

Die Deklaration von Helsinki gilt als Grundsatz ärztlicher Ethik.

4.3.3 Information und Einverständnis der Probanden

Vor Einschluss in die Studie wurden die Probanden ausführlich über den Inhalt und den Ablauf der Studie informiert. Des Weiteren wurden sie über Ziele, Methodik und potentielle Gefahren umfassend aufgeklärt.

Die Teilnahme war absolut auf freiwilliger Basis und die Probanden konnten zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie widerrufen. Dies hat keinerlei Einfluss auf zukünftige medizinische Behandlungen.

Alle Informationen konnten mit dem Untersucher besprochen werden und wurden bis zum vollsten Verständnis erörtert. Die Einverständniserklärung musste vor Studienbeginn datiert und unterschrieben worden sein. Der Proband hatte ausreichend Zeit, um über eine Studienteilnahme sorgfältig nachzudenken.

Die ausgefüllten Einverständniserklärungen wurden genauestens geprüft, um eventuelle Änderungen, die schriftlich festgehalten worden sind, auf Relevanz für die Studienteilnahme hin zu beurteilen.

Kein Proband wurde in irgendeiner Weise beeinflusst oder zur Teilnahme an der Studie gezwungen.

4.4 Rekrutierung und Screening der Probanden

Die Rekrutierung erfolgte durch das Clinical Trial Center North, Hamburg.

Die Nachtschichtarbeiter wurden durch Anzeigen in lokalen Zeitungen, im öffentlichen Nahverkehr und durch Ansprache bei größeren Arbeitgebern wie beispielsweise Krankenhäusern oder der Feuerwehr rekrutiert. In diesem Rahmen wurden sie bereits erstmalig über das Ziel und den Ablauf der Studie informiert.

Es wurden Probanden gesucht, die mindestens drei Nachtschichten pro Monat absolvierten. Diese Anzahl ist in der wissenschaftlichen Literatur in der Regel als Kriterium für die Bezeichnung „Nachtschichtarbeiter“ zu finden (Pan et al., 2011).

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien werden unter Punkt 4.5 und 4.6 beschrieben.

Die Probanden wurden angehalten, bereits in den vier Wochen vor Beginn der Studie ihre üblichen Gewohnheiten bezüglich des Schlafes, des Essens und der körperlichen Aktivität beizubehalten und nicht grundsätzlich zu verändern.

Im Falle eines Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie erfolgte eine Einladung zum Screening-Termin, um alle Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen und einen Glukose-Toleranztest durchzuführen. Geeignete Probanden wurden dann im weiteren Schritt zu der ambulanten und stationären Visite eingeladen.

Die Screening-Untersuchung umfasste neben der gesamten körperlichen Untersuchung auch die Aufklärung und Einwilligung der Probanden. Die Prüfungsteilnehmer wurden detailliert durch einen Prüfarzt über den Ablauf der klinischen Untersuchung, deren gesamten Ablauf, eventuelle und/oder erwartete Nebenwirkungen, sowie über Behandlungsalternativen, Versicherungsschutz und Datenschutz aufgeklärt. Gegebenenfalls auftretende Fragen und Unsicherheiten wurden ausführlich besprochen und vollständig geklärt. Die Einwilligungserklärung wurde in zweifacher Ausführung nach ausreichender Bedenkzeit unterzeichnet.

Es erfolgte eine Messung folgender Vitalparameter und anthropometrischer Daten:

- Größe und Gewicht (letzteres mit leichter Kleidung und ohne Schuhe gemessen)
- Blutdruck
- Herzfrequenz
- Bauch- und Hüftumfang

Es wurde ebenfalls eine Blutentnahme für die Bestimmung ausgewählter Laborparameter durchgeführt. Nach erfolgter Blutentnahme absolvierten die Probanden während der Screening-Untersuchung (sowie bei jeder ambulanten Visite) einen oralen Glukose-Toleranztest. Des Weiteren musste mittels einer Urinuntersuchung bei den weiblichen Probanden eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Einschlusskriterien formuliert:

1. Die Probanden mussten weißer Hautfarbe und volljährig sein.
2. Die Probanden mussten der Teilnahme an der Studie zustimmen und eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.
Sie mussten in der Lage sein, die Aufklärung zu verstehen und die Einverständniserklärung persönlich unterzeichnen zu können. Diese musste vorliegen, bevor die erste studienrelevante Untersuchung durchgeführt wurde.
3. Die Probanden mussten vor Einschluss in die Studie mindestens sechs Monate lang regelmäßig Nachtschichten absolviert haben. Während des Studienzeitraumes mussten mindestens 3 Nachtschichten pro Monat geleistet werden.
4. Die Hälfte der Probanden sollte einen erhöhten Nüchtern-Glukosewert (>100 mg/dl) oder eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (140-200 mg zwei Stunden nach Beginn des Toleranztests). (In Übereinstimmung mit der Ethikkommission wurde dieses Einschlusskriterium später aufgrund der schwierigen Rekrutierung von geeigneten Probanden fallengelassen)
5. Während des gesamten Studienzeitraumes mussten die Probanden für das Studienteam erreichbar sein.

4.6 Ausschlusskriterien

1. Eine Schwangerschaft oder eine bestehende Stillzeit galt als Ausschlusskriterium.
2. Die Probanden, die an einer schweren körperlichen oder psychischen Erkrankung litten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.
3. Die Probanden, die eine Erkrankung hatten, die mit den Studieninterventionen nicht vereinbar war (beispielsweise eine Augen- oder Hauterkrankung, die gegen eine Lichtintervention sprach), wurden nicht in die Studie eingeschlossen.
4. Die Einnahme von Melatonin im Zeitraum von vier Wochen vor Beginn der Studie war nicht mit einer Studienteilnahme vereinbar.
5. Die Probanden durften im Zeitraum von vier Wochen vor Studienbeginn keinen Langstreckenflug absolviert haben, der über mehr als drei Zeitzonen ging.
6. Ein Konsum von mehr als 750 mg Koffein am Tag galt als Ausschlusskriterium.
7. Probanden, die eine Bluttransfusion oder einzelne Blutbestandteile bekommen haben, durften nicht an der Studie teilnehmen. Ebenso wurden Probanden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, die eine Spende von Vollblut oder Anteile von Blut wie bspw. Blutplättchen innerhalb eines Zeitraumes von 60 Tagen vor Studienbeginn erhalten haben.

4.7 Ambulante Visite

Nach erfolgreichem Einschluss in die Studie wurde die erste ambulante Visite durchgeführt. Diese musste drei bis sieben Tage nach der letzten Nachtschicht erfolgen. Die Untersuchung startete morgens um sieben Uhr und dauerte bis zum späten Mittag.

Die Probanden waren angehalten, zu allen ambulanten Visiten nüchtern zu erscheinen (mindestens zwölf Stunden, bevor der Glukose-Toleranztest durchgeführt wurde). Sie durften 48 Stunden vor den Visiten und auch während der gesamten Visite weder Kaffee noch Alkohol konsumieren. Auch der Konsum von xanthinhaltigen Lebensmitteln, wie z.B. Tee, war untersagt.

Zu Beginn wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Das Probenmaterial wurde je nach Notwendigkeit der einzelnen Bestimmungsmethode direkt nach der Abnahme gekühlt, zentrifugiert und teilweise bei bis zu -80°C aufbewahrt. Für den OGTT wurde Blut für die Blutzucker- und Insulinmessung abgenommen.

Über einen weiteren Urintest wurde bei den weiblichen Probanden eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Anschließend wurde eine Basis-Untersuchung durchgeführt, bei der anthropometrische Daten wie bei der Screening-Untersuchung gemessen und erfasst wurden. Weiterhin wurden eine genaue Anamnese erhoben und die Vitalzeichen geprüft.

Die Wartezeit während des anschließenden Glukose-Toleranztests, bei dem nach dem Trinken einer definierten Glukoselösung nach jeweils 30, 60, 90 und 120 Minuten eine Blutentnahme erfolgte, wurde genutzt, um die Fragebögen bezüglich Schlaf, Bewegungsverhalten und des Diabetes-Risikos auszufüllen.

Den Probanden wurden Tagebücher ausgehändigt, in denen sie ihre Arbeitszeiten, ihre Schlafenszeiten und sonstige Aktivitäten festhalten sollten. Ihnen wurden mitgeteilt, in welche Gruppe sie randomisiert wurden, wie genau das Procedere des Studienverlaufes war und was außerdem zu beachten war.

Der Interventionsgruppe wurden detaillierte Informationen zu dem Trainingsprogramm gegeben. Der Kontrollgruppe wurde gesagt, sie solle an ihrem üblichen täglichen Leben keine Änderungen vornehmen.

Dieser Ablauf wurde auch nach jeweils drei Monaten zur zweiten und dritten Visite beibehalten, bis auf die Aufklärung über die Intervention, die nun nicht mehr notwendig war.

Die Tagebücher sollten bei der zweiten Visite wieder abgegeben werden und es wurden neue ausgeteilt, die während der Wash-out-Phase ausgefüllt werden sollten. Die Probanden wurden angehalten, zu ihrem üblichen Lebensstil zurückzukehren und keine körperliche Aktivität mehr vor der Nachtschicht, wie in dem dreimonatigen Interventionszeitraum zuvor, durchzuführen.

4.8 Stationäre Visite

Die stationäre Visite erfolgte innerhalb des Zeitraumes von maximal sieben Tagen nach der letzten Nachtschicht. Die Probanden stellten sich am Untersuchungstag um acht Uhr morgens vor und blieben bis zum Folgetag um neun Uhr auf der Station des Clinical Trial Centers North, Hamburg.

Die Probanden wurden auch hier angehalten, 48 Stunden vor den stationären Visiten und auch während der gesamten Visitendauer weder Kaffee noch Alkohol zu konsumieren. Auch der Konsum von xanthinhaltigen Lebensmitteln, wie z.B. Tee, war wieder untersagt.

Nach einer ersten Anamnese wurde von einem Prüfarzt eine Verweilkanüle gelegt, um während des 25-stündigen Aufenthaltes Blut zur Bestimmung von unter anderem Melatonin und Kortisol entnehmen zu können.

Während des Aufenthaltes wurde über diesen Zugang stündlich Blut abgenommen, um ein Melatonin- und Kortisol-Tagesprofil erstellen zu können und so eine Bestimmung des individuellen Tag-Nacht-Rhythmus zu ermöglichen.

Nach 25 Stunden war die stationäre Visite beendet und die Probanden wurden verabschiedet.

Zwischen den drei Visiten lagen jeweils zwölf Wochen. Um Fragen zu beantworten und gegebenenfalls Hilfestellung zu leisten, wurden die Prüfungsteilnehmer in dieser Zeit alle vier Wochen telefonisch kontaktiert.

Die zweite und dritte Visite verliefen identisch im Vergleich zu der ersten Visite. Die dritte Visite erfolgte nach der zwölfwöchigen Auswaschphase, in der keine Intervention stattfand. Hiermit sollte geprüft werden, ob sich Veränderungen, die durch die Intervention ausgelöst wurden, wieder zurückentwickelten.

4.9 Der Glukosestoffwechsel

Der Haupt-Endpunkt dieser Studie war der Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter. Eine der wichtigsten Fragestellungen war daher, ob die durchgeführte Intervention zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels geführt hat.

Einem manifesten Diabetes mellitus geht eine gestörte Insulinsensitivität voran und kommt in 20-25% der nicht-diabetischen Bevölkerung vor (Matsuda and DeFronzo, 1999).

Zu diesem Zweck wurden in dieser Studie verschiedene Parameter gemessen und ausgewertet. Zum einen wurde ein oraler Glukose-Toleranztest durchgeführt. Parallel hierzu wurden auch zu den gleichen Messzeitpunkten, bei denen Glukose bestimmt wurde, Insulinmessungen realisiert.

Weiterhin wurde der HbA1c-Wert bestimmt. In großen wissenschaftlichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Messung des HbA1c verlässlich darüber Auskunft gibt, wie hoch das Risiko ist, dass es bei einem Diabetes mellitus zu nachteiligen Begleiterkrankungen kommt (Rohlfing et al., 2002).

Eine weitere Methode, um sehr früh Beeinträchtigungen des Glukosestoffwechsels aufdecken und eine gestörte Insulinsensitivität nachweisen zu können, ist die Berechnung verschiedener Indizes. In dieser hier durchgeführten Studie wurde der HOMA-Index, der QUICKI-Index sowie der Stumvoll ISI-Index berechnet.

Es ist für die Prävention von Diabetes mellitus 2 von erheblicher Bedeutung, dass durch eine frühe Diagnostik eine beginnende Insulinresistenz erkannt und behandelt werden kann. Insulin hat eine Schlüssel-funktion in der Glukose-Homöostase und eine Insulinresistenz bzw. eine verringerte Insulinsensitivität hat ihren Ursprung sowohl in der Genetik als auch in der Verhaltensweise eines Menschen. Die Insulinresistenz spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Diabetes mellitus und wird assoziiert mit Adipositas und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Katz et al., 2000, Matsuda and DeFronzo, 1999).

Der Goldstandard ist der „hyperinsulämische, euglykämische Clamp Test“. Nahezu ebenso etabliert ist die sogenannte „Minimal-Modeling-Technik“. Beide Verfahren sind aufwändig, da sie sehr zeitintensiv sind und durch intravenöse Glukose- und Insulingaben eine engmaschige Betreuung von medizinischem Personal erfordern. Sie sind weder für die hausärztliche Versorgung noch für größere epidemiologische Studien gut geeignet.

Deswegen ist es wichtig und hilfreich, möglichst einfach zu handhabende Tests und Untersuchungsverfahren zu haben, um diese möglichst breitflächig in der Bevölkerung anwenden zu können (McAuley et al., 2001). Die oben genannten Indizes bieten die einfache Möglichkeit, mit jeweils zwei Blutwerten (Glukose und Insulin) und bei dem Stumvoll ISI-Index zusätzlich noch einem anthropometrischen Parameter, nämlich dem BMI, die Insulinresistenz zu berechnen.

Neben den sehr positiven Stimmen in der medizinischen Literatur gibt es Publikationen, die verhaltener auf die Vorteile des Einsatzes verschiedener Indizes zur Berechnung einer Insulinresistenz reagieren. So untersuchte beispielsweise die Wissenschaftsgruppe um Veeradej Pisprasert die Korrelation verschiedener Indizes zur Berechnung einer Insulinresistenz mit den Ergebnissen des Goldstandards, des

hyperinsulämischen-euglykämischen Clamp Tests. Ebenso wollte die Forschergruppe feststellen, welchen Einfluss das Geschlecht und die ethnische Gruppe auf die Beziehung der Indizes zu dem Clamp-Test haben. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Berechnung verschiedener Index-Werte, wie beispielsweise des HOMA-Index, des QUICKI-Index und des Stummvoll ISI-Index, keinen zusätzlichen Informationsgewinn zu den Erkenntnissen bietet, die aus Nüchtern-Insulinmessungen gewonnen werden können. Weiterhin konnten die Wissenschaftler feststellen, dass das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit einen deutlichen Einfluss auf die Index-Werte haben. Somit ist es sehr wichtig, dass der Einsatz von Indizes, die auf den Glukose- und Insulinkonzentrationen basieren, mit Augenmaß zur Messung der peripheren Insulinsensitivität eingesetzt werden, wenn geschlechtsunterschiedliche Populationen oder Populationen mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft untersucht werden (Pisprasert et al., 2013).

In der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie galt als Einschlusskriterium, dass alle Probanden weißer Hautfarbe sein mussten. Die Auswertung erfolgte jedoch nicht geschlechtsabhängig, da es zum derzeitigen Stand der Wissenschaft unterschiedliche Aussagen zu der Anwendbarkeit und dem sinnhaften Einsatz der verschiedenen Indizes gibt und in den meisten Studien die Insulinresistenz geschlechterunabhängig bewertet wurde, so dass hier ein besserer Bezug hergestellt werden kann.

4.9.1 Der orale Glukose-Toleranztest (OGTT)

Der orale Glukose-Toleranztest wird auch Zuckerbelastungstest genannt und wird durchgeführt, um einen gestörten Glukosestoffwechsel nachzuweisen bzw. auszuschließen. Es ist die am meisten verwendete Methode, um eine den ganzen Körper betreffende Glukosetoleranz zu messen (Matsuda and DeFronzo, 1999).

Hierfür wird nach einer Nüchtern-Blutentnahme eine definierte Menge Zucker mittels eines Getränkes zugeführt (in diesem Fall Accu-Check Dextrose O.G.) und dann in bestimmten Abständen der Blutzuckerspiegel gemessen. Die Menge zugeführten Zuckers in dieser Studie entspricht 75 g wasserfreier Glukose, die jeder Proband zu sich nahm.

Der Proband sollte nach der zügigen Einnahme des Getränkes keinen körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sein, sondern lediglich sitzen oder liegen. Er durfte keinerlei Getränke oder Essen zu sich nehmen und nicht rauchen.

Nach je 30, 60, 90 und 120 Minuten erfolgte eine weitere Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung. Anhand dieser Werte zeigt sich die Fähigkeit des Körpers, mit Insulin auf den erhöhten Blutzuckerwert im Blut zu reagieren.

4.9.2 Insulinmessungen während des OGTTs

Insulin ist das am meisten bekannte potente anabole Hormon und ist für den menschlichen Stoffwechsel von großer Bedeutung (Pessin and Saltiel, 2000). Mit Hilfe des Insulins wird Glukose aus dem Blut in die Zellen weitertransportiert, um dort zur Energieverwertung bereitzustehen.

Insulin wird in der Bauchspeicheldrüse gebildet, in den dort vorhandenen Beta-Zellen. Insulin reguliert die Glukose-Homöostase und schleust die im Blut vorhandenen Zuckermoleküle in viele verschiedene Organe und Gewebe, insbesondere aber in die Zellen der Muskulatur, der Leber, der Nieren und des Fettgewebes. Weiterhin reduziert es die Freisetzung von weiteren Zuckermolekülen über die Leber und sorgt für eine Erhöhung der Zuckeraufnahme aus dem Blutkreislauf in die oben genannten Organe und Gewebe. Aber nicht nur für den Glukosemetabolismus ist Insulin enorm wichtig. Das Hormon spielt darüber hinaus auch eine bedeutende Rolle im Fettstoffwechsel, da es die Synthese von Lipiden in Leber- und Fettzellen erhöht und die Freisetzung von Fettsäuren aus Triglyzeriden in Fett- und Muskelzellen vermindert (Pessin and Saltiel, 2000).

In der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie wurden die Insulinmessungen im Rahmen des OGTT's durchgeführt, so dass die Wechselwirkung von Glukose und Insulin ausgewertet werden konnte. Es wurde neben der Basismessung vor dem Trinken der Glukoselösung der Insulinwert nach 30, 60, 90 und 120 Minuten bestimmt.

4.9.3 Der HbA1c-Wert

HbA1c ist ein Glykohämoglobin. Das bedeutet, dass an diese Form des roten Blutfarbstoffes Zucker (Glukose) gebunden ist. Er ist für die Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus von enormer Bedeutung, da er einen Rückschluss auf die Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zwölf Wochen zulässt (Bennett et al., 2007). Die menschlichen Erythrozyten (roten Blutkörperchen) haben eine ungefähre Lebensdauer von 120 Tagen. Der HbA1c-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt spiegelt also den Zustand aller zirkulierenden roten Blutkörperchen wider, von dem ältesten, welches etwa 120 Tage alt ist, bis zum jüngsten. Allerdings liegt die Gewichtung bei der Berechnung des HbA1c mehr bei den Blut-Glukosewerten der letzten drei bis vier Wochen, als auf den Glukosewerten, die länger zurückliegen (drei bis vier Monate). Also kann der HbA1c als ein durchschnittlicher Wert angesehen werden, bei dem die Gewichtung allerdings deutlich auf dem letzten Drittel liegt. Dies bedeutet hingegen auch, dass es nicht 120 Tage braucht, um Änderungen im HbA1c zu erkennen, die aus verbesserten Blut-Glukosewerten resultieren (Rohlfing et al., 2002).

Typ 2 Diabetes ist im frühen Stadium oft asymptomatisch und kann für Jahre unentdeckt bleiben. Daher gehen immer mehr Ärzte und Wissenschaftler davon aus, dass etwa die Hälfte der an Diabetes erkrankten Personen nicht über ihre Erkrankung Bescheid wissen (Bennett et al., 2007). Eine frühe Diagnostik ist jedoch enorm wichtig, da eine rechtzeitig begonnene Therapie die Langzeitfolgen des Diabetes mellitus, wie beispielsweise Erblindung, Nierenversagen oder Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, deutlich reduzieren kann. Die Messung von HbA1c ist heute Routine, um einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren und die Therapie zu überwachen.

Im Gegensatz zu Nüchtern-Glukosemessungen und zu dem OGTT ist bei der Bestimmung des HbA1c keine Nüchtern-Situation des Patienten erforderlich. Die Blutentnahme kann zu jeder Tageszeit erfolgen, unabhängig von der zuvor eingenommen Mahlzeit.

Bennet *et al.* schreiben in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2006, dass sowohl die Messung des Nüchtern-Glukosewertes als auch die Messung des HbA1c gut geeignet sind, um im Screening von Diabetes

mellitus eingesetzt zu werden. Sie arbeiteten in ihrer detaillierten Literaturrecherche heraus, dass der HbA1c einen etwas geringere Sensitivität, jedoch eine leicht höhere Spezifität besitzt. Keine der beiden Untersuchungsmethoden kann jedoch Aufschluss auf eine bestehende Insulinresistenz geben (Bennett et al., 2007).

HbA1c-Messungen können jedoch neben der Funktion, eine Kontrolle der Glukosewerte zu ermöglichen, sehr gut zum Einsatz kommen, wenn das Risiko von Komplikationen durch den Diabetes mellitus abgeschätzt werden soll (Rohlfing et al., 2002). So dient HbA1c nicht nur als Marker für eine Überzuckerung mittels Messung der mittleren Blut-Glukosekonzentration, sondern erlaubt auch eine Einschätzung des Risikos einer makro- oder mikrovaskulären diabetischen Komplikation, also des Risikos von Begleiterkrankungen der kleinen und großen Blutgefäße (Bennett et al., 2007).

Es hat sich in verschiedenen wissenschaftlichen Studien gezeigt, dass verschiedene ethnische Gruppen eine unterschiedliche Spezifität und Sensitivität von HbA1c aufweisen. Vermutet wird, dass dies aufgrund von genetischen Unterschieden in der Hämoglobinkonzentration oder der Menge an roten Blutzellen vorkommt. Bennett *et al.* kommen in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2007 zu dem Schluss, dass als Optimum eine Grenze von $\geq 6,1\%$ oder $\geq 6,2\%$ angenommen werden kann (Bennett et al., 2007).

Da es bei Menschen mit einer Hämoglobin-Abnormalität oder einer stärkeren Anämie zu fehlerhaften Messergebnissen kommen kann, sollte die Diagnose und Therapie eines Diabetes mellitus nicht alleine auf die Messung des HbA1c gestützt werden, sondern es sollten weitere Parameter wie die Messung des Nüchtern-Glukosewertes oder ein OGTT hinzugezogen werden (Bennett et al., 2007, Rohlfing et al., 2002).

4.9.4 Der HOMA-Index

HOMA ist die Abkürzung des englischen Begriffs „Homoestasis Model Assessment of Insulin Resistance“. Der HOMA-Index ist eine Methode, um die Funktion der beta-Zellen und die Insulinresistenz eines Menschen zu untersuchen. Die Berechnungen basieren auf nüchtern bestimmten Insulin- und Glukosewerten. Sie wurde 1985 zum ersten Mal in der Literatur beschrieben und seitdem weit über fünfhundertmal in wissenschaftlichen Studien veröffentlicht und wurde gegen eine Vielzahl von physiologischen Methoden validiert. So beispielsweise auch gegen den euglykämischen Clamptest. Es konnte zwischen diesem und dem HOMA-Index eine enge Korrelation gezeigt werden. Die Methode zur Bestimmung des HOMA-Index hat den Vorteil, dass nur eine einzige Blutplasma-Probe notwendig ist, um Insulin und Glukose zu messen und die Ergebnisse für die Berechnung des HOMA-Indexes zu verwenden (Wallace et al., 2004).

Die Formel zu dessen Berechnung lautet:

$$\text{Insulin mU/L} * \text{Glukose mg/dL} / 405$$

Der HOMA-Index kann unter anderem bei Personen eingesetzt werden, die bereits eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen. Hier gibt der Index Aufschluss über das Verhältnis zwischen der beta-Zell-Funktion und der Insulinsensitivität (Wallace et al., 2004).

Der HOMA-Index hat sich zudem in wissenschaftlichen Studien als eine der besten Methoden erwiesen, bei Personen mit noch normalen Nüchtern-Glukosewerten eine beginnende gestörte Glukosetoleranz nachzuweisen (McAuley et al., 2001).

Allgemein kann gesagt werden, dass, je niedriger ein HOMA Index ausfällt, desto besser ist dieses Ergebnis zu werten. Ein Wert von $\geq 2,5$ spricht für das Vorliegen einer Insulinresistenz (Gutch et al., 2015).

4.9.5 Der QUICKI-Index

QUICKI ist die Abkürzung des englischen Begriffs „Quantitative insulin sensitivity check index“. Katz *et al.* veröffentlichten im Jahr 2000 die Ergebnisse ihrer Studie, die den QUICKI vorstellt und mit den Ergebnissen anderer Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz vergleicht (Katz et al., 2000).

Der QUICKI-Index ähnelt dem HOMA-Index insofern, als dass auch hier der Index aus dem Nüchtern-Insulinwert und dem Nüchtern-Glukosewert berechnet wird. Hier kommt allerdings eine logarithmische Rechenformel zum Einsatz. Diese lautet:

$$1 / (\log I (0) + \log G (0))$$

Die Abkürzung „log I (0)“ steht für den Logarithmus des Nüchtern-Insulinwertes, während „log G (0)“ den Logarithmus der Nüchtern-Glukose darstellt.

Der QUICKI-Index ist insofern kein neues Modell, sondern die logarithmische Version des HOMA-Indexes, was auch die nahezu identische Korrelation zwischen beiden Indizes erklärt (Wallace et al., 2004).

Der Vorteil des QUICKI liegt darin, dass die Insulin Resistenz von verschiedenen Personengruppen bestimmt werden kann: von nicht-übergewichtigen Personen, von Menschen mit Übergewicht und von bereits an Diabetes mellitus erkrankten Personen.

Katz et al. konnten zeigen, dass die Korrelation zwischen dem QUICKI-Index und dem Goldstandard, dem Clamp-Test, größer war als die Korrelation zwischen dem Clamp-Test und der Minimal-Modeling-Technik. Weiterhin zeigte sich, dass die Korrelation zwischen dem Clamp-Test und dem QUICKI größer war als die Korrelation zwischen der Clamp-Methode und dem HOMA-Index (Katz et al., 2000). Damit bestätigte sich auch, dass die nüchtern gemessenen Werte von Insulin und Glukose ausreichend Information liefern, um die Insulinsensitivität verlässlich bestimmen zu können.

Weiterhin konnte die Forschergruppe zeigen, dass mit der Anwendung des QUICKI-Indexes die Insulinsensitivität bei Diabetikern zuverlässiger ermittelt werden konnte als mit der Minimal-Modeling-Technik. Als Grund hierfür gilt die unzureichende Insulinsekretion bei Diabetikern (Katz et al., 2000).

4.9.6 Der Stumvoll ISI-Index

Dr. Michael Stumvoll entwickelte den Stumvoll ISI-Index (Stumvoll et al., 2000), um zusätzlich zu den sehr aufwändigen hyperglykämischen und euglykämisch-hyperinsulämischen Clamp-Tests zur Bestimmung von der beta-Zellfunktion und einer Insulinsensitivität eine Messmethode verwenden zu können, die sich aufgrund ihrer Einfachheit für epidemiologische Studien, dem Screening von Hochrisikopatienten sowie großen Interventionsstudien eignet. In diese Berechnung fließt neben einem Glukose- und einem Insulinwert auch ein anthropometrischer Wert, nämlich der Body-Mass-Index (BMI), mit ein. Die Berechnung beruht auf eigenen Untersuchungen und Berechnungen von Dr. Michael Stumvoll, die er mit anderen Formeln zur Berechnung einer Insulinsensitivität verglichen hat (Stumvoll et al., 2000).

Die Formel zur Berechnung des Stumvoll ISI-Index lautet wie folgt:

$$0,226 - (0,0032 * \text{BMI}) - (0,0000645 * \text{I120}) - (0,00375 * \text{G90})$$

„I120“ steht in dieser Formel für den Insulinwert, der während des OGTT's nach 120 Minuten ermittelt wurde, während „G90“ den Glukosewert darstellt, der während des OGTT's nach 90 Minuten gemessen wurde.

Es kam vor einigen Jahren neben den vielen positiven Stimmen für die Berechnung von Index-Werten allerdings auch zu anderen Meinungen wissenschaftlicher Arbeitsgruppen. George *et al.* kommen in ihrer Publikation aus dem Jahr 2011 ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein Index, der sich aus Ergebnissen des oralen Glukose-Toleranztest berechnet, in großen, epidemiologischen Studien zum Einsatz kommen kann. Die Wissenschaftler kritisieren jedoch auch, dass Indizes, die auf Basis des OGTT berechnet werden, wie es bei dem Stumvoll ISI-Index der Fall ist, keinen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber der Berechnung der Insulinsensitivität mittels einfacher Formeln, die anhand der Nüchtern-Werte von Glukose und Insulin berechnet werden, bieten. Sie raten dazu, die aus den Ergebnissen des OGTT berechneten Indizes in der täglichen klinischen Praxis nur bedingt einzusetzen, da der zeitliche und finanzielle Aufwand durch den durchzuführenden OGTT recht groß ist und dieser Aufwand aufgrund des geringen zusätzlichen Nutzens nicht gerechtfertigt ist (George et al., 2011).

Da es sich bei der hier durchgeführten EuRythDia-Studie um eine wissenschaftliche Studie handelte und nicht um den Einsatz in der klinischen Medizin, war die Verwendung des Stumvoll ISI-Index auch vor dem Hintergrund der genannten Kritikpunkte sinnvoll und aufschlussreich. Dadurch, dass laut Studienprotokoll ohnehin ein OGTT durchgeführt werden sollte, kam es auch zu keinerlei zusätzlichen Kosten durch eine weitere Blutentnahme oder einem zusätzlichen Zeitaufwand.

4.10 Spiroergometrie

Eine Spiroergometrie ist eine körperliche Belastungsuntersuchung, bei der parallel zu der Untersuchung auf einem Ergometer die Atemgase gemessen werden. Auf diesem Weg kann neben der allgemeinen Leistungsfähigkeit auch die Reaktion des menschlichen Stoffwechsels, des Herz-Kreislauf-Systems sowie der Atmung auf die Belastung gemessen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden bei der

Erstellung von Gutachten genutzt, helfen, kardiopulmonale Erkrankungen zu diagnostizieren, Therapieerfolge zu objektivieren und werden nicht zuletzt regelhaft im Sportbereich zur Trainingssteuerung und Leistungsdiagnostik eingesetzt.

Die Messung der Atemgase erfolgte über ein Spirometrie-Messsystem, das die ausgeatmete Luft der untersuchten Person gemessen hat (Cortex, Leipzig, Deutschland). Mit modernen Geräten ist eine Messung jedes einzelnen Atemzuges möglich, die sogenannte „breath-by-breath“-Messung. Durch die Erhebung dieser vielen Daten werden auch sogenannte „Ausreißer-Werte“ gemessen, die entstehen, wenn die untersuchte Person etwa spricht, hustet oder unregelmäßig atmet. Daher hat es sich bewährt, durch eine Mittelung die Datenmenge zu glätten. In der hier durchgeführten Studie wurden die spirometrischen Daten unter Belastung alle fünf Sekunden gemittelt.

Der große Erkenntnisgewinn einer Spiroergometrie liegt darin, dass durch Messung von pulmonalen und kardialen Werten in Ruhe keinerlei Rückschluss auf die Situation unter Belastungsbedingungen möglich ist und dies durch eine Spiroergometrie gewährleistet wird. Der menschliche Körper verfügt über zahlreiche Kompensations- und Dekompensationsmechanismen, so dass ein Ableiten oder Abschätzen von Maximalwerten aufgrund bestimmter Ruhewerte nicht möglich ist (Kroidl et al., 2010).

Die Probanden wurden angehalten, etwa zwei Stunden vor der Belastungsuntersuchung eine leichte Mahlzeit einzunehmen und auch ausreichend Flüssigkeit zu trinken. Alle Probanden mussten am Untersuchungstag gesund sein und durften keinen aktuellen Infekt haben, der gegen eine Belastung auf dem Fahrradergometer spricht. Weiterhin sollten sie mindestens 24 Stunden vor dem Termin keine sehr anstrengende körperliche Arbeit verrichtet oder intensiv Sport getrieben haben. Gerade der letzte Punkt ist sehr wichtig, um einen möglichst standardisierten Ablauf der Untersuchung zu garantieren, denn bereits eine einmalige starke körperliche Belastung kann zu einer Veränderung der allgemeinen Leistungsfähigkeit führen (Braumann et al., 1988).

Da bei den Spiroergometrien in dieser Studie auch Laktatmessungen durchgeführt wurden, war es besonders wichtig, dass die Probanden mindestens 24 Stunden zuvor keine intensive körperliche Betätigung durchgeführt haben, da diese zu einer intramuskulären Glykogenverarmung führen kann. Diese kann dann innerhalb kurzer Zeit einen deutlichen Einfluss auf die Laktatproduktion ausüben (Braumann et al., 1988).

4.10.1 Berechnung des Belastungsprotokolls und der maximal erreichten Wattzahl

Die Spiroergometrie wurde vor Beginn der Bewegungsintervention, zwischen der ambulanten und stationären Visite, durchgeführt. Die Untersuchung sollte in einem Zeitfenster von drei bis sieben Tagen nach der letzten Nachtschicht absolviert werden.

Die Spiroergometrie sollte laut Studienprotokoll zwischen acht und zwölf Minuten dauern, da in diesem Zeitraum eine volle kardiorespiratorische Ausbelastung zu erwarten ist (Buchfuhrer et al., 1983). Eine kürzere Belastungszeit führt oftmals nicht zu einer vollständigen Ausbelastung des kardiopulmonalen Systems. Längere Belastungszeiten bis zu 17 Minuten Ergometriezeit bringen zwar keine Einschränkungen der peakVO₂, länger als zwölf Minuten dauernde Belastungen liefern hingegen aber auch keine

zusätzlichen Informationen. Bei noch länger dauernden Belastungen über 17 Minuten ist eine zunehmende Einschränkung der maximalen Leistungsfähigkeit zu erwarten. Als mögliche Faktoren werden eine höhere Körpertemperatur, eine höhere Dehydratation, eine veränderte Energiebereitstellung, persönlicher Diskomfort des Untersuchten sowie muskuläre Erschöpfung diskutiert (Buchfuhrer et al., 1983).

Da die Probanden aufgrund von Alter, Geschlecht und Trainingszustand eine unterschiedliche maximale Leistungsfähigkeit vorweisen, sollte das Belastungsprotokoll an die unterschiedlichen Voraussetzungen adaptiert werden. Das Spiroergometrieprotokoll war daher ein individualisiertes Protokoll, was sich an dem österreichischen „Modell der ambulanten kardialen Rehabilitation“ (Niebauer et al., 2012) und den „Praxisleitlinien Ergometrie“ von Wonisch *et al.* orientierte (Wonisch et al., 2008).

Als Basis wurde mittels folgender Rechenformel die Körperoberfläche berechnet:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0.007148 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0.425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0.725}$$

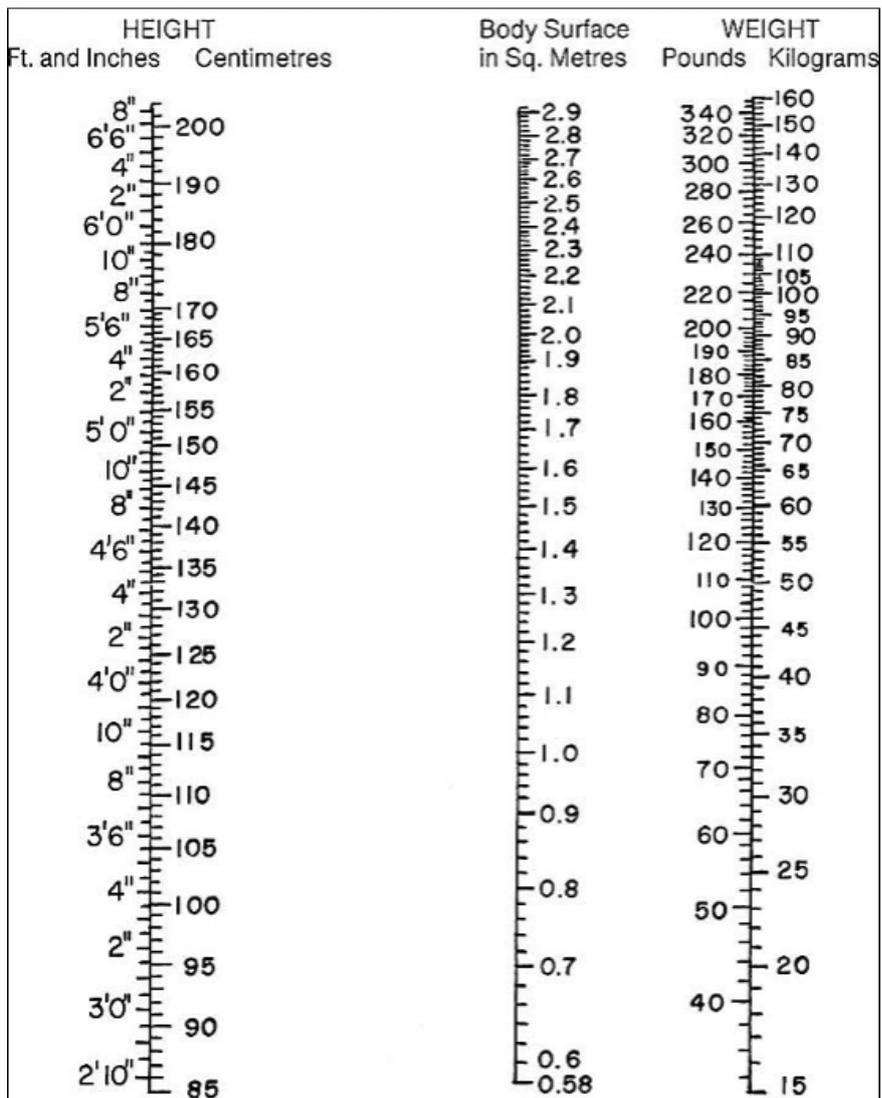


Abbildung 4: Normogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche (nach Du Bois, zitiert in (Limited, 1981))

Body surface (m ²)	Age in years								
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
Female									
1,73	138	135	132	129	126	123	120	117	114
1,2-1,29	99	97	95	93	91	89	86	84	82
1,3-1,39	107	105	103	100	98	96	93	91	89
1,4-1,49	115	113	110	108	105	103	100	98	95
1,5-1,59	123	121	118	115	113	110	107	104	102
1,6-1,69	131	128	126	123	120	117	114	111	108
1,7-1,79	139	136	133	130	127	124	121	118	115
1,8-1,89	147	144	141	138	134	131	128	125	122
1,9-1,99	155	152	148	145	142	138	135	132	128
2,0-2,09	163	160	156	152	149	145	142	138	136
Male									
1,73	204	196	188	180	172	164	156	148	140
1,6-1,69	194	186	179	171	164	156	148	141	133
1,7-1,79	206	198	190	182	173	165	157	149	141
1,8-1,89	218	209	200	192	183	175	166	158	149
1,9-1,99	229	220	211	202	193	184	175	166	157
2,0-2,09	241	232	222	213	203	194	184	175	165
2,1-2,19	253	243	233	223	213	203	193	184	174
2,2-2,29	265	254	244	234	223	213	202	192	182
2,3-2,39	277	266	255	244	233	222	211	201	190
2,4-2,49	288	277	266	254	243	232	220	209	198

Tabelle 2: Bestimmung der zu erwartenden maximalen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Körperoberfläche und Alter (modifiziert nach (Wonisch et al., 2008))

Mit diesem Ergebnis wurde nach Wonisch *et al.* die erwartete maximale Leistungsfähigkeit ermittelt (Wonisch et al., 2008). Es wurde angegeben, welche Startlast und welche Belastungssteigerung bei einer bestimmten zu erwartenden Maximalleistung empfohlen wird, damit die Ergometrie die empfohlene Länge hat (s. Tabelle 4, Seite 46). Hieraus resultierten die sechs verschiedenen Belastungsprotokolle, die in dieser Studie zum Einsatz kamen.

Diese Berechnung berücksichtigte jedoch noch nicht die unterschiedlichen sportlichen Aktivitäten der Probanden, die die Fitness maßgeblich beeinflussen und erhöhen. Daher wurde zur weiteren, möglichst genauen Einschätzung der maximalen Leistungsfähigkeit der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) herangezogen, den die Probanden während der ersten Visite ausgefüllt haben. Der IPAQ wurde entwickelt, um international vergleichbare Daten zum Bewegungsverhalten der Bevölkerung zu erhalten. Auch sitzend verbrachte Tätigkeiten werden aufgezeigt. Erfragt wird in der Regel das Bewegungsverhalten der letzten sieben Tage bzw. einer gewöhnlichen Woche. Es kann weiterhin eine Zuordnung der körperlichen Bewegung in den verschiedenen Bereichen Berufstätigkeit, Freizeit und Hausarbeit geschehen. In einer wissenschaftlichen Untersuchung auf dessen Reliabilität und Validität konnten vergleichbar gute Ergebnisse erzielt werden wie bei anderen Messmethoden der körperlichen Aktivität, die auf Selbstauskunft basieren. Dies wurde im Jahre 2000 in einer multinationalen Studie in zwölf Ländern untersucht und evaluiert (Craig et al., 2003).

Nach dem Modell von Haber *et al.* wurde je nach Höhe der wöchentlichen Trainingszeit die erwartete maximale Leistungsfähigkeit in Watt, wie in Tabelle 3 zu sehen ist, nach oben korrigiert (Haber, 2005).

	$y = 110 + 12x - 0,45x^2$	$y = 110 + 17x - 0,62x^2$
WNTZ	Männer LF%Ref	Frauen LF%Ref
1	122	126
2	132	142
3	142	155
4	151	168
5	159	180
6	166	190
7	172	199
8	177	206
9	182	213
10	185	218
11	188	222
12	189	225
13	190	226
14	190	226
15	189	226
16	187	223

Tabelle 3: Adaption der zu erwartenden maximalen Leistungsfähigkeit im Stufentest (LF%Ref) in Abhängigkeit von der wöchentlichen Trainingszeit (WNTZ) (Haber, 2005).

Nachdem die zu erwartende, maximale Leistungsfähigkeit im Ergometertest berechnet war, konnte das entsprechende Ergometrieprotokoll festgelegt werden. Hier gab es sechs verschiedene Protokolle zur Auswahl, die sich je nach zu erwartender maximaler Leistungsfähigkeit in Anfangslast und einzelner Stufenlast voneinander unterschieden.

Tabelle 13: Protokolle

Erwartete Maximalbelastung	Belastungsprotokoll	Start- und Erholungsbelastung
mind. 240 W	20 W/min	40 W
mind. 180 W	15 W/min	30 W
mind. 150 W	12 W/min	24 W
mind. 120 W	10 W/min	20 W
mind. 90 W	7 W/min	14 W* (20 W)
unter 70 W	5 W/min	10 W* (20 W)

* unter der technischen Voraussetzung, dass das Ergometer für Belastungen unter 20 W geeicht ist, ansonsten ist eine Startbelastung von 20 W möglich.

Tabelle 4: Steigerungen von Ergometrieprotokollen und empfohlene Last der Erwärmungsphase (nach (Wonisch et al., 2008)).

Alle Protokolle hatten gemein, dass zu Beginn eine ein- bis zweiminütige Ruheatmung stattfand. Danach begann der Proband zu treten, die dreiminütige Warm-up-Phase startete. Der Widerstand war der zweifache der einzelnen Stufensteigerung. Die Belastung wurde jede Minute um die errechnete Erhöhung gesteigert, bis der Proband erschöpft war und die Belastung nicht weiter fortführen konnte. Die Trittfrequenz sollte zwischen 70 und 95 Umdrehungen pro Minute liegen und wurde dokumentiert. Nach Belastungsabbruch erfolgte eine fünfminütige Erholungsphase mit dem gleichen Widerstand wie in der Erwärmungsphase.

Die Haupt-Endpunkte jeder Untersuchung waren die maximal erreichte Wattzahl (P_{max}), die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme ($peakVO_2$), die maximal erreichte Blutlaktatkonzentration (LAC_{max}) und die maximal erreichte Herzfrequenz ($peakHF$).

Die Probanden wurden ermutigt, sich bis zu ihrer subjektiven Belastungsgrenze auszubelasten. Wenn die Belastung vor Vollendung einer Stufe abgebrochen wurde, wurde die maximal erreichte Wattzahl wie folgt berechnet:

adaptierte P_{max} = Wattzahl der letzten voll ausgefahrenen Wattstufe (W) + (Stufenlast (W) / 60sec)*Zeit, die die Stufe noch gefahren wurde (sec)

Rechenbeispiel:

P bei Abbruch = 440W

Wattzahl der letzten voll ausgefahrenen Wattstufe = 420W

Stufenlast = 20W

Zeit, die die letzte Stufe noch gefahren wurde = 30sec

→ **adaptierte Pmax = 420W + (20W/60sec)*30sec = 430W**

Als Kriterien für eine vollständige Ausbelastung galten folgende Gegebenheiten:

- ein ausbleibender weiterer Anstieg der VO₂ unter Belastung
- ein respiratorischer Quotient > 1,1
- ein maximaler Laktatwert > 8 mmol/L
- eine subjektive Einschätzung der Belastung mittels der Borgskala von 18-20
- ein maximales Sauerstoff-Äquivalent > 30
- eine maximal erreichte Herzfrequenz von $\geq 208 - 0,7 \times \text{Alter}$ (Tanaka et al., 2001)

Die Abbruchkriterien für die Ergometrie waren folgende:

- ein systolischer Blutdruck > 260mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von > 130
- > als 8-9 Extrasystolen pro Minute
- das Auftreten von Dyspnoe

4.10.2 Messung der ventilatorischen Parameter unter Belastung

Die gesamte Ventilation, insbesondere aber die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und die Kohlenstoffdioxid-Abgabe, wurden kontinuierlich mittels der breath-by-breath Spirometer-Einheit MetaSoft (Cortex, Leipzig, Deutschland) gemessen und aufgezeichnet.

Um Messfehler zu vermeiden war eine exakte Anpassung der Spirometrie-Maske an die anatomischen Gegebenheiten unerlässlich. Drei verschiedene Maskengrößen standen zur Verfügung. Nach erster optischer Einschätzung durch den Untersucher wurde der Proband gebeten, sich die Maske mit leichtem Druck vor Mund und Nase zu halten und dann ein- und auszuatmen. So konnte geprüft werden, ob die Maske tadellos saß oder ob Luft entwich und eine andere Maskengröße notwendig war.

Auch sollte die Kommunikation mit dem Probanden während der Untersuchung auf ein Minimum beschränkt werden, etwa nur, um auf Besonderheiten wie Unwohlsein oder Schmerzen aufmerksam zu machen. Durch Sprechen während der Spiroergometrie hätte es ansonsten zu fehlerhaften Messwerten kommen können.

4.10.3 Eichung und Kalibration der Geräte

Nach einer 20-minütigen Warmlauf-Phase der MetaSoft-Messeinheit wurde eine Volumenkalibration mit einer 3-Liter-Pumpe durchgeführt. Der Flowsensor wurde durch ein gleichmäßiges Pumpen auf das vorgegebene Volumen geeicht.

Nach einer erfolgreichen Volumen-Kalibration wurde eine Umgebungsluft-Kalibration (Sensorabgleich) durchgeführt. Hierzu wurde der Sampling-Schlauch vor Luftzug und menschlicher Atemluft geschützt gelagert. Durch diesen Kalibrationsschritt wurde die Messeinheit auf die aktuelle Gaskonzentration in der Umgebungsluft geeicht.

Eine Gaskalibration muss bei der verwendeten Messeinheit einmal innerhalb eines Monats durchgeführt werden. Dies wurde regelmäßig durch das sportwissenschaftliche Team des Athleticums, UKE, Hamburg, Deutschland gewährleistet.

4.10.4 Ruhe-Elektrokardiogramm

Vor der Belastung wurde im Liegen ein Standard 12-Kanal Ruhe-EKG geschrieben. Außerdem wurde mittels einer Oberarm-Manschette und eines Stethoskops nach der Riva-Rocci-Methode der Ruhe-Blutdruck gemessen.

4.10.5 Die Belastungsuntersuchung – Laktatbestimmung, Blutdruckmessung unter Belastung und BORG-Skala

Die Belastungsuntersuchung wurde zum einen durchgeführt, um die Leistungsfähigkeit zu bestimmen. So wurde anhand der maximal erreichten Herzfrequenz die Trainingsintensität berechnet und evaluiert, ob es nach dem Interventionszeitraum zu einem Trainingseffekt kam.

Zum anderen diente insbesondere die Ergometrie zu Beginn des Interventionszeitraumes dazu, eine Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems der Probanden unter Belastung zu ermöglichen, um eventuell bestehende Erkrankungen auszuschließen, die eine Teilnahme an der Studie ausschlossen. Gerade wenn bei untrainierten Personen ein Trainingsprogramm begonnen wird, wird allgemein dringend dazu geraten, auch eine Belastungsuntersuchung durchzuführen, um belastungsindizierte Komplikationen bestmöglich auszuschließen (Braumann and Stiller, 2010).

Im Ruhezustand, am Ende der Warm-up-Phase, während der Belastung auf jeder zweiten Belastungsstufe und während der ersten, dritten und fünften Nachbelastungsminute während der Ergometrie wurde aus dem hyperämisierten Ohrläppchen mit einer 20µl end-to-end-Kapillare eine geringe Menge Blut zur Laktatbestimmung entnommen. Unmittelbar nach Beendigung der Spiroergometrie wurden die Proben mit dem Biosen C-line Laktatbestimmungsgerät gemessen (EKF Diagnostics, London, UK).

Zur Qualitätssicherung wurde das Gerät vor jeder Messcharge mit Hilfe einer vorgefertigten Lösung kalibriert. Diese enthielt eine von der Firma Biosen gefertigte Laktatkonzentration von zwölf mmol/l. Alle Messungen bezogen sich auf die durchgeführte Kalibration. Es wurde sichergestellt, dass sich immer eine frische Kalibrationslösung im Gerät befand.

Um eine weitere Kontrolle über die Messgenauigkeit der Ergebnisse zu haben, wurden außerdem zwei Kontrolllösungen verwendet. Diese enthielten eine bestimmte Laktatkonzentration, die vom Hersteller vorgegeben war. Vom Hersteller wurde zudem ein Referenzbereich angegeben, in dem sich die Messergebnisse befinden mussten.

Während des Belastungstests wurden kontinuierlich die Blutdruckwerte überprüft und dokumentiert.

Nachdem bereits während des Ruhe-EKGs der Ruhe-Blutdruck gemessen wurde, wurde erneut am Ende der Warm-up-Phase gemessen. Danach folgten alle zwei Minuten Blutdruck-Messungen am jeweiligen Stufenende, immer im Wechsel mit der Laktatentnahme. In der Erholungsphase wurde, wie bereits erwähnt, in der ersten, dritten und fünften Nachbelastungsminute gemessen.

Der Proband sollte das Radfahren für die Blutdruckmessung nicht unterbrechen, sondern wurde gebeten, den Arm locker dem Untersucher entgegenzustrecken, so dass keine störenden Nebengeräusche des Fahrrades (Tretgeräusche) die Untersuchungsqualität störten.

Zeitgleich zu den Laktatentnahmen wurde auch das subjektive Belastungsempfinden mittels der BORG-Skala erfragt (Borg, 1982). Diese Skala ist entwickelt worden, um das subjektive körperliche Belastungsempfinden zu quantifizieren. Je nachdem, welche Art von körperlicher Belastung durchgeführt wird, sind unterschiedliche Faktoren ausschlaggebend für die individuelle Einschätzung. Bei kurzfristigen, sehr intensiven Belastungen spielt die maximale Muskelspannung eine wesentliche Rolle, bei langandauernden Aktivitäten, wie beispielsweise einem Marathonlauf, fallen eher die zentrale Ermüdung und Stoffwechselfvorgänge ins Gewicht. Es spielen aber auch psychophysische Faktoren eine wichtige Rolle. So kann an einem Tag eine bestimmte Belastung als recht leicht eingestuft werden, am anderen Tag jedoch als schwer (Borg, 1982).

In dieser Studie sollte der Proband während der Spiroergometrie auf der von 6 bis 20 reichenden Skala die derzeitige Intensität der Belastung einschätzen. Eine 18-20 galt als eines der Ausbelastungskriterien.

4.10.6 Schwellenbestimmung anhand der Laktatwerte und Einschätzung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Probanden mittels des PWC 120 und PWC 140

Laktat ist das Salz der Milchsäure. Es wird im menschlichen Organismus vorwiegend in der Skelettmuskulatur gebildet und fällt als ein End- bzw. Zwischenprodukt der anaeroben Glykolyse an. Es entsteht, wenn die Pyruvatproduktion höher ist als der Bedarf. Somit ist die Laktatproduktion nicht unbedingt nur das Ergebnis von anaeroben Stoffwechselprozessen (Wahl et al., 2009). Die Laktatmessung wird heute regelhaft in der Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung eingesetzt, da mit Hilfe des Laktats Veränderungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen werden können. Anhand einer sogenannten Laktatleistungskurve lassen sich die individuelle aerobe und anaerobe Schwelle bzw. deren Übergangsbereiche bestimmen, eine Grundlage, um eine passgenaue Trainingssteuerung, insbesondere in Ausdauersportarten, vornehmen zu können (Braumann et al., 1991). Faude et al. kamen in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2009 zu dem Schluss, dass die große Mehrheit der 25 untersuchten Laktatschwellenkonzepten eine enge Korrelation aufwies zwischen den bestimmten Laktatschwellen und der individuellen Ausdauerleistungsfähigkeit, insbesondere bei Läufern (Faude et al., 2009).

Die anaerobe Schwelle ist definitionsgemäß die Belastungsintensität, die über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann, ohne dass es dabei zu einem Laktatanstieg kommt. Es ist der Bereich des „Laktat Steady-State“. Laktatproduktion und -elimination halten sich die Waage. Steigt die Belastungsintensität auch nur gering über dieses Steady-State, so kommt es zu steigenden Blutlaktatkonzentrationen, die mittelfristig zu einem Belastungsabbruch führen (Braumann et al., 1991).

Eine Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit wird bei einer wiederholten Laktatleistungsdiagnostik als Rechtsverschiebung in der Laktatkurve sichtbar. Der Körper ist in der Lage, die Leistung auf gleichen Belastungsstufen bei geringeren Blutlaktatkonzentrationen zu realisieren und damit höhere Leistungen zu vollbringen. Die Laktatkonzentration im Blut ist das Ergebnis eines multifaktoriellen Geschehens, da die Konzentration im Blut nicht nur durch die Glykolysemenge bestimmt wird, sondern es nimmt auch die Effizienz des Laktattransportes auf dieses Stoffwechselgeschehen Einfluss (Wahl et al., 2009).

Wurde es noch vor einiger Zeit als Hauptfaktor für die muskuläre Ermüdung gesehen, werden dem Laktat heute noch andere Aufgaben und Funktionen zugewiesen (Faude et al., 2009). So wird das Laktat als wichtiger Stoffwechselmetabolit betrachtet, das zwischen verschiedener Zellen und Geweben hin- und hertransportiert wird und dann auch der oxidativen Energiebereitstellung dient (Wahl et al., 2009).

In den 60er Jahren wurde die enzymatische Methode zur Laktatmessung aus Kapillarblut entwickelt, was zu einem deutlichen Anstieg der Beliebtheit von Laktatmessungen führte. In den folgenden Jahren wurde eine Vielzahl von Schwellenkonzepten entwickelt und die Anzahl an wissenschaftlichen Studien, die sich mit Laktatschwellen befasst, ist enorm angestiegen. Faude *et al.* schreiben in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2009, dass in wissenschaftlichen Arbeiten 25 verschiedene Schwellenkonzepte zu finden sind (Faude et al., 2009). Man kann sie nach Meinung dieser Forschergruppe grob in drei verschiedene Kategorien einteilen: Einige Autoren wissenschaftlicher Arbeiten nutzten das Modell der fixen Schwelle, während andere Forscher sich auf den ersten wesentlichen Anstieg über die Ausgangswerte konzentrierten, während wiederum andere Autoren die Schwelle dort sahen, wo sich das maximale Laktat Steady-State fand oder eine abrupte Steigungsänderung im Kurvenverlauf zu erkennen war. Mit der steigenden Zahl

der verschiedenen Laktatschwellenkonzepte kam es zunehmend auch zu einer intensiven Streitfrage über Terminologie und physiologischem Hintergrund der unterschiedlichen Modelle. So wird oftmals darauf hingewiesen, dass es bei der energetischen Bereitstellung nicht zu abrupten Veränderungen kommt, sondern hier vielmehr ein Übergang von aeroben zu anaeroben Prozessen zu finden ist. Die Bezeichnung aerob-anaerober Übergang wird diesen Prozessen gerechter (Faude et al., 2009).

In der hier durchgeführten Studie wurden die Laktatschwellen visuell ausgewertet, indem in einem optischen Verfahren der Punkt der höchsten Steigungsänderung bestimmt und als aerob-anaerober Schwellenbereich festgelegt wurde.

In der sportwissenschaftlichen Literatur wird davon abgeraten, eine Beurteilung des Trainingszustandes ausschließlich anhand der Laktatwerte vorzunehmen, da ein Parameter allein in den meisten Fällen nicht ausreichend ist und die Blutlaktatkonzentration von vielen Faktoren abhängig ist, wie beispielsweise der Ernährung, der Muskelfaserverteilung, sportlicher Vorbelastungen sowie auch der metabolischen Kapazität der Laktatelimination und dem pH-Wert bzw. dem pH-Gradient innerhalb der einzelnen Kompartimente (Braumann et al., 1988, Wahl et al., 2009). Es kann durch eine Laktatanalyse jedoch eine sehr gute Aussage über den aktuellen Stand der Leistungsfähigkeit gegeben werden, wenn einige Dinge beachtet werden. So sind Faktoren wie beispielsweise die Ernährung oder sportliche Vorbelastungen so auszurichten, dass für eine Laktatleistungsdiagnostik möglichst optimale Voraussetzungen gegeben werden. Vermag die Laktatschwellen-Bestimmung als einziger Parameter in der Leistungsdiagnostik gerade im Leistungs- und Hochleistungssport nicht ausreichend sein, können dennoch im Hobby- und Freizeitbereich allein mit diesem Parameter wertvolle Rückschlüsse gezogen werden. In Verbindung anderer aussagekräftiger Werte, wie beispielsweise der $VO_2\text{max}$ bzw. peakVO_2 und den Herzfrequenzen auf gleichen Belastungsstufen, kann eine umfassende Leistungsanalyse erstellt werden.

Auch Heck *et al.* kommen zu dem Schluss, dass Laktatschwellenwerte deutlich mit der Leistung am Laktat Steady-State sowie der Wettkampfleistung im Ausdauersport korrelieren und sich somit zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit sehr gut eignen (Heck and Beneke, 2008).

Auch für Personen, die nicht maximal belastet werden dürfen, wie beispielsweise kardiologisch erkrankte Personen, bietet die Einschätzung der Laktatschwelle einen hervorragenden submaximalen Parameter, um Veränderungen in der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit zu objektivieren (Faude et al., 2009).

In dieser Studie werden zur Beurteilung von Veränderungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit neben der aerob-anaeroben Schwelle auch die maximal gemessene Sauerstoffaufnahme (peakVO_2), die maximal erreichte Wattzahl (als relative Leistungsfähigkeit beschrieben, also auf das Körpergewicht bezogen) sowie die PWC-Tests 120 und 140 herangezogen.

PWC bedeutet „physical work capacity“ und ist die in Watt angegebene Leistung bei einer definierten Herzfrequenz. Diese Testmethode gibt Auskunft über die Dauerleistungskapazität eines Menschen. PWC 120 und 140 bedeutet in diesem Fall, dass bestimmt wurde, bei welcher Wattzahl die Probanden die Herzfrequenz von 120 und 140 erreicht oder überschritten haben. Dieses Vorgehen bot sich insbesondere an, da bei dem EuRythDia-Probandenkollektiv im Belastungstest verschiedene Stufenprotokolle zum Einsatz kamen und so keine einheitlichen Wattzahlen zur Verfügung standen, bei denen die Puls-werte verglichen werden konnten.

4.11 Das Training

Das Training wurde als High-Intensity-Trainingsprogramm (HIT) durchgeführt, wie es in den wissenschaftlichen Arbeiten von Helgerud *et al.* und Kessler *et al.* beschrieben wird (Helgerud *et al.*, 2007, Kessler *et al.*, 2012).

HIT ist charakterisiert durch kurze, sehr intensive Intervalle aerober körperlicher Betätigung. Diese liegen typischerweise oberhalb von 90% der $VO_2\text{max}$ Leistung. Unterbrochen werden diese intensiven Abschnitte von Erholungsphasen mit deutlich geringerer Intensität oder sogar durch Ruhephasen.

Im Vergleich zu einem herkömmlichen aeroben Ausdauertraining ist HIT deutlich zeitökonomischer, da während eines kürzeren Zeitraumes das gleiche Arbeitsvolumen geleistet werden kann. Die Zeitersparnis liegt in der Regel bei 15-20% (Kessler *et al.*, 2012). Ein weiterer Vorteil liegt in der Tatsache, dass auch Personen, die über eine eher geringere Fitness verfügen, in der Lage sind, ein hochintensives Training durchzuführen, da die Intervalle recht kurz sind und so auch von wenig trainierten Menschen recht gut zu absolvieren sind. Allerdings weist HIT einen sehr strukturierten Ablauf auf und bedarf gerade bei untrainierten Personen zumindest anfangs eine Trainingsbegleitung. Weiterhin kann eventuell eine Änderung in der Medikation notwendig sein, um dieses hochintensive Training durchführen zu können (bspw. Änderung einer Betablocker-Therapie). Bei Menschen mit orthopädischen Erkrankungen kann eventuell ein Lauf-HIT-Programm zu weiteren Beschwerden am Bewegungsapparat führen. In diesem Fall sollte das Training beispielsweise auf ein Fahrrad(ergometer) verlagert werden. Auch bedarf es aufgrund des sehr intensiven Charakters oftmals einer höheren Motivation zur Absolvierung einer HIT-Einheit. Andererseits spricht für manche Menschen gerade die Abwechslung in der Intensität für einen eher anspornenden Faktor.

Die am meisten vertretenden HIT-Programme im Ausdauersport sind das Sprint-Intervalltraining und das aerobe Intervalltraining. Bei dem Sprinttraining werden sehr hoch intensive, kurze Sprintintervalle von meist 30 Sekunden Dauer absolviert und von Erholungspausen von vier bis viereinhalb Minuten Dauer abgelöst. Bei dem aeroben Intervalltraining haben die Intervalle eine Dauer von in der Regel vier Minuten und sind unterbrochen durch drei- bis vierminütige Pausen bei geringer Intensität. Bei beiden HIT-Programmen werden üblicherweise vier bis sechs Zyklen absolviert (Kessler *et al.*, 2012).

In einem Übersichtsartikel arbeitete Kessler *et al.* heraus, dass es unter einem HIT-Programm zu größeren Verbesserungen der allgemeinen Fitness und somit zu einer höheren $VO_2\text{max}$ kommt als bei einem herkömmlichen Ausdauertraining (Kessler *et al.*, 2012). Dies wird in einer Arbeit von Helgerud *et al.* bestätigt (Helgerud *et al.*, 2007). Weiterhin führt diese Trainingsform zu ähnlichen Verbesserungen hinsichtlich einiger kardiometabolischer Risikofaktoren, wenn es für mindestens acht bis zwölf Wochen durchgeführt wird. Dies gilt für gesunde Personen wie auch für Patienten. So kommt es nach einem HIT-Programm zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, welche mindestens gleich groß ist wie bei einem herkömmlichen Ausdauertraining. In einigen Studien, so berichten Kessler *et al.*, kam es sogar zu größeren Verbesserungen (Kessler *et al.*, 2012). Ebenso zeigte sich hinsichtlich der Blutdruckwerte der untersuchten Probanden, dass es nach einem zwölfwöchigen HIT-Programm zu ähnlichen positiven Änderungen kam wie nach einem Ausdauertraining, selbst wenn die Trainingszeit während des HIT-Programms geringer war. Dieser positive Einfluss konnte nur nachgewiesen werden, wenn die untersuchten Probanden noch keine blutdrucksenkende Medikation erhielten. Möglicherweise wurde andernfalls der positive

Effekt von den Medikamenten verdeckt. Ähnlich positive Effekte eines HIT-Programms konnten bezüglich anthropometrischer Parameter wie beispielsweise dem BMI oder dem Körperfettanteil nachgewiesen werden. Ein mindestens zwölfwöchiges Training verbesserte diese Werte mindestens in dem gleichen Maße wie ein herkömmliches Ausdauertraining bei einem deutlich geringeren Zeitaufwand (Kessler et al., 2012).

Das HIT-Programm in dieser Studie startete mit einer fünfminütigen Erwärmungsphase, deren Intensität bei 60-65% der bei der Ergometrie erreichten maximalen Herzfrequenz lag. Danach folgten vier intensive Intervalle bei einem Puls von 80-95 % der maximal erreichten Herzfrequenz, die von jeweils dreiminütigen Erholungsphasen unterbrochen waren, die eine Intensität von 65-75% des maximal erreichten Herzschlages aufwiesen. Direkt nach dem vierten intensiven Intervall schloss sich die Erholungsphase an, die fünf Minuten dauerte und die gleiche Intensität wie das Warm-up hatte. Insgesamt dauerte jede Trainingseinheit somit 35 Minuten.

Trainingsphase	Intensität (% von peakHF)	Dauer
Warm-up	60-65%	5 min.
HIT-Intervall	80-95%	4 min.
Erholungsphase	65-75%	3 min.
HIT-Intervall	80-95%	4 min.
Erholungsphase	65-75%	3 min.
HIT-Intervall	80-95%	4 min.
Erholungsphase	65-75%	3 min.
HIT-Intervall	80-95%	4 min.
Cool-down	60-65%	5 min.

Tabelle 5: Charakteristik der Trainingseinheiten

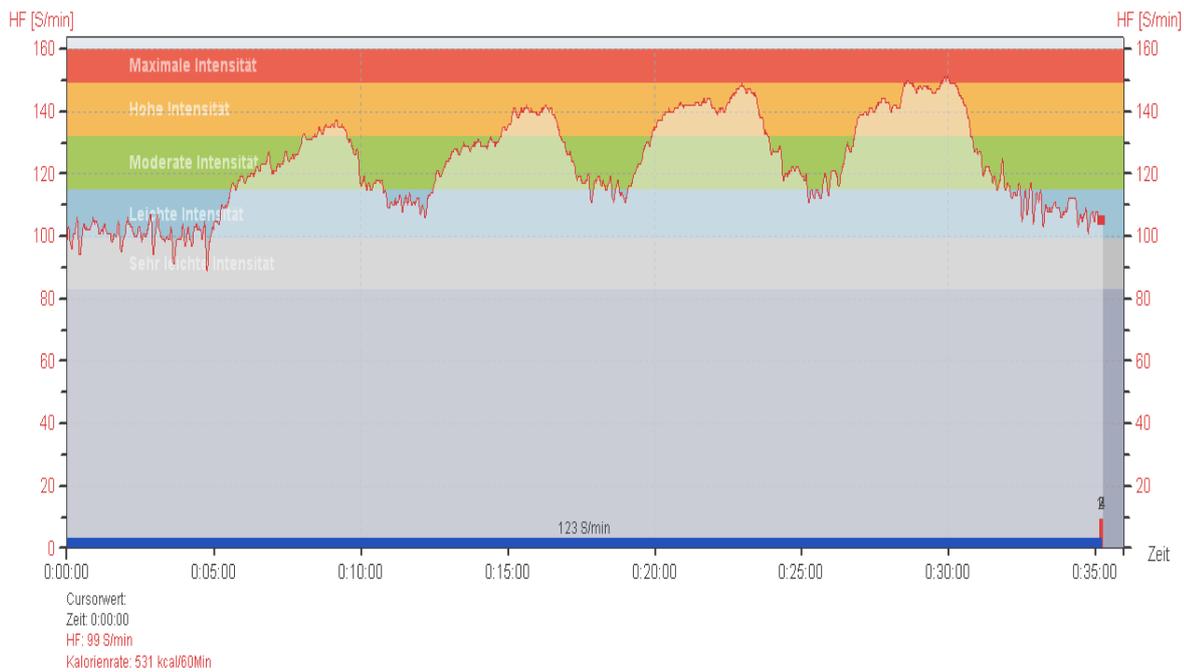


Abbildung 5: Typischer Herzfrequenzverlauf während einer Trainingseinheit

Das körperliche Training wurde während des Interventionszeitraumes innerhalb von zwei Stunden vor Beginn einer jeden Nachtschicht durchgeführt.

Das Training wurde nur durchgeführt, wenn sich die Probanden gesund fühlten und keinerlei akute Krankheitszeichen aufwiesen. Bei Unsicherheit bezüglich der Trainingstauglichkeit konnte jederzeit – auch an den Wochenenden – ein Arzt des Clinical Trial Centers North, Hamburg, hinzugezogen werden.

4.12 Messung des Schlafes und des subjektiven Befindens anhand verschiedener Fragebögen

4.12.1 Der Pittsburgh Sleep Quality Index

Der Pittsburgh Sleep Quality Index, kurz PSQI, ist ein Ende der 80er Jahre von Daniel J. Buysse entwickelter Fragebogen, der über einen Zeitraum von einem Monat retrospektiv Auskunft über die Schlafqualität und Störungen des nächtlichen Schlafes gibt (Buysse et al., 1989). Die interindividuelle Schlafqualität ist medizinisch von großem Interesse, da viele Menschen über Beschwerden bezüglich der Schlafqualität klagen, wie beispielsweise über Ein- und/oder Durchschlafstörungen. Einschränkungen, die hieraus resultieren, sind unter anderem eine geringere Leistungsfähigkeit am Tage. Viele Patienten klagen hierbei über starke Müdigkeit, Erschöpfung, geringe Motivation und Antrieb und über kognitive Symptomen, wie eine geringe Konzentration und Aufmerksamkeit, sowie eine geringe Gedächtnisleistung (Mollayeva et al., 2016). Weiterhin kann eine schlechte Qualität des nächtlichen Schlafes ein Hinweis auf eine

Schlafstörung oder weitere medizinische Probleme sein und somit ggf. zur Diagnose von anderen Erkrankungen beitragen.

Obwohl „Schlafqualität“ ein akzeptierter und angenommener Begriff in der Medizin ist, ist er dennoch schwer zu messen und objektiv zu quantifizieren. „Schlafqualität“ beinhaltet neben quantitativen Aspekten, wie beispielsweise Schlafdauer, Einschlafzeit oder die Anzahl nächtlichen Erwachens, auch mehr subjektive Bereiche, wie die Tiefe oder den Erholungswert des Schlafes. Die Gewichtung der verschiedenen Komponenten variiert zudem von Mensch zu Mensch (Buysse et al., 1989).

Gerade weil die quantitative Erfassung und Definition einer „guten Schlafqualität“ so schwierig ist, ist es wichtig, ein klinisches Messinstrument zur Verfügung zu haben, um die Schlafqualität einer Person messen zu können.

Der PSQI wurde unter verschiedenen Zielsetzungen entwickelt:

- 1) Er bietet eine reliable, valide und standardisierte Messung der Schlafqualität.
- 2) Mit seiner Hilfe kann zwischen „guten“ und „schlechten“ Schläfern unterschieden werden.
- 3) Er bietet einen einfach anzuwendenden Index, der von jedem Menschen angewendet werden kann und der von jedem Arzt oder Wissenschaftler interpretiert werden kann.
- 4) Er ermöglicht eine kurze, klinisch sehr nützliche Einschätzung verschiedener Schlafstörungen (Smith and Wegener, 2003).

Der Fragebogen basiert auf einer individuellen Selbstauskunft und bedient ein vielfältiges Feld verschiedener Themenbereiche, die als „Komponente“ betitelt werden, wie beispielweise das gewöhnliche Schlaf-Wach-Muster, die Schlafdauer und –latenz, die Häufigkeit und Schwere verschiedener, schlafbezogener Beschwerden und die Auswirkungen von defizitärem nächtlichen Schlaf auf die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden am Tag.

Der PSQI besteht aus 19 verschiedenen Einheiten, die in die Auswertung eingehen. Diese sind von drei Quellen abgeleitet worden: zum ersten von der klinischen Erfahrung mit Patienten, die unter Schlafstörungen leiden, zweitens basierend auf einer eingehenden Literaturrecherche zu bereits in der Klinik verwendeten Fragebögen und drittens aus den Erfahrungen, die während der achtzehnmonatigen Studienphase des IPAQs gewonnen werden konnten (Buysse et al., 1989). Fünf zusätzliche Fragen sind an die Lebenspartner gerichtet und werden punktemäßig nicht bewertet, können aber aufschlussreiche Informationen in einer Diagnose- oder Therapiefindung liefern.

In der achtzehnmonatigen Studienphase konnte die Arbeitsgruppe um Buysse *et al.* zeigen, dass die Personen, die den PSQI ausgefüllt haben, ihn als einfach zu nutzen beschrieben und dass die sieben Hauptkomponenten, wie auch die 19 einzelnen Fragen, intern konsistent waren. Weiterhin kam als Ergebnis aus der Validationsstudie heraus, dass sowohl der Globalscore als auch die Antworten der einzelnen Komponenten konstant waren, wenn die Fragebögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgefüllt wurden. Die Validität wurde zudem unterstützt von der Tatsache, dass mit dem PSQI Patienten von gesunden Personen unterschieden werden können (Buysse et al., 1989).

Auch eine umfangreiche Review-Arbeit aus dem Jahr 2016 von Mollayeva *et al.* kommt zu dem Ergebnis, dass der PSQI derzeit das einzige, standardisierte klinische Instrument ist, um einen großen Bereich an Indikatoren zu erfassen, die relevant sind in der Einschätzung der Schlafqualität. Sie fanden in ihrer

Analyse von 37 wissenschaftlichen Studien eine positive Evidenz von Reliabilität und Validität (Mollayeva et al., 2016).

Die Bearbeitungszeit des PSQI nimmt etwa fünf bis zehn Minuten in Anspruch. Die Antworten der Bereiche eins bis vier des Fragebogens können frei eingetragen werden und beziehen sich auf die übliche individuelle Zeit des ins Bett Gehens und des Aufstehens, die normale Schlafdauer und die Dauer des Einschlafens. Bei den Einheiten 5-18 gibt es vier verschiedene Antwortmöglichkeiten: „nicht während des letzten Monats (0 Punkte)“, „weniger als einmal in der Woche (1 Punkt)“, „einmal oder zweimal in der Woche (2 Punkte)“ und „dreimal oder häufiger in der Woche (3 Punkte)“. Bereich 19 ermöglicht ebenfalls vier Antwortmöglichkeiten: „sehr gut (0 Punkte)“, „ziemlich gut (1 Punkt)“, „ziemlich schlecht (2 Punkte)“ und „sehr schlecht (3 Punkte)“. Die einzelnen Komponenten erreichen jeweils null bis drei Punkte, so dass der Gesamtscore 0-21 Punkte betragen kann.

Bei der Auswertung geben höhere Gesamtscores eine schlechtere Schlafqualität an. Ein empirisch abgeleiteter Grenzwert von >5 unterscheidet gute von schlechten Schläfern. Ein Gesamt-Score von >5 indiziert, dass eine Person über deutliche Schwierigkeiten in mindestens zwei Bereichen oder über moderate Beschwerden in mehr als drei Bereichen berichtet (Buysse et al., 1989, Smith and Wegener, 2003). Ein wesentlicher Vorteil des PSQI ist, dass es keiner aufwändigen Einweisung bedarf und sich der Zeitaufwand für das Ausfüllen des Fragebogens auf lediglich fünf bis zehn Minuten und für die Bewertung auf weitere fünf Minuten beläuft und somit ein Messinstrument ist, was in der täglichen Klinik beispielsweise gut im Wartezimmer vor einer ärztlichen Konsultation ausgefüllt werden kann.

4.12.2 Der FINDRISK

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten Zivilisationskrankheiten. Die Krankheit zeichnet sich durch eine längere prädiabetische Phase aus, in der die Erkrankung häufig undiagnostiziert bleibt und wertvolle Zeit verloren geht, um die Krankheit zu stoppen oder zumindest in ihrem Verlauf zu bremsen. In dieser prädiabetischen Phase kommt es unter anderem zu einer zunehmenden Insulinresistenz, erhöhten Nüchtern-Glukosewerten und einer Dysfunktion der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse (Kahn, 2003). Es ist evidenzbasiert nachgewiesen, dass durch eine Änderung des Lebensstils eine wirksame Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 möglich ist. Durch Änderung der Essgewohnheiten und des Bewegungsverhaltens konnten neben einer Verbesserung des Zuckerstoffwechsels auch verschiedene Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen positiv verändert werden (Saaristo et al., 2005). Dies verdeutlicht, wie wichtig eine frühe Diagnose der ersten Anzeichen eines Diabetes mellitus Typ 2 ist, damit wertvolle Zeit im Kampf gegen den Diabetes nicht verloren geht. Üblicherweise wurde zur Identifikation von Personen mit einem asymptomatischen Diabetes mellitus Typ 2 eine Messung der Glukosekonzentration im Blut während eines oralen Glukose-Toleranztests empfohlen (Saaristo et al., 2005). So zuverlässig diese Screening-Methode auch ist, so hat sie doch den Nachteil, dass sie invasiv und zudem recht kostspielig und zeitintensiv ist.

Um große Populationen einem Screening zu unterziehen, ist der Findrisc-Fragebogen entwickelt worden. Es ist die Abkürzung für **F**innish **D**iabetes **R**isc **S**core. Die in dieser Studie verwendete Version, der FINDRISK, ist die eingedeutschte Fassung des Finnischen Fragebogens. Der Ursprungsversion

des FINDRISK ist am Public Health Institut in Helsinki entwickelt worden. Er basiert auf den Daten einer prospektiven Zehn-Jahres-Studie, in der die Inzidenz eines Diabetes mellitus 2 in einer populationsbasierten Kohorte untersucht wurde. Er wurde entwickelt, um Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko identifizieren zu können. Ziel war es, einen einfach durchzuführenden Fragebogen zur Berechnung des individuellen Risikos zu entwerfen, mit Variablen, die ohne klinische Messungen oder Blutanalysen erhoben werden können. Mit dem FINDRISK ist es möglich, einerseits eine sehr frühe Primärprävention durchzuführen und so Menschen zu identifizieren, die zwar noch einen normalen Nüchtern-Glukosewert haben, aber ein hohes Risiko, in den folgenden zehn Jahren an einem Diabetes zu erkranken. Diesen Personen würden dann dringend Änderungen im Lebensstil mit einer gesunden Ernährungsweise und körperliche Bewegung empfohlen, da es sich gezeigt hat, dass durch die Interventionen ein Fortschreiten eines Diabetes verhindert werden kann. Andererseits kann durch einen sehr hohen Gesamtscore eine weitere medizinische Untersuchung angestoßen werden, die dann, bei einem bereits vorliegenden, unentdeckten Diabetes, zu einer adäquaten pharmakologischen Therapie führt (Lindstrom and Tuomilehto, 2003).

Die deutsche Version wurde 2006 von dem Dresdener Arzt Dr. Peter Schwarz an deutsche Verhältnisse angepasst und evaluiert. Er basiert auf einer individuellen Selbstauskunft und besteht aus acht Fragen, die das Risiko aufzeigen, im Laufe der nächsten zehn Jahre an Diabetes zu erkranken. Abgefragt werden unter anderem das Alter, der BMI, der Taillenumfang, die familiäre Vorbelastung bezüglich Diabetes mellitus sowie Lebensgewohnheiten in Bezug auf Ernährung und Bewegung. Die Antworten auf die verwendeten Fragen sagten in der einst durchgeführten finnischen Studie die Diabetes-Inzidenz am besten voraus, so dass man sich für diese Version des FINDRISK entschied (Saaristo et al., 2005). Je nach Art der Antwort werden null bis fünf Punkte zum Gesamtscore dazu addiert, der zwischen 0 und 26 liegen kann.

Für die Bewertung wird das Ergebnis in fünf Kategorien eingeteilt. Personen, die einen Gesamtscore von unter sieben Punkten erreichen, haben laut Auswertungsübersicht ein Risiko von 1%, in den nächsten zehn Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken. Ihnen wird keine spezielle Präventionsmaßnahme empfohlen, außer auf eine gesunde Ernährung und ausreichend Bewegung zu achten. Liegt das Ergebnis zwischen sieben und elf Punkten, so liegt das individuelle Diabetes-Risiko für die nächsten zehn Jahre bei 4 % und es werden genauere Empfehlungen bezüglich Gewichtsreduktion, Ernährung und Bewegung gegeben. Werden 12 bis 14 Punkte erreicht, so liegt das Risiko, in den nächsten zehn Jahren an Diabetes zu erkranken, bereits bei 17 %. Die Empfehlungen für eine Lebensstilintervention werden nun dringend angeraten und es wird empfohlen, bei Bedarf professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen. In die vierte Kategorie fallen alle Personen, die einen Gesamtscore von 15 bis 20 Punkten erreichen. Das individuelle Risiko liegt nun bei 33 %, was bedeutet, dass jeder Dritte mit diesem Ergebnis im Laufe von zehn Jahren an Diabetes mellitus erkrankt. Hier wird professionelle Hilfe angeraten und ebenso die Durchführung eines Blutzuckertests sowie der Besuch bei dem Hausarzt empfohlen, um das individuelle Risiko genauer einschätzen zu können. Liegt das Gesamtergebnis bei über 20 Punkten, so besteht akuter Handlungsbedarf, da bereits 35% der Personen mit einem Gesamtscore von über 20 Punkten bereits an einem Diabetes mellitus erkrankt sind. Ein umgehender Arztbesuch wird umgehend angeraten.

Insgesamt zeigt sich bei der Auswertung also, dass ein erhöhter Gesamtscore des Fragebogens auch eine entsprechend erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes ergibt.

Der FINDRISK wurde in verschiedenen Validierungsstudien untersucht und geprüft. Saaristo *et al.* veröffentlichten 2005 eine solche Validierungsstudie, an der 4.622 Personen im Alter von 45-74 Jahren teilnahmen. Von den Studienteilnehmern unterzogen sich 3.092 einem OGTT, so dass für diesen Teil der Kohorte Daten über den Glukosestoffwechsel sowie die Ergebnisse des FINDRISK vorlagen und auf Korrelation untersucht wurden. Die Teilnehmer wurden zudem zu ihrer bisherigen Krankengeschichte, ihren sozio-ökonomischen Hintergrund sowie zu ihren Lebensgewohnheiten befragt. Bei 11,6 % der Männer und 6,4 % der Frauen lag ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, während bei 50,6 % der Männer und 33,3 % der Frauen eine gestörte Glukosetoleranz zu finden war. In der Auswertung der Studienergebnisse zeigte sich, dass es einen markanten Anstieg der Prävalenz eines Diabetes und einer gestörten Glukosetoleranz mit zunehmendem Risikoscore gab. Der hier als optimal ermittelte Grenzwert lag bei 11 Punkten im Gesamtergebnis. Mit diesem Grenzwert konnten mit dem FINDRISK 66 % bei den Männern bzw. 70 % bei den Frauen mit einem vormals undiagnostizierten Typ 2 Diabetes identifiziert werden. Der Gesamtscore zeigte sich auch eng assoziiert mit dem Auftreten einer gestörten Glukosetoleranz und dem Metabolischen Syndrom. Außer das Gesamtcholesterin hatten zudem alle Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine direkte Assoziation mit dem Ergebnis des FINDRISK. Die Studie von Saaristo *et al.* zeigte, dass es anhand des FINDRISK möglich ist, mit ausreichender Genauigkeit die Personen zu identifizieren, die einen unentdeckten Diabetes und eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen. Zudem zeigte sich, dass die Ergebnisse des FINDRISK eng mit verschiedenen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert waren. Dem FINDRISK konnte also eine weitere Funktion neben den Screening-Eigenschaften für die Identifizierung von Menschen mit einem hohen Diabetes-Risiko zugeschrieben werden, nämlich die, bereits erkrankte Personen zu erkennen und ihnen somit die Möglichkeit zu geben, eine optimale Therapie zu beginnen (Saaristo *et al.*, 2005).

Ursprünglich war der FINDRISK entwickelt worden, um das Zehn-Jahres-Risiko zu ermitteln, an einem Diabetes mellitus 2 zu erkranken. In einer weiteren, im Jahre 2011 veröffentlichten Studie von Makrilakis *et al.*, konnte gezeigt werden, dass bei einer griechischen Population die Prävalenz eines unbekanntem Diabetes bei denjenigen, die mindestens einen Gesamtscore von 15 im FINDRISK aufwiesen, bei 19,3% lag und die Prävalenz von einem gestörten Glukosestoffwechsel, unabhängig welcher Art, bei 51,1 % lag (Makrilakis *et al.*, 2011). Auch in dieser wissenschaftlichen Untersuchung konnten also anhand des FINDRISK diejenigen Personen identifiziert werden, die bereits unentdeckt an Diabetes oder einer gestörten Glukosetoleranz erkrankt waren. Die Wissenschaftler schreiben, dass der optimale Grenzwert, um einen unerkannten Diabetes mellitus zu entdecken, bei ≥ 15 liegt. Die Sensitivität lag bei 81,1% und die Spezifität bei 59,8 %. Auch der beste Grenzwert, um eine Störung im Glukosestoffwechsel aufzudecken, wurde als ≥ 15 festgestellt, da hier die Sensitivität bei 67,7 % und die Spezifität bei 67,2 % lagen. Der gleiche Grenzwert zeigte sich für die Diagnose des Metabolischen Syndroms (mit einer Sensitivität von 67,3 % und einer Spezifität von 70,6 %).

4.12.3 Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Die immer größer werdende globale körperliche Inaktivität und die hieraus resultierenden gesundheitlichen Risiken haben die Notwendigkeit entstehen lassen, ein Messinstrument zu entwickeln, das auch international in Beobachtungs- und Interventionsstudien zum Einsatz kommen kann und Vergleiche zwischen verschiedenen Ländern und Kulturen zulässt (Craig et al., 2003). Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) ist ein Ende der 90er Jahre entwickelter Fragebogen, den es in einer kurzen und einer langen Version gibt. Während die kurze Fassung in regionalen und nationalen Beobachtungssystemen zum Einsatz kommt, wird die lange Version vermehrt in wissenschaftlichen Studien zu Evaluationszwecken verwendet.

Der IPAQ richtet sich an Jugendliche und Erwachsene mit einem Alter von 15 – 69 Jahren und erlaubt eine Selbsteinschätzung bezüglich eines angemessenen Bewegungsverhaltens und der im Sitzen verbrachten Zeit. Erfragt wird jeweils die Zeit, die in den letzten sieben Tagen mit körperlicher Aktivität verbracht wurde. Die lange Version ermöglicht zudem im Vergleich zu der kurzen Fassung auch eine Zuordnung der gesamten täglichen physischen Aktivität zu den Bereichen Erwerbsarbeit, Transport, Haushalt/Familie und Freizeit/Sport.

Der Fragebogen wurde in zwölf verschiedenen Ländern bzw. 14 verschiedenen Orten validiert und auf Reliabilität untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der IPAQ vergleichbare Messeigenschaften im Vergleich zu anderen Fragebögen aufweist, die auf Selbstauskunft beruhen. Die Anwendung des IPAQ bringt reproduzierbare Ergebnisse hervor und verfügt über zielführende Messeigenschaften. Eine Stärke des IPAQ ist, dass er sowohl in industrialisierten Ländern sowie in Entwicklungsländern getestet wurde und in beiden Fällen eine gute Reliabilität und Validität zeigte (Craig et al., 2003).

Die IPAQ- Langversion, die in dieser Studie verwendet wurde, besteht aus insgesamt 27 Fragen, die den unterschiedlichen Bereichen Erwerbsarbeit, Transport, Haushalt/Familie und Freizeit/Sport sowie sitzenden Tätigkeiten an Wochentagen und Wochenendtagen zugeordnet sind. Es wird die Zeit unterschieden, die im Gehen verbracht wird sowie Aktivitäten, die eine moderate sowie intensive Intensität beinhalten. Die Frequenz (in Tagen pro Woche) sowie die Dauer (in Stunden und Minuten) werden erfasst und für jede einzelne Kategorie erfragt.

Eine Möglichkeit der Auswertung des IPAQ besteht darin, die Dauer der verschiedenen intensiven körperlichen Aktivitäten zu summieren. So bekäme man ein Ergebnis für das Gehen, für moderate und für intensive körperliche Aktivität. Eine Unterteilung in die verschiedenen Kategorien Erwerbsarbeit, Transport, Haushalt/Familie und Freizeit/Sport würde dann fehlen bzw. würde bei detaillierterer Betrachtung das Auswertungsergebnis sehr unübersichtlich machen.

Eine weitere Art der Auswertung ist die Umrechnung der Dauer und Frequenz der körperlichen Aktivität in METs, wie sie in der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie erfolgte. MET ist die Abkürzung des englischen Begriffs „metabolic equivalent of task“. Im Deutschen wird der Ausdruck „Metabolisches Äquivalent“ verwendet. Er beschreibt den Stoffwechselumsatz eines Menschen bezogen auf den Grundumsatz und auf das Körpergewicht. Ainsworth *et al.* definierten ein MET folgendermaßen: ein MET entspricht dem Energieverbrauch für ruhiges Sitzen, was für einen durchschnittlichen Erwachsenen einem Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht und Minute oder 1 kcal/kg/h

entspricht (Ainsworth et al., 1993). Sich auf das Kompendium von Ainsworth *et al.* beziehend, wurde ein durchschnittlicher MET-Score für die verschiedenen Tätigkeiten entwickelt. Aktivitäten werden als ein Vielfaches des Ruheumsatz-MET-Levels angegeben und variieren von 0,9 für das Schlafen und 18 METs für Laufen bei einer Geschwindigkeit von 10,9 Meilen pro Stunde. (Ainsworth et al., 2000). Um die Auswertung des IPAQ-Fragebogens zu vereinfachen, wurden beispielsweise alle gehenden Tätigkeiten zusammengefasst und ein durchschnittlicher MET-Score für das Gehen berechnet.

Das gleiche Verfahren wurde für moderate und intensive Aktivitäten durchgeführt. Die so resultierenden Ergebnisse sind: Gehen = 3,3 METs, moderate körperliche Aktivität = 4,0 METs und intensive physische Tätigkeiten werden mit 8,0 METs dargestellt

Eine MET-Minute wird mittels Multiplikation des MET-Scores für die jeweilige Intensität der Aktivität und der Dauer in Minuten berechnet:

MET-Minuten/Woche für Gehen = 3,3 * Gehminuten * Tage/Woche

MET-Minuten/Woche für moderate Tätigkeiten = 4,0 * Minuten moderater Tätigkeit * Tage/Woche

MET-Minuten/Woche für intensive Tätigkeiten = 8,0 * Minuten intensiver Tätigkeit * Tage/Woche

Die Gesamtsumme an MET-Minuten/Woche ergibt den Wert in MET-Minuten für die gesamte körperliche Aktivität der vergangenen sieben Tage. In der hier vorliegenden Arbeit beziehen sich die Ergebnisse allerdings lediglich auf die körperliche Aktivität, die mittels des IPAQs erfragt wurde und nicht auf dem Gesamtumsatz eines Probanden. Da es keine wissenschaftlich evaluierten und validierten Grenzwerte bezüglich der MET-Minuten pro Woche gibt, empfiehlt das wissenschaftliche IPAQ-Komitee, dass die Daten als Medianwerte angegeben werden und vergleichend zwischen verschiedener Populationen oder vergleichend in wissenschaftlichen Studien zum Einsatz kommen (IPAQ International Physical Activity Questionnaire unter: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>; abgerufen am 02.08.2017).

4.13 Statistische Auswertung

Bei der geringen Stichprobengröße von jeweils zwölf Personen darf inhaltlich nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden, so dass alle Signifikanzprüfungen non-parametrisch durchgeführt wurden. Es gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Um der kumulierten Irrtumswahrscheinlichkeit bei Mehrfachtestungen für abhängige Stichproben (Visite 1, Visite 2 und Visite 3) gerecht zu werden, wurde das Signifikanzniveau für die Längsschnittprüfungen hingegen auf $p < 0,01$ festgelegt.

Für die gesamten statistischen Berechnungen wurde das Softwareprogramm GraphPad Prism 6 verwendet.

Für die Prüfung, ob sich die Werte und Ergebnisse der Teilnehmer der Interventions- und Kontrollgruppe vor Beginn der Studie signifikant voneinander unterscheiden haben, wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Für alle Vergleiche zwischen den Messzeitpunkten Visite 1, Visite 2 und Visite 3 wurde der zweiseitige Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Alle Ergebnisse werden, soweit nicht anders beschrieben, als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

5 Ergebnisse

5.1 Auswertung des Glukosestoffwechsels

Das primäre Ziel dieser Studie war, durch die zeitlich definierte Bewegungsintervention einen positiven Effekt auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern auszulösen.

Basierend auf einer Studie von der Arbeitsgruppe von Pietroiusti *et al.* (Pietroiusti et al., 2010), die als Ergebnis ein fünffach erhöhtes Risiko fand, als Nachtschichtarbeiter an Diabetes mellitus zu erkranken, erhoffte das Studienteam, eine Lebensstil-Intervention zu finden, die dieses Risiko minimiert.

Um zu einer Beurteilung dieser Fragestellung zu kommen, werden die Ergebnisse folgender Parameter dargestellt:

- Die Glukosewerte im OGTT
- Die Insulinwerte während des OGTT
- Der HbA1c-Wert
- Der HOMA Index
- Der QUICKI Index
- Der Stumvoll ISI-Index

Im Folgenden werden die erste, zweite und dritte Visite mit V1, V2 und V3 bezeichnet.

5.1.1 Die Glukosewerte während des OGTTs

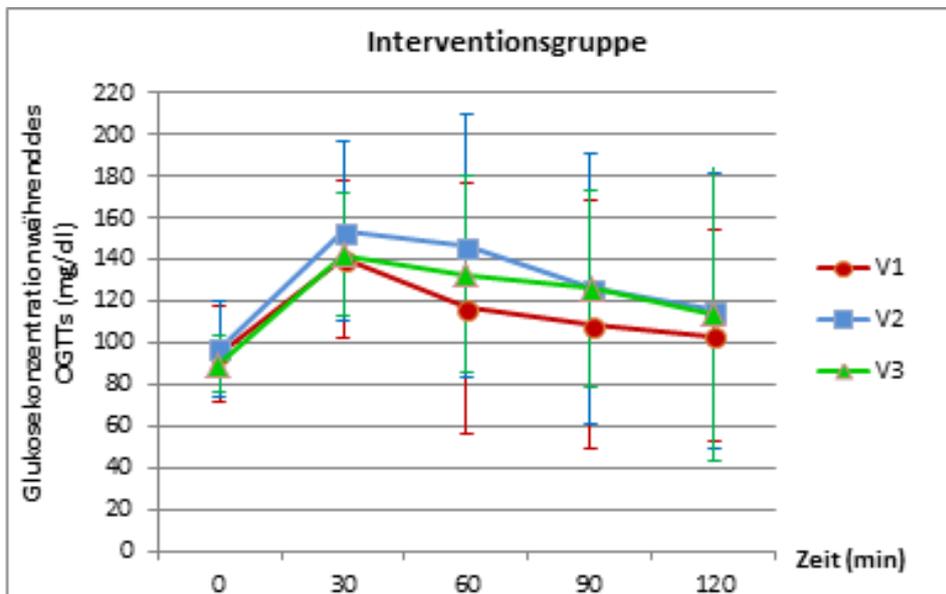


Abbildung 6: Glukosekonzentrationen während des oralen Glukose-Toleranztests in der Trainingsgruppe

Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, kam es in der Interventionsgruppe in Visite 2 zu einem leichten Anstieg der Glukosewerte während des Glukose-Toleranztests. Diese Entwicklung zeigte einen leichten Rückgang in Visite 3. Die Veränderungen zwischen Visite 1 und Visite 2 und Visite 2 und Visite 3 waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,625$ und $p = 0,313$).

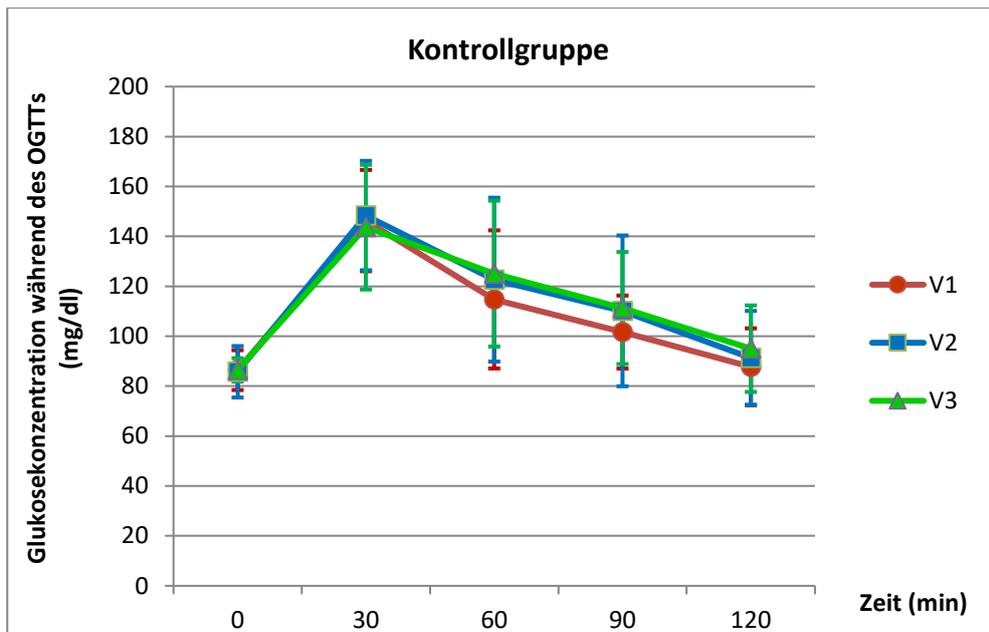


Abbildung 7: Glukosekonzentrationen während des oralen Glukose-Toleranztests in der Kontrollgruppe

Auch die Ergebnisse in der Kontrollgruppe wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Visite 1 und 2 und zwischen Visite 2 und 3 auf ($p = 0,813$ und $p = >0,999$).

5.1.2 Die Insulinwerte während des OGTTs

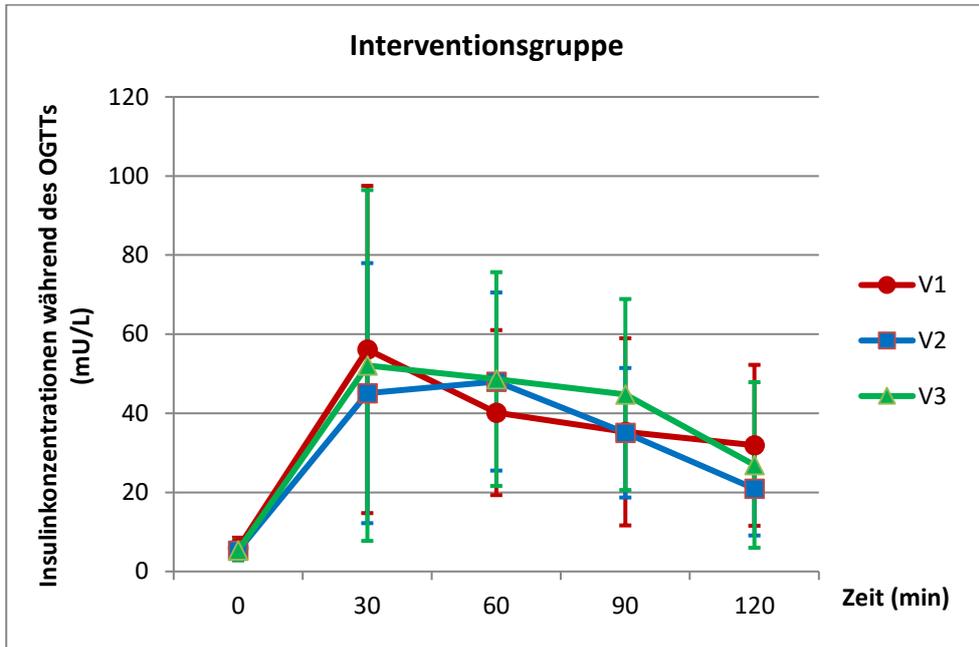


Abbildung 8: Insulinkonzentrationen während des oralen Glukose-Toleranztests in der Interventionsgruppe

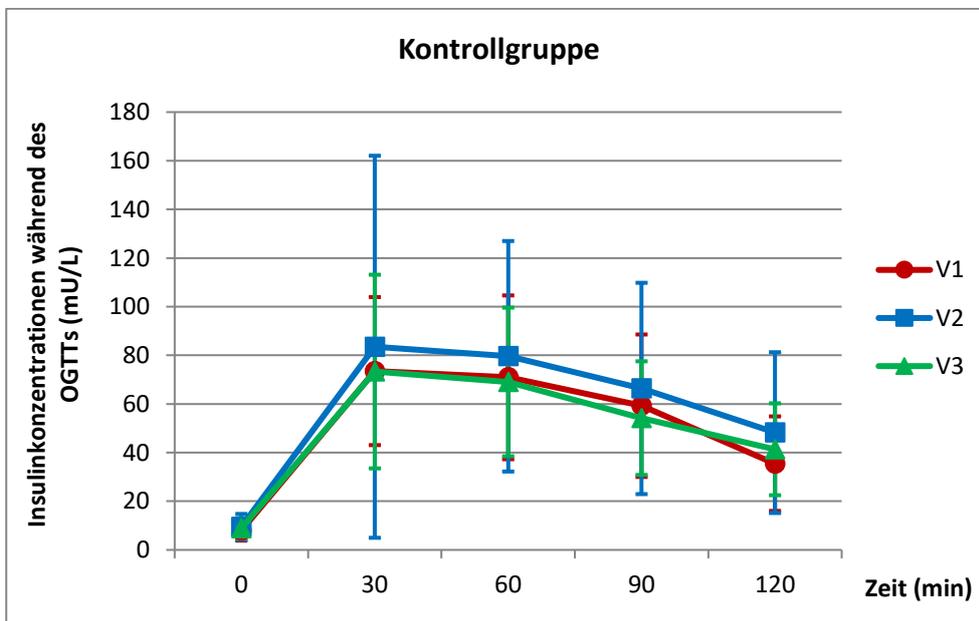


Abbildung 9: Insulinkonzentrationen während des oralen Glukose-Toleranztests in der Kontrollgruppe

In der Trainingsgruppe kam es, wie in Abb. 8 zu sehen ist, zu keinen signifikanten Veränderungen in der Insulinkonzentration zwischen Visite 1 und 2 und zwischen Visite 2 und 3 ($p = 0,063$ und $p = 0,313$).

In der Kontrollgruppe kam es in Visite 2 zu etwas höheren Werten als in Visite 1 (s. Abb. 9). Dieser leichte Trend war rückläufig in Visite 3. Die Unterschiede zwischen Visite 1 und 2 und Visite 2 und 3 waren jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,063$ und $p = 0,188$).

5.1.3 Der HbA1c-Wert

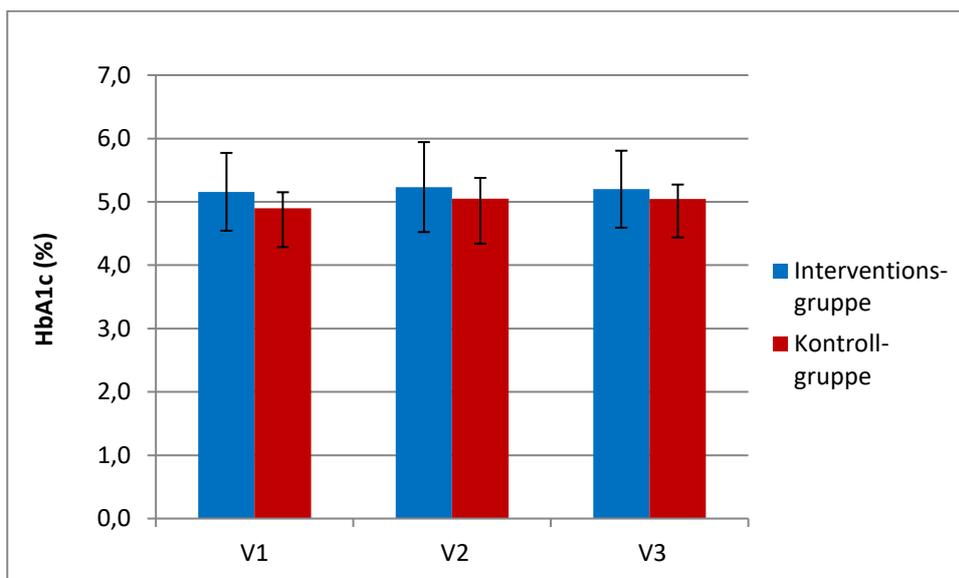


Abbildung 10: HbA1c-Werte in der Interventions- und Kontrollgruppe

Der HbA1c-Wert lag in der Interventionsgruppe, wie in Abbildung 10 zu sehen ist, in Visite 1 minimal höher als in der Kontrollgruppe ($5,2 \pm 0,6$ % in der Trainingsgruppe versus $4,9 \pm 0,2$ % in der Kontrollgruppe). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,364$).

Der Unterschied zwischen Visite 1 und 2 und Visite 2 und 3 war in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

In der Bewegungsgruppe lag der Wert bei allen drei Visiten bei 5,2 % (Standardabweichung 0,6 %, 0,7 % und 0,6 % in Visite 1, Visite 2 und Visite 3), während er in der Kontrollgruppe bei Visite 1 bei $4,9 \pm 0,2$ % lag, dann auf $5,1 \pm 0,3$ % in Visite 2 stieg und in Visite 3 bei $5,0 \pm 0,2$ % lag.

Die statistische Berechnung ergab in der Interventionsgruppe folgende Ergebnisse: V1 versus V2 $p = 0,137$ und V2 versus V3 $p = 0,969$.

Für die Kontrollgruppe wurden folgende Werte berechnet: V1 versus V2 $p = 0,056$ und für V2 versus V3 $p = 0,928$.

5.1.4 Der HOMA-Index

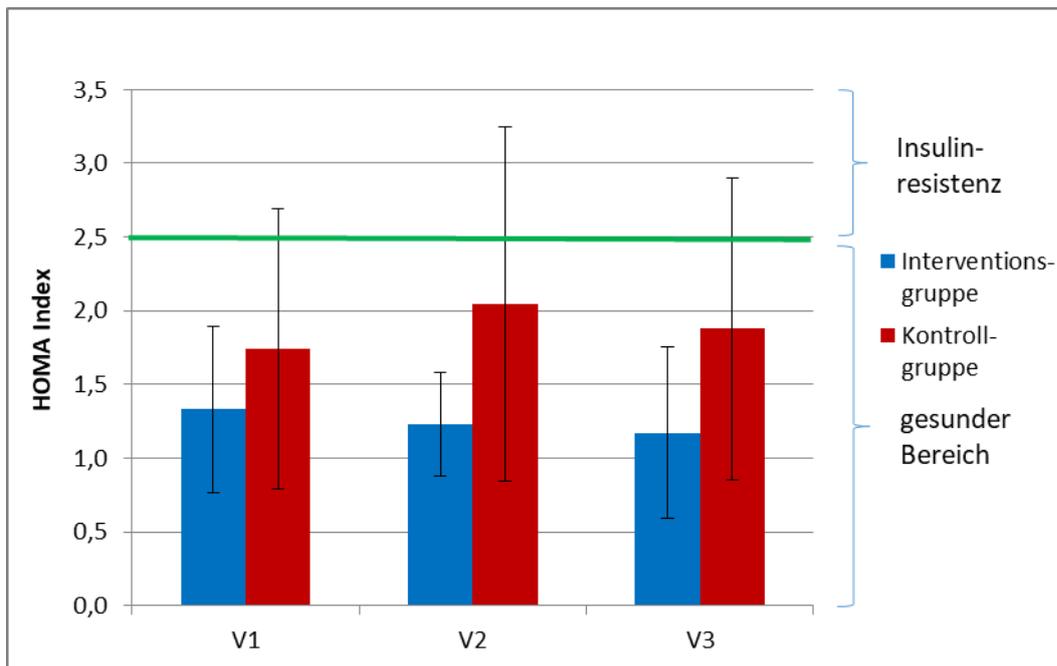


Abbildung 11: HOMA-Index in der Interventions- und Kontrollgruppe

Wie in Abbildung 11 zu erkennen ist, wiesen die Interventions- und die Kontrollgruppe zu Beginn der Studie unterschiedliche HOMA-Index-Werte auf. Der Wert in Visite 1 lag in der Trainingsgruppe bei $1,33 \pm 0,57$, während er in der Kontrollgruppe bei $1,74 \pm 0,95$ lag. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,385$).

In der Interventionsgruppe sank der Wert in V2 im Vergleich zu V1 geringfügig auf $1,23 \pm 0,35$. In Visite 3 lag der Wert bei $1,17 \pm 0,58$. Der Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 2 sowie zwischen Visite 2 und Visite 3 war nicht signifikant (V1 versus V2 $p = 0,692$ und V2 versus V3 $p = 0,4$).

In der Kontrollgruppe erhöhte sich der HOMA-Index in Visite 2 im Vergleich zu Visite 1 und stieg auf $2,05 \pm 1,2$. In Visite 3 lag der Wert bei $1,88 \pm 1,02$. Beide Unterschiede waren ebenfalls nicht signifikant (V1 versus V2 $p = 0,339$ und V2 versus V3 $p = 0,945$).

5.1.5 Der QUICKI-Index

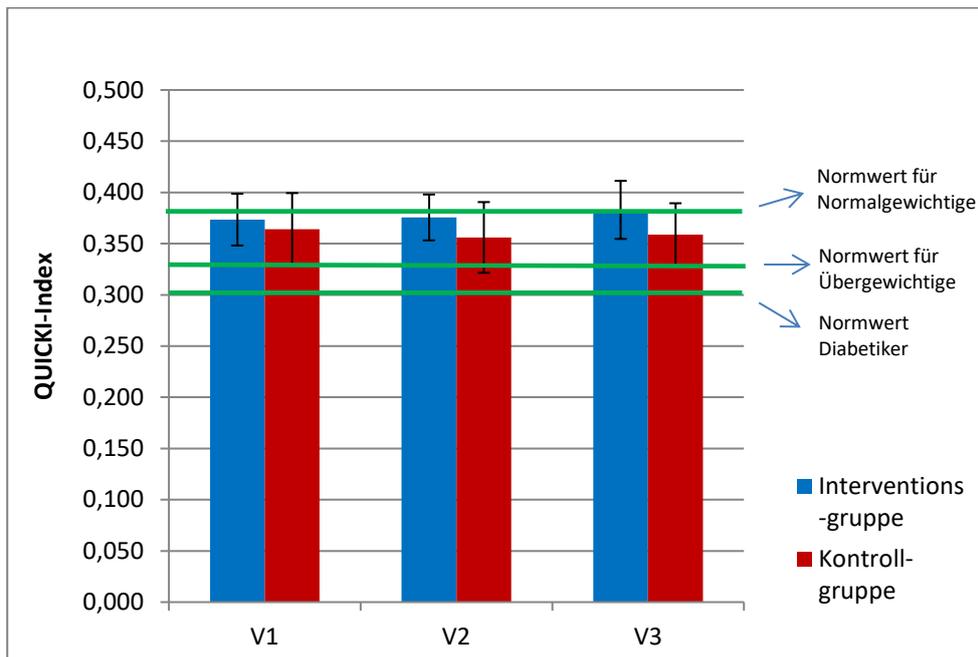


Abbildung 12: QUICKI-Index in der Interventions- und Kontrollgruppe

In der Trainingsgruppe lag der QUICKI-Index zu Beginn der Intervention bei $0,373 \pm 0,03$, während er in der Kontrollgruppe bei $0,364 \pm 0,04$ lag. In der Bewegungsgruppe lag der Index in Visite 2 bei $0,376 \pm 0,02$ und in Visite 3 bei $0,383 \pm 0,03$. Die entsprechenden Indexe in der Kontrollgruppe waren $0,356 \pm 0,03$ und $0,359 \pm 0,03$.

Weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe waren die Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Visite signifikant unterschiedlich (Interventionsgruppe $p = 0,848$ und Kontrollgruppe $p = 0,248$). Ebenso verhielt es sich zwischen Visite 2 und Visite 3 (Interventionsgruppe $p = 0,111$ und Kontrollgruppe $p = 0,250$).

5.1.6 Der Stumvoll ISI-Index

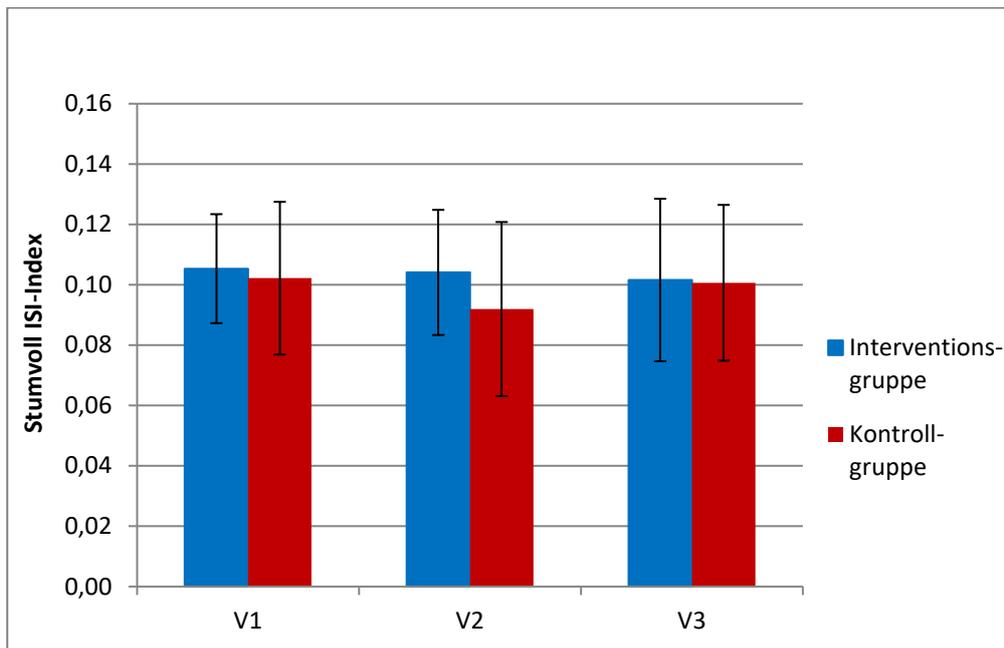


Abbildung 13: Stumvoll ISI-Index in der Interventions- und Kontrollgruppe

Im Vergleich zwischen Visite 1, 2 und 3 blieben die Werte des Stumvoll ISI-Index in der Interventionsgruppe nahezu unverändert. In Visite 1 lag der Index bei $0,11 \pm 0,02$, sank dann auf $0,10 \pm 0,02$ in Visite 2 und stagnierte in Visite 3 ($0,10 \pm 0,03$). Zwischen Visite 1 und Visite 2 sowie zwischen Visite 2 und Visite 3 kam es zu keinen signifikanten Veränderungen (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,531$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,188$).

In der Kontrollgruppe sank der Indexwert in Visite 2 im Vergleich zu Visite 1 (von $0,10 \pm 0,03$ auf $0,09 \pm 0,03$). Aber auch hier kam es zu keinen signifikanten Veränderungen ($p = 0,133$). In Visite 3 erreichte der Indexwert wieder den Ausgangswert von $0,10 \pm 0,03$. Bezüglich der statistischen Auswertung gilt für Visite 2 und Visite 3 ebenfalls, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt ($p = 0,844$).

Parameter des Glukosestoffwechsels	Ergebnisse der Interventionsgruppe
Glucose (OGTT)	Keine signifikanten Veränderungen
Insulin (OGTT)	Keine signifikanten Veränderungen
HbA1c	Keine signifikanten Veränderungen
HOMA-Index	Keine signifikanten Veränderungen
QUICKI-Index	Keine signifikanten Veränderungen
Stumvoll ISI-Index	Keine signifikanten Veränderungen

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse des Glukosestoffwechsels in der Interventionsgruppe

Aus den Untersuchungen der oben genannten Parameter des Glukosestoffwechsels resultiert folgendes Ergebnis:

In der Interventionsgruppe kam es zu keinen signifikanten Veränderungen bezüglich des Glukosestoffwechsels.

5.2 Auswertung der Melatonin- und Kortisolwerte

5.2.1 Die maximale Melatoninkonzentration

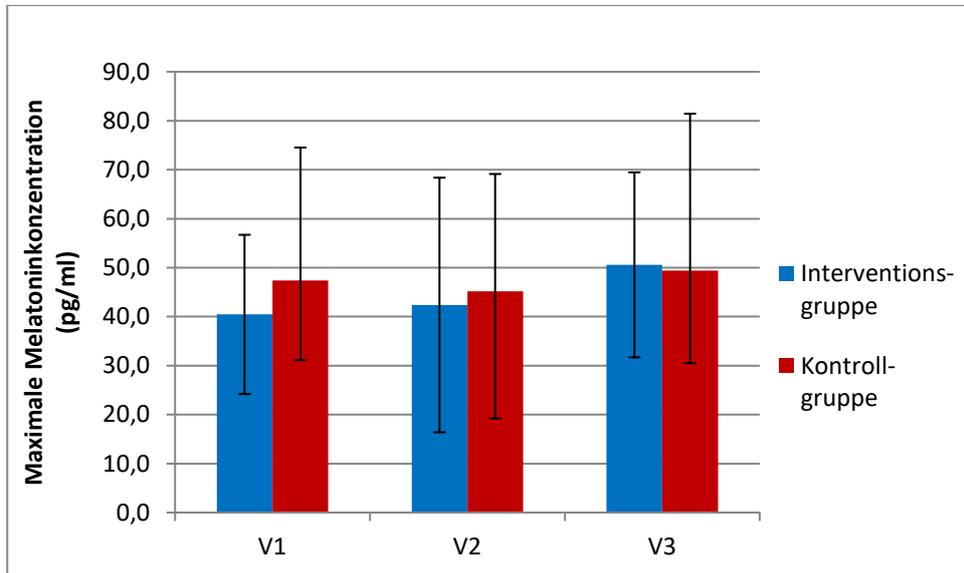


Abbildung 14: Maximale Melatoninkonzentrationen

Die Ausgangswerte des Melatonins unterschieden sich in der Interventions- und in der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander ($p = 0,811$). Der Wert lag in der Trainingsgruppe bei 40,5 pg/ml und in der Kontrollgruppe bei 47,4 pg/ml.

Zwischen Visite 1 und Visite 2 kam es weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe zu signifikanten Veränderungen. In der Trainingsgruppe lag der Wert in Visite 2 bei 42,4 pg/ml ($p = 0,635$) und in der Kontrollgruppe bei 45,2 pg/ml ($p = 0,733$).

Die maximal erreichten Ergebnisse der Melatoninmessung von Visite 2 und 3 unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. In der Trainingsgruppe stieg der Wert auf 50,6 pg/ml ($p = 0,734$) und in der Kontrollgruppe auf 49,4 pg/ml ($p = > 0,999$).

5.2.2 Die Phasenverschiebung der Melatoninkonzentrationen

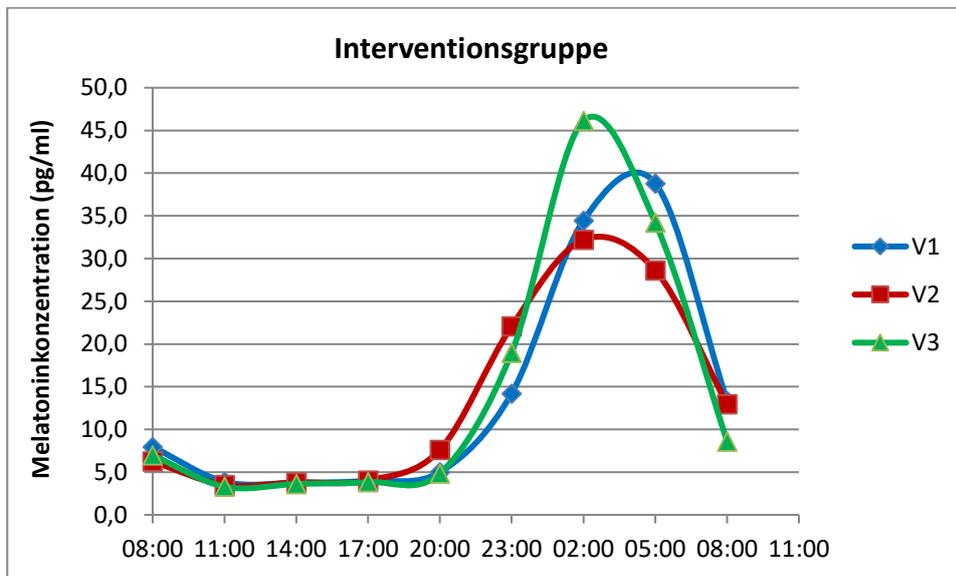


Abbildung 15: Melatoninkonzentrationen im Tagesverlauf in der Interventionsgruppe

Die Standardabweichungen werden aufgrund der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Die Phasenverschiebung der Melatoninkonzentrationen wurde als Fläche unter der Kurve berechnet. Der Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 2 war nicht signifikant ($p = 0,426$). Die statistische Berechnung des Unterschiedes zwischen der Visite 2 und Visite 3 ergab ebenfalls keine Signifikanz ($p = 0,039$).

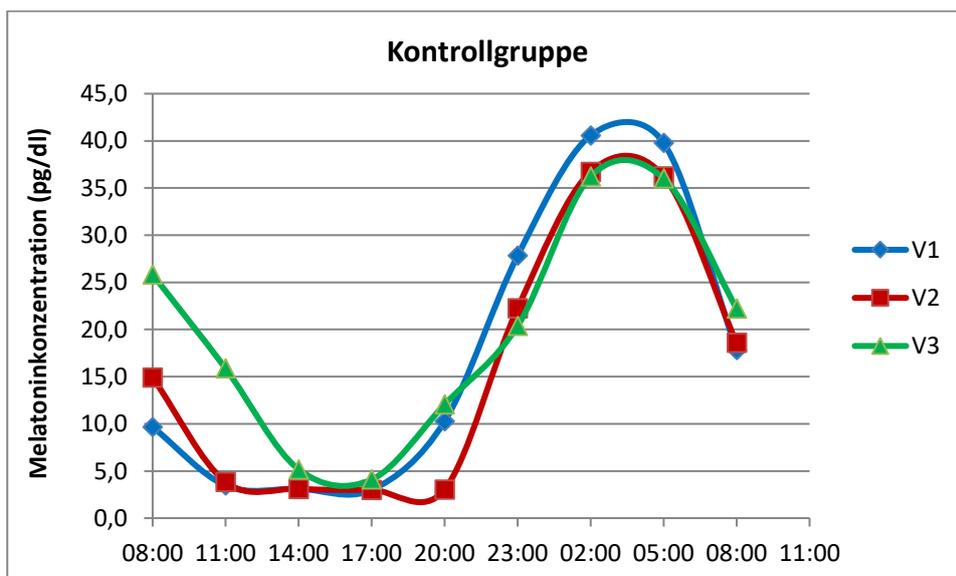


Abbildung 16: Melatoninkonzentrationen im Tagesverlauf in der Kontrollgruppe

Die Standardabweichungen werden aufgrund der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

In der Kontrollgruppe zeigte sich bei der statistischen Auswertung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und 2 und zwischen Visite 2 und 3. Der p-Wert lag bei $p = 0,148$ zwischen Visite 1 und Visite 2 und bei $p = 0,91$ für die Berechnung zwischen Visite 2 und Visite 3.

5.2.3 Der Zeitpunkt der höchsten Melatoninkonzentrationen der drei Visiten in beiden Gruppen

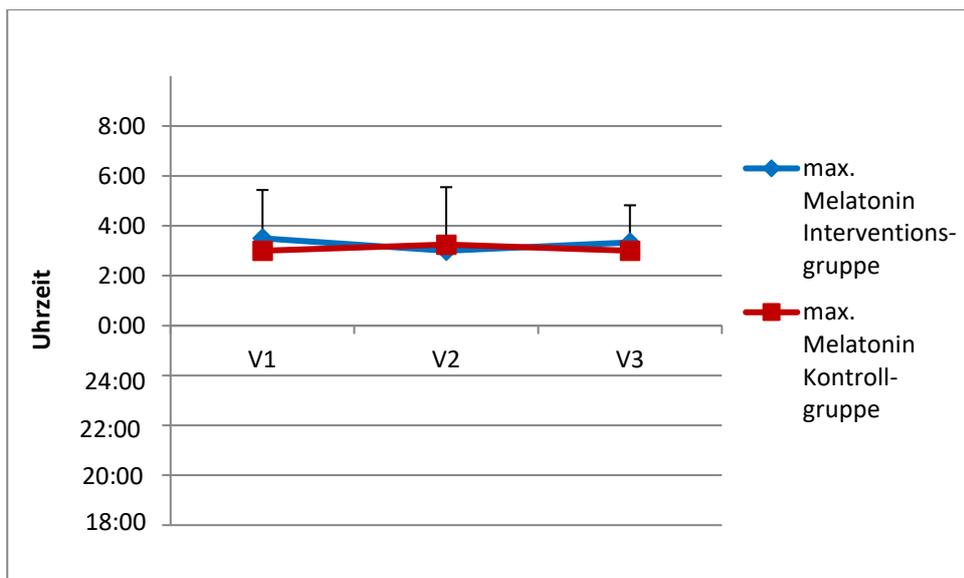


Abbildung 17: Zeitpunkt der höchsten Melatoninkonzentration der 3 Visiten in beiden Gruppen

Die höchste Melatoninkonzentration ist im Mittel in der Trainingsgruppe vor Beginn der Intervention um 03:30 Uhr $\pm 01:56$ Std. gemessen worden. In Visite 2 lag die Uhrzeit im Durchschnitt um 03:00 Uhr $\pm 02:32$ Std. und bei Visite 3 um 03:20 Uhr $\pm 01:29$ Std. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Visite 1 vs. Visite 2 $p = 0,727$ und Visite 2 vs. Visite 3 $p = > 0,999$).

In der Kontrollgruppe konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden. Hier wurde die höchste Melatoninkonzentration im Durchschnitt um 03:00 Uhr $\pm 02:49$ Std. gemessen, während es in Visite 2 um 03:15 Uhr $\pm 01:55$ Std. war ($p = > 0,999$). In Visite 3 lag die höchste Melatoninkonzentration im Mittel um 03:00 Uhr $\pm 02:00$ Std.. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (Visite 2 vs. Visite 3 $p = > 0,999$).

5.2.4 Die maximalen Kortisolkonzentrationen

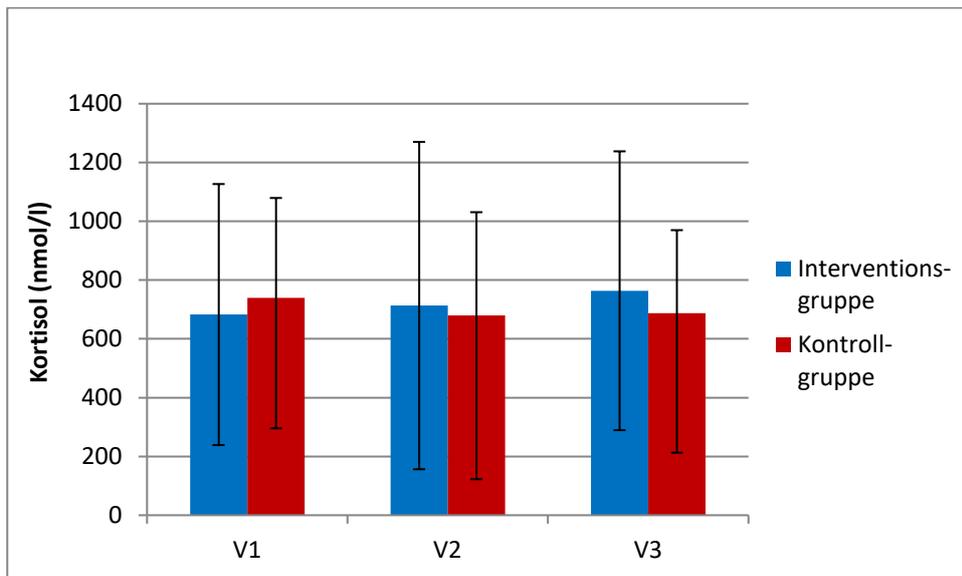


Abbildung 18: Maximale Kortisolkonzentrationen

Die Ausgangswerte des Kortisols unterschieden sich in der Interventions- und in der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander ($p = 0,436$). Der Wert lag in der Trainingsgruppe bei 682,7 nmol/l und in der Kontrollgruppe bei 739,7 nmol/l.

Zwischen Visite 1 und Visite 2 kam es weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe zu signifikanten Veränderungen. In der Trainingsgruppe lag der Wert in Visite 2 bei 713,2 nmol/l ($p = 0,791$) und in der Kontrollgruppe bei 679,4 nmol/l ($p = 0,278$).

Die maximal erreichten Ergebnisse der Kortisolmessung von Visite 2 und 3 unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. In der Trainingsgruppe stieg der Wert auf 763,8 nmol/l (V2 vs. V3 $p = 0,734$) und in der Kontrollgruppe auf 687,1 nmol/l (V2 vs. V3 ebenfalls $p = 0,734$).

5.2.5 Die Phasenverschiebung der Kortisolkonzentrationen

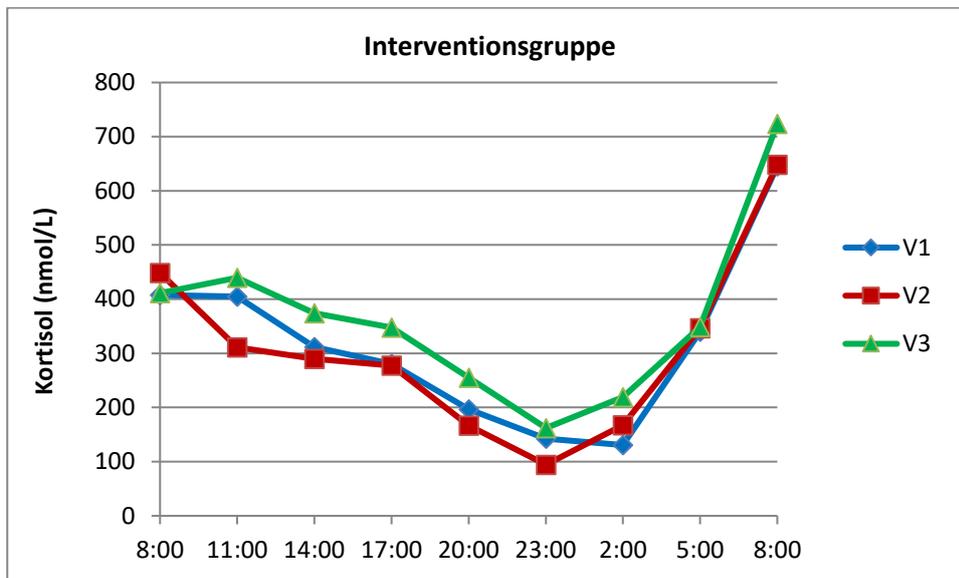


Abbildung 19: Kortisolkonzentrationen im Tagesverlauf in der Interventionsgruppe

Die Standardabweichungen werden aufgrund der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Die statistische Berechnung der Fläche unter der Kurve ergab in der Interventionsgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 2 ($p = 0,734$). Auch der Unterschied zwischen Visite 2 und Visite 3 war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,25$).

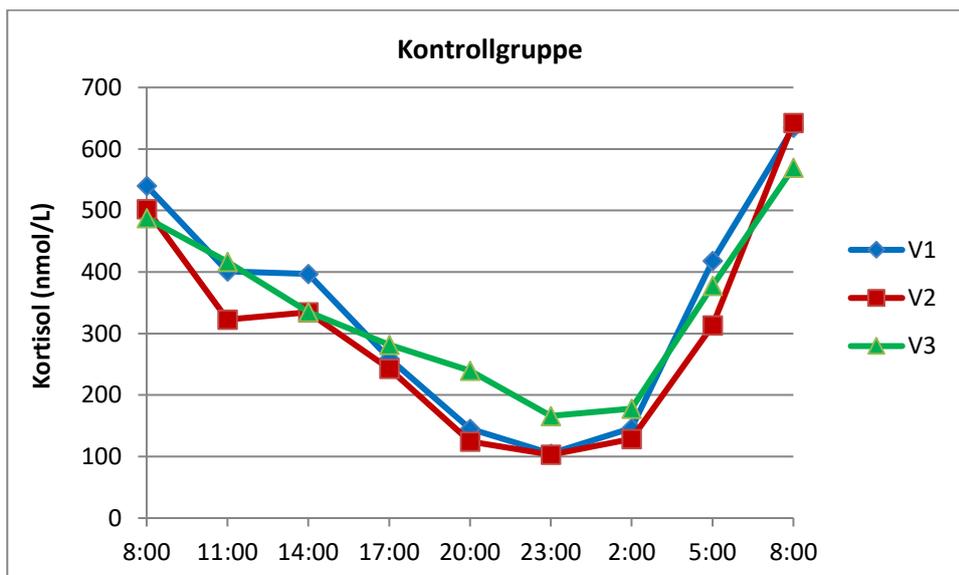


Abbildung 20: Kortisolkonzentrationen im Tagesverlauf in der Kontrollgruppe

Die Standardabweichungen werden aufgrund der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Die statistische Berechnung der Fläche unter der Kurve ergab in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 2 ($p = 0,734$). Auch der Unterschied zwischen Visite 2 und Visite 3 war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,055$).

5.2.6 Der Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentration der drei Visiten in beiden Gruppen

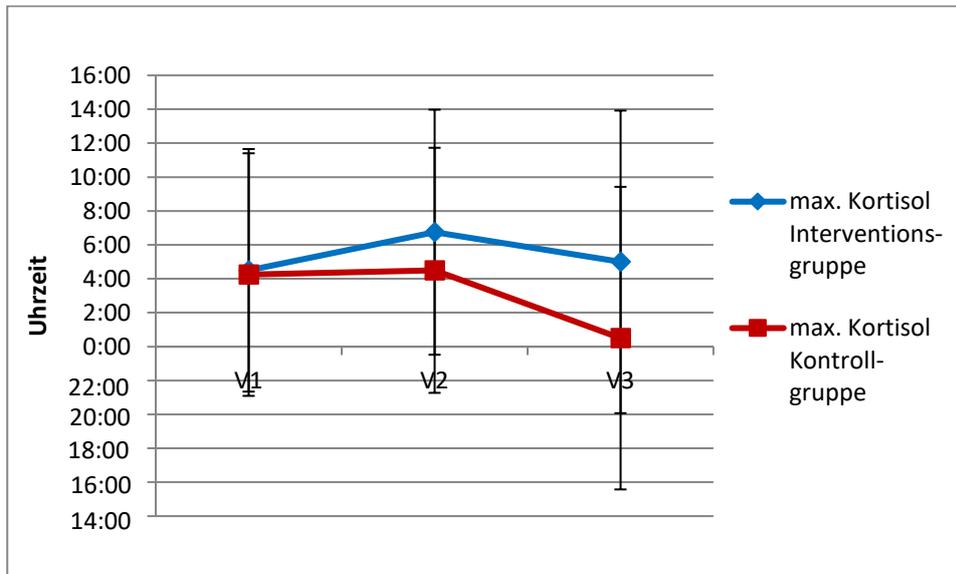


Abbildung 21: Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentrationen der 3 Visiten

Die höchste Kortisolkonzentration wurde im Mittel in der Interventionsgruppe zu Beginn der Studie um 04:30 Uhr \pm 07:13 Std. gemessen. Bei Visite 2 war es um 06:45 Uhr \pm 01:55 Std. und bei Visite 3 um 05:00 Uhr \pm 06:38 Std.. Die Unterschiede zwischen Visite 1 und 2 und zwischen Visite 2 und 3 waren nicht signifikant unterschiedlich (V1 vs. V2 $p = 0,438$ und V2 vs. V3 $p = 0,50$).

In der Kontrollgruppe wurde die höchste Kortisolkonzentration während der ersten Visite um 04:15 Uhr \pm 07:09 Std. gemessen, während die höchste Kortisolkonzentration bei Visite 2 im Durchschnitt bei 04:30 Uhr \pm 07:13 Std. ermittelt wurde. Der Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,999$). In Visite 3 lagen die höchsten Kortisolkonzentrationen im Durchschnitt um 00:30 Uhr \pm 08:55 Std. Die Differenz zwischen Visite 2 und Visite 3 war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,125$).

5.3 Auswertung der Leistungsparameter

Das primäre Ziel dieser Studie war, durch die zeitlich definierte Bewegungsintervention einen positiven Effekt auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern auszulösen. Dieser Effekt sollte jedoch nicht durch eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit der Probanden in der Trainingsgruppe erreicht werden, sondern lediglich durch den Effekt der Trainingsintervention auf den circadianen Rhythmus. Ein Trainingseffekt sollte also vermieden werden.

Um zu beurteilen, ob es zu einer Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Probanden in der Interventionsgruppe kam, werden die Ergebnisse folgender Parameter dargestellt:

- Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahmekapazität (peakVO₂)
- Die erreichte Leistung im Ergometertest
- Die individuelle aerob-anaerobe Schwelle (IAAS)
- Der PWC 120
- Der PWC 140

5.3.1 Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahmekapazität

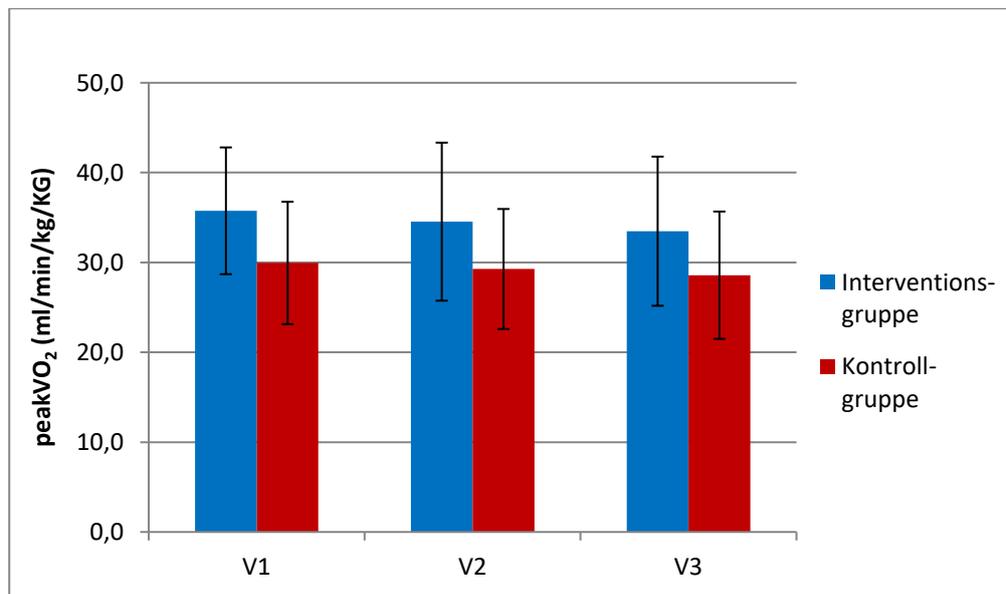


Abbildung 22: Maximal erreichte Sauerstoffaufnahmekapazität in der Interventions- und Kontrollgruppe

Wie bereits in Kapitel 4.2 beschrieben, wies die Trainingsgruppe zu Beginn der Studie einen höheren allgemeinen Fitnesslevel auf, was in der Kohortentabelle an der peakVO₂ sowie an der maximal erreichten Wattzahl im Ergometertest zu erkennen ist. So hatten die Teilnehmer der Interventionsgruppe

anfangs eine durchschnittliche Sauerstoffaufnahmekapazität von $35,8 \pm 7,1$ ml/min/kg/KG, während der Wert der Kontrollgruppe bei $29,9 \pm 6,8$ ml/min/kg/KG lag. Dieser Unterschied wurde jedoch als nicht signifikant berechnet ($p = 0,142$).

Bezüglich der Unterschiede zwischen Visite 1 und Visite 2 kam es weder in der Trainingsgruppe noch in der Kontrollgruppe zu signifikanten Veränderungen. In der Bewegungsgruppe sank der Wert auf $34,5 \pm 8,8$ ml/min/kg/KG und in der Kontrollgruppe auf $29,3 \pm 6,7$ ml/min/kg/KG (Interventionsgruppe Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,258$ und Kontrollgruppe Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,083$).

Die gleiche Aussage kann ebenfalls für die Unterschiede zwischen Visite 2 und Visite 3 getroffen werden. In der Interventionsgruppe lag der Wert in Visite 3 bei $33,5 \pm 8,3$ ml/min/kg/KG und in der Kontrollgruppe bei $28,6 \pm 7,1$ ml/min/kg/KG (Bewegungsgruppe Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,572$ und Kontrollgruppe Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,078$).

5.3.2 Die maximal erreichte Leistungsfähigkeit im Stufentest

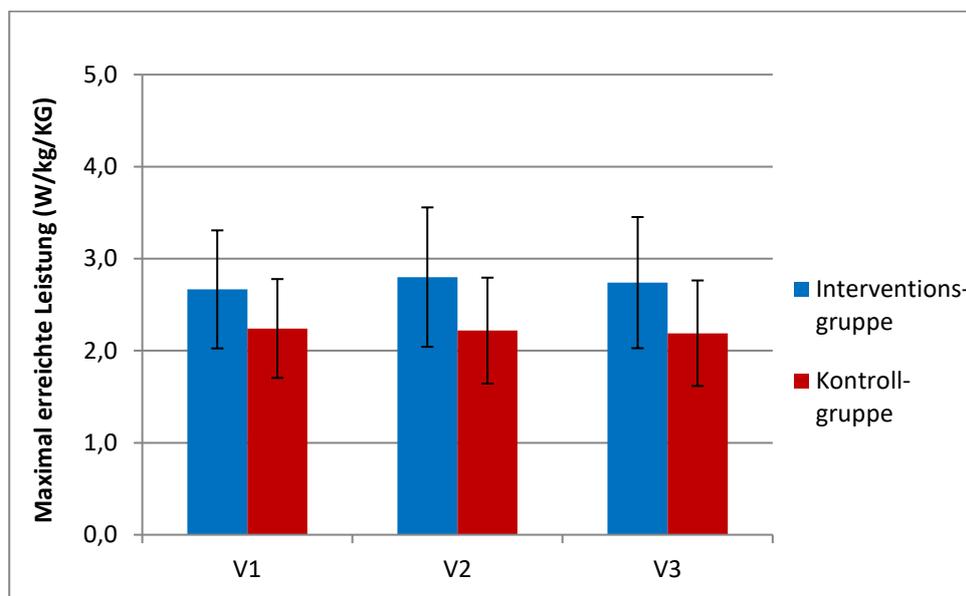


Abbildung 23: Maximal erreichte Leistungsfähigkeit in der Interventions- und Kontrollgruppe

Auch hier lässt sich die unterschiedliche durchschnittliche Leistungsfähigkeit der beiden Studiengruppen erkennen.

In der Trainingsgruppe stieg die maximal erreichte Wattleistung im Ergometertest von $2,7 \pm 0,6$ W/kg/KG in Visite 1 auf $2,8 \pm 0,8$ W/kg/KG in Visite 2 an, um dann in Visite 3 wieder auf $2,7 \pm 0,7$ W/kg/KG zu sinken. Beide Unterschiede waren nicht signifikant (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,096$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,594$).

In der Kontrollgruppe veränderte sich die relative Leistungsfähigkeit nicht und lag bei 2,2 W/kg/KG in allen drei Visiten. Die Standardabweichungen lagen bei $\pm 0,5$, $\pm 0,6$ und $\pm 0,6$ in Visite 1, 2 und 3 (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,332$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,063$).

Erwähnt werden sollte im Zusammenhang mit der maximalen Leistungsfähigkeit auch die maximal erreichte Herzfrequenz im Laktat-Stufentest.

In der Interventionsgruppe lag die maximal erreichte Herzfrequenz in Visite 1 bei $173 \pm 10,5$ Schlägen/Minute, in Visite 2 bei $171 \pm 10,7$ Schlägen/Minute und in Visite 3 bei $172 \pm 8,9$ Schlägen/Minute.

In der Kontrollgruppe erreichten die Probanden im Leistungstest maximal $173 \pm 16,9$ Schläge/Minute in Visite 1, $171 \pm 12,8$ Schläge/Minute in Visite 2 und in Visite 3 lag die maximal erreichte Herzfrequenz bei $173 \pm 17,6$ Schlägen/Minute.

Die Probanden in beiden Gruppen haben sich in allen drei Visiten ähnlich intensiv ausbelastet.

5.3.3 Die individuelle aerob-anaerobe Schwelle (IAAS)

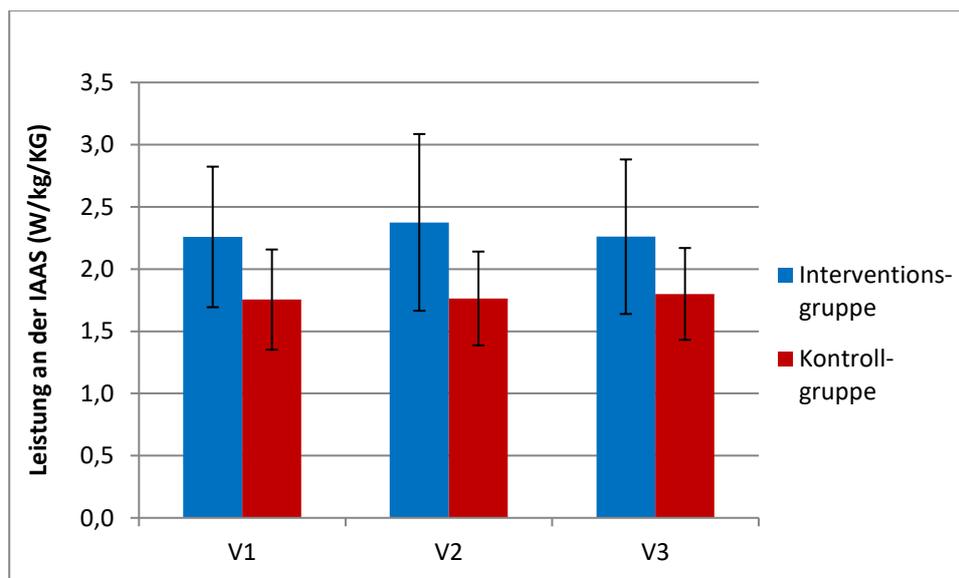


Abbildung 24: Die Leistung an der individuellen aerob-anaeroben Schwelle in der Interventions- und Kontrollgruppe

Die Ausgangswerte der individuellen aerob-anaeroben Schwelle in Visite 1 unterscheiden sich auch hier zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Während die relative, also auf das Körpergewicht bezogene, individuelle aerob-anaerobe Schwelle (IAAS) in der Trainingsgruppe bei durchschnittlich $2,3 \pm 0,6$ W/kg/KG lag, findet sie sich in der Kontrollgruppe bei $1,8 \pm 0,4$ W/kg/KG. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,039$).

In der Interventionsgruppe verbesserte sich die relative individuelle aerob-anaerobe Schwelle von $2,3 \pm 0,6$ W/kg/KG in Visite 1 auf $2,4 \pm 0,7$ W/kg/KG in Visite 2, um dann in Visite 3 wieder auf $2,3 \pm 0,6$ W/kg/KG zu sinken. Beide Unterschiede waren nicht signifikant (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,313$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,129$).

In der Kontrollgruppe lag bei $1,8 \pm 0,4$ W/kg/KG in Visite 1, in Visite 2 und in Visite 3. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,328$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,711$).

5.3.4 Der PWC 120 und PWC 140

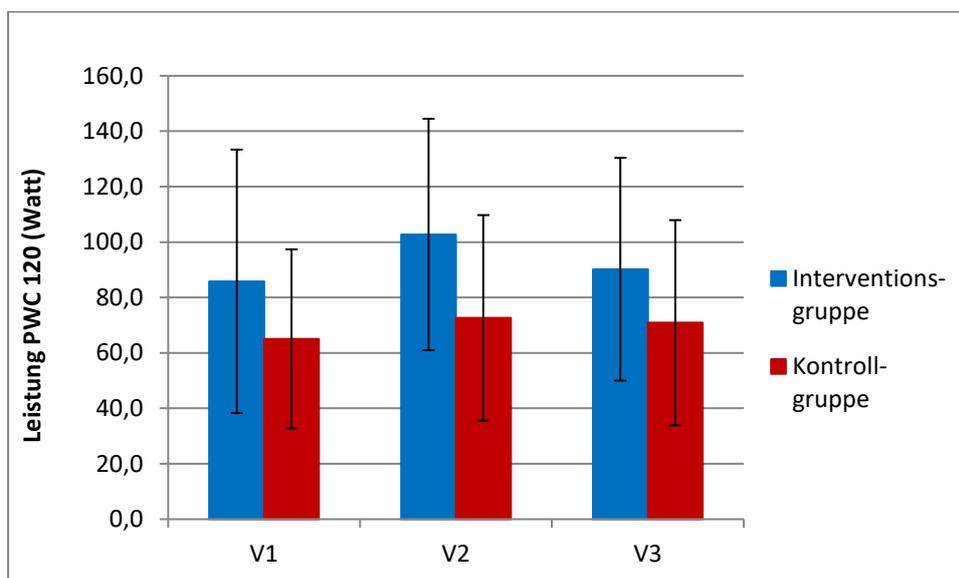


Abbildung 25: Körperliche Leistung im PWC 120-Test in der Interventions- und Kontrollgruppe

Der Physical Work Capacity-Test beschreibt in diesem Fall die Wattleistung, die die Probanden durchschnittlich auf dem Fahrradergometer traten, als sie eine Herzfrequenz von 120 Schlägen/min. erreichten bzw. überschritten.

Die Ausgangswerte waren auch hier in der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Während die Trainingsgruppe in Visite 1 bei einer Herzfrequenz von 120 Schlägen/min. $85,8 \pm 47,5$ Watt auf dem Ergometer trat, leistete die Kontrollgruppe $65,1 \pm 32,2$ Watt ($p = 0,270$).

In der Interventionsgruppe stieg die maximal erreichte Wattleistung im PWC 120 von $85,8 \pm 47,5$ Watt in Visite 1 auf $102,8 \pm 41,8$ Watt in Visite 2, um dann in Visite 3 wieder auf $90,2 \pm 40,2$ Watt zu sinken. Beide Unterschiede waren nicht signifikant (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,156$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,219$).

In der Kontrollgruppe stieg die Wattleistung bei einem Puls von 120 Schlägen/min. von $65 \pm 32,2$ Watt in Visite 1 auf $73 \pm 37,1$ Watt in Visite 2. In Visite 3 lag der Wert bei $71 \pm 37,0$ Watt (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,063$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,75$).

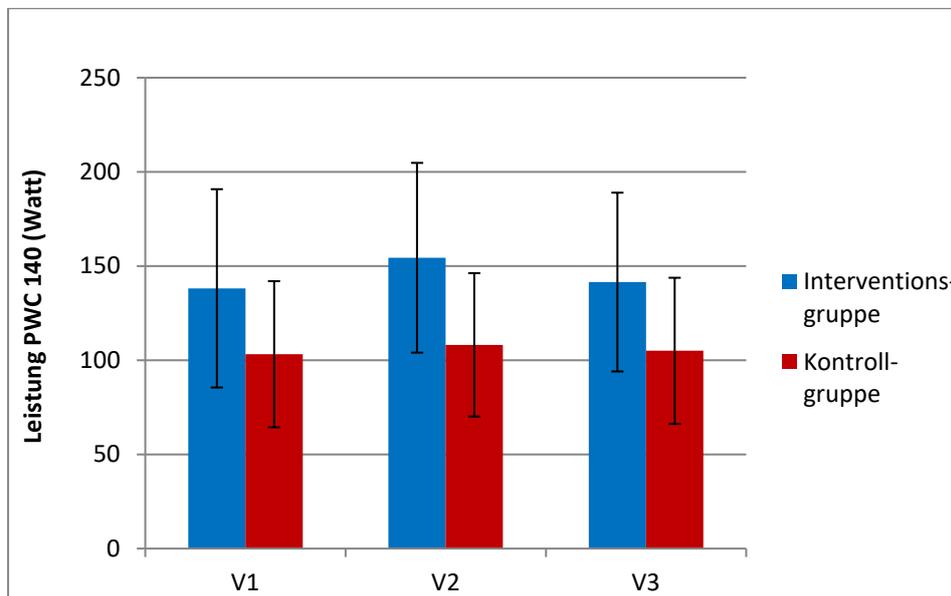


Abbildung 26: Körperliche Leistung im PWC 140-Test in der Interventions- und Kontrollgruppe

Die Ausgangswerte waren auch hier, genau wie beim PWC 120, in der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Während die Trainingsgruppe in Visite 1 bei einer Herzfrequenz von 140 Schlägen/min. $138,2 \pm 52,6$ Watt auf dem Fahrradergometer trat, leistete die Kontrollgruppe $103 \pm 38,8$ Watt ($p = 0,172$)

In der Trainingsgruppe stieg die maximal erreichte Wattleistung im PWC 140 von $138,2 \pm 52,6$ Watt in Visite 1 auf $154,4 \pm 50,4$ Watt in Visite 2, um dann in Visite 3 wieder auf $141 \pm 47,5$ Watt zu sinken. Beide Unterschiede waren nicht signifikant (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,253$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,203$).

In der Kontrollgruppe lag die Wattleistung bei einem Puls von 140 Schlägen/min. bei $103 \pm 38,8$ Watt in Visite 1 und stieg auf $108 \pm 38,1$ Watt in Visite 2. In Visite 3 lag der Wert bei $105 \pm 38,8$ Watt (Visite 1 versus Visite 2 $p = 0,229$ und Visite 2 versus Visite 3 $p = 0,313$).

Leistungsparameter	Ergebnisse der Interventionsgruppe
peakVO ₂	Keine signifikanten Veränderungen
Max. erreichte Leistungsfähigkeit	Keine signifikanten Veränderungen
IAAS	Keine signifikanten Veränderungen
PWC 120	Keine signifikanten Veränderungen
PWC 140	Keine signifikanten Veränderungen

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe

Aus der Untersuchung der oben genannten sportwissenschaftlichen Parameter resultiert folgendes Ergebnis:

In der Interventionsgruppe kam es zu keiner signifikanten Verbesserung in der körperlichen Leistungsfähigkeit.

5.4 Auswertung der Fragebögen

5.4.1 Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

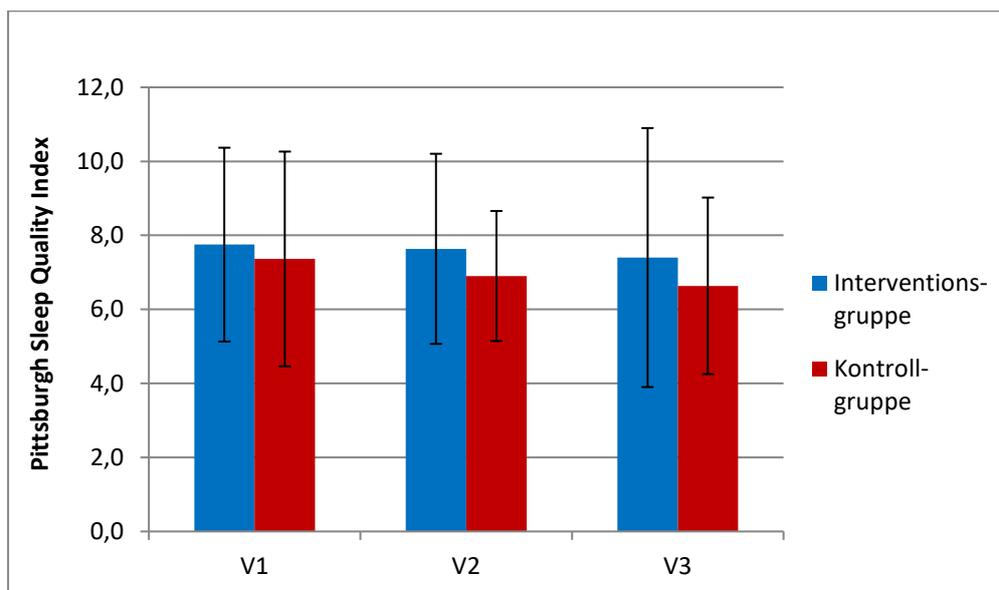


Abbildung 27: Pittsburgh Sleep Quality Index-Score in der Interventions- und Kontrollgruppe

In beiden Studiengruppen ergab sich zwischen Visite 1 und Visite 2 und Visite 2 und Visite 3 kein signifikanter Unterschied.

In der Interventionsgruppe lag der PSQI-Wert zu Beginn der Studie bei $7,8 \pm 2,6$ und bei Visite 2 bei $7,8 \pm 2,6$ ($p > 0,999$). Bei Visite 3 sank der Wert weiter bis auf $7,4 \pm 3,5$ ab. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,773$).

In der Kontrollgruppe lag der Indexwert zu Beginn bei $7,4 \pm 2,9$ und sank in Visite 2 auf $6,9 \pm 1,8$ ab. In Visite 3 fiel der Wert weiter auf $6,6 \pm 2,4$. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,727$ für V1 vs. V2 und $p = 0,75$ für V2 vs. V3).

5.4.2 Der FINDRISK

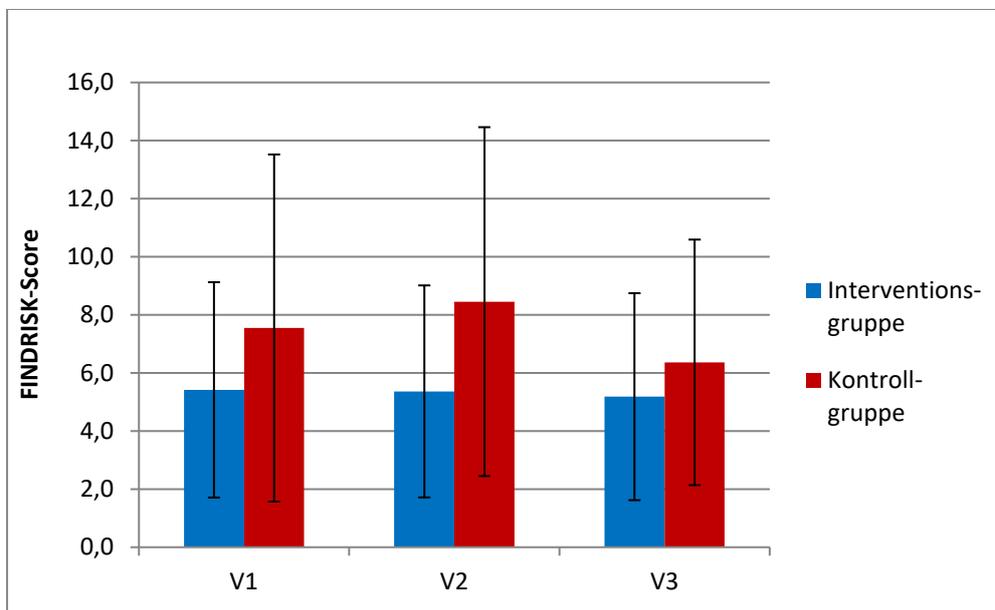


Abbildung 28: FINDRISK-Score in der Interventions- und Kontrollgruppe

In der Interventionsgruppe lag der Basiswert bei $5,4 \pm 3,7$ Punkten, ebenso wie der Wert in Visite 2 ($5,4 \pm 3,6$; $p > 0,999$). In Visite 3 erreichte der Gesamtscore im Durchschnitt $5,2 \pm 3,6$ Punkte ($p > 0,999$). Keiner der Unterschiede war signifikant.

In der Kontrollgruppe lag der Ausgangswert bei $7,5 \pm 6,0$ Punkten und stieg in Visite 2 auf $8,5 \pm 6,0$ Punkte. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,313$). Der Score in Visite 3 lag bei $6,4 \pm 4,2$ Punkten und die Differenz verfehlte auch hier das Signifikanzniveau ($p = 0,063$).

5.4.3 Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Da in der Bevölkerung oftmals keine Normalverteilung bezüglich des Energieverbrauches vorliegt, wird von der IPAQ-Gruppe, die den Fragebogen entwickelt hat, angeraten, die Ergebnisse des IPAQ als Medianwerte anzugeben und nicht als algorithmische Mittelwerte (<https://sites.google.com/site/the-ipaq/scoring-protocol>). Alle hier vorgestellten Zahlen bezüglich des IPAQ-Fragebogens sind Medianwerte.

Die unter 5.4.3 beschriebenen Ergebnisse werden mit der Einheit MET-Minuten/Woche dargestellt Ausnahme: Die im Sitzen verbrachte Zeit an Wochentagen und Wochenendtagen wird in Minuten genannt. Die angegebenen Werte beziehen sich auf den Energieverbrauch, der zusätzlich zu dem Grundumsatz verstoffwechselt wurde. Berechnungsgrundlage war allein die Angaben zu den körperlichen Aktivitäten durch die Befragung mit dem IPAQ.

5.4.3.1 Der IPAQ - gesamt

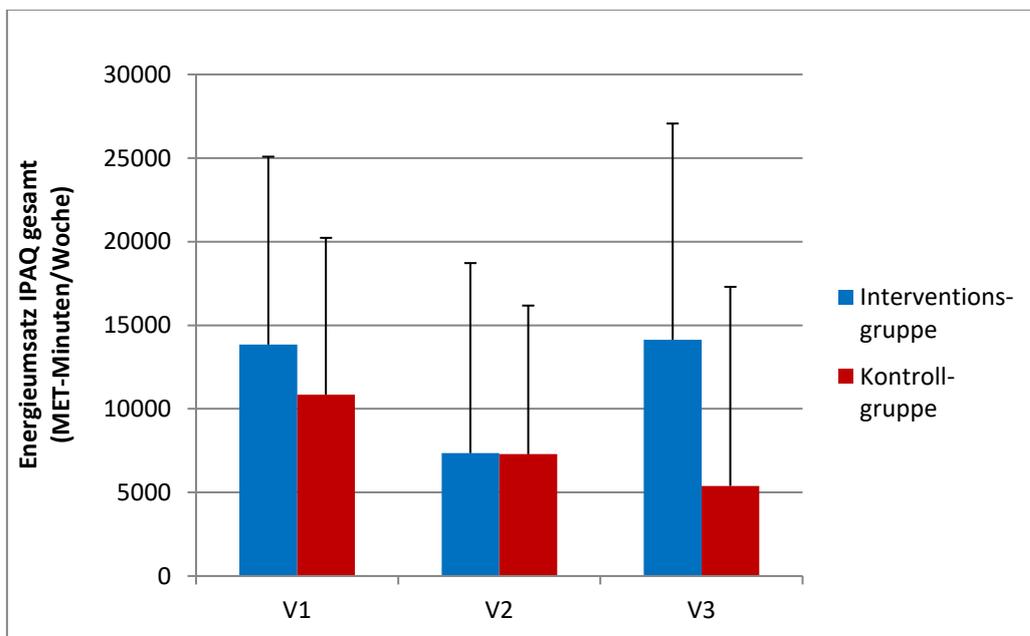


Abbildung 29: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - gesamt

In der Interventionsgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1 und Visite 2 ($p = 0,034$). Der MET-Minuten/Woche-Wert sank von $13850,3 \pm 11232,9$ als Basiswert auf $7352,8 \pm 11367,2$ in Visite 2. In Visite 3 stieg der Wert auf $14139,0 \pm 12927,9$ und verfehlte ebenfalls das Signifikanzniveau ($p = 0,098$).

In der Kontrollgruppe lag der Ausgangswert bei $10855,0 \pm 9372,6$ MET-Minuten/Woche und sank in Visite 2 auf $7288,5 \pm 8889,6$ MET-Minuten/Woche. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,622$). Nach der Wash-out-Phase in Visite 3 lag der Wert bei $5394,0 \pm 11904,9$ MET-Minuten. Auch hier war die Differenz nicht signifikant ($p = 0,765$).

5.4.3.2 Der IPAQ – körperliche Aktivität am Arbeitsplatz

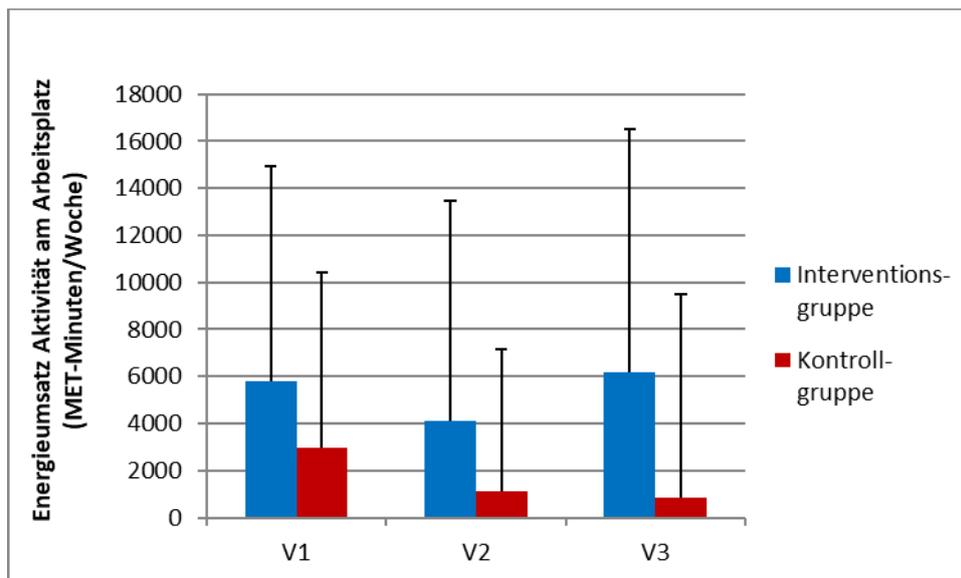


Abbildung 30: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - körperliche Aktivität am Arbeitsplatz

Das erste Teil des IPAQ lässt Rückschlüsse zu über die körperliche Aktivität am Arbeitsplatz.

In der Trainingsgruppe sank der Wert von $5820,0 \pm 9106,3$ MET-Minuten/Woche in Visite 1 auf $4098,0 \pm 9356,6$ MET-Minuten/Woche in Visite 2. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,695$). Das Ergebnis stieg in Visite 3 auf $6150,0 \pm 10352,1$ MET-Minuten/Woche, wobei die Differenz auch hier nicht signifikant war ($p = 0,910$).

In der Kontrollgruppe lag der Ausgangswert bei $2976,0 \pm 7462,4$ MET-Minuten/Woche und sank in Visite 2 auf $1125,0 \pm 6034,2$ MET-Minuten/Woche. Der Unterschied verfehlte die Signifikanz ($p = 0,098$). In Visite 3 sank der Wert weiter im Vergleich zu Visite 2 und lag bei $851,0 \pm 8669,9$ MET-Minuten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,910$).

5.4.3.3 Der IPAQ – körperliche Aktivität zur Beförderung

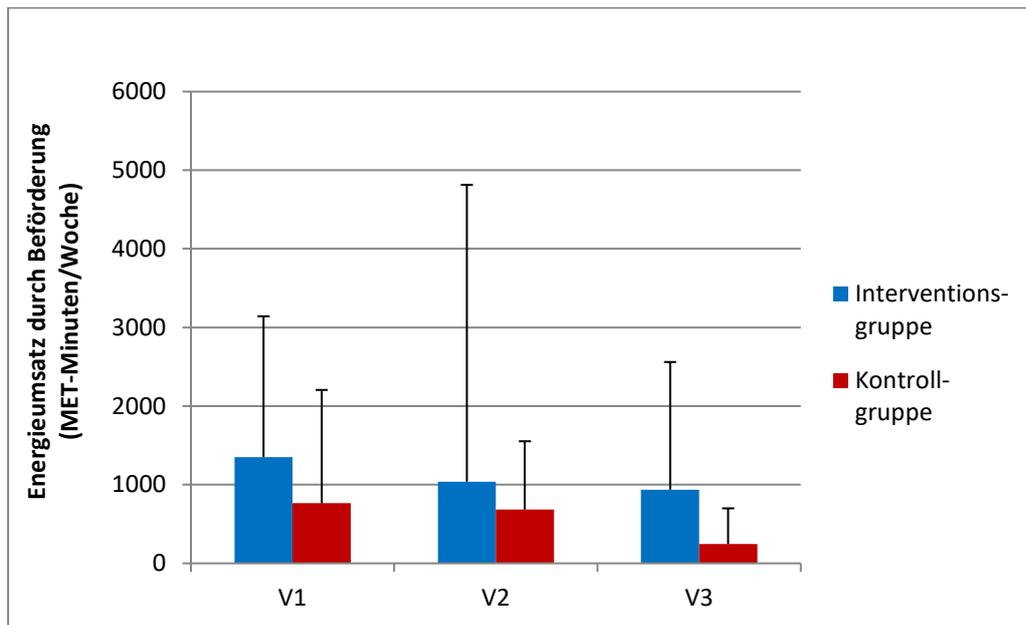


Abbildung 31: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - körperliche Aktivität zur Beförderung

Der zweite Teil des IPAQ-Fragebogens bezieht sich auf die körperliche Aktivität, die die Teilnehmer der Studie für die Beförderung von einem Ort zum nächsten aufgebracht haben.

In der Interventionsgruppe lag der Wert zu Beginn der Studie bei $1350,0 \pm 1791,5$ MET-Minuten/Woche und sank in Visite 2 auf $1038,0 \pm 3775,6$ MET-Minuten/Woche in Visite 2. In Visite 3 lag der Wert bei $936,8 \pm 1623,8$ MET-Minuten. Keiner der beiden Differenzen zeigte sich in der statistischen Berechnung als signifikant (V1 vs. V2 $p = 0,770$ und V2 vs. V3 $p = 0,831$).

In der Kontrollgruppe lag der Basiswert bei $763,5 \pm 1441,6$ MET-Minuten/Woche und reduzierte sich in Visite 2 auf $684,0 \pm 868,3$ MET-Minuten/Woche. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,910$). In Visite 3 wurden $245,0 \pm 454,2$ MET-Minuten/Woche zur Beförderung aufgewendet. Auch hier zeigte die statistische Berechnung keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,032$).

5.4.3.4 Der IPAQ – körperliche Aktivität bei Hausarbeit und Familie

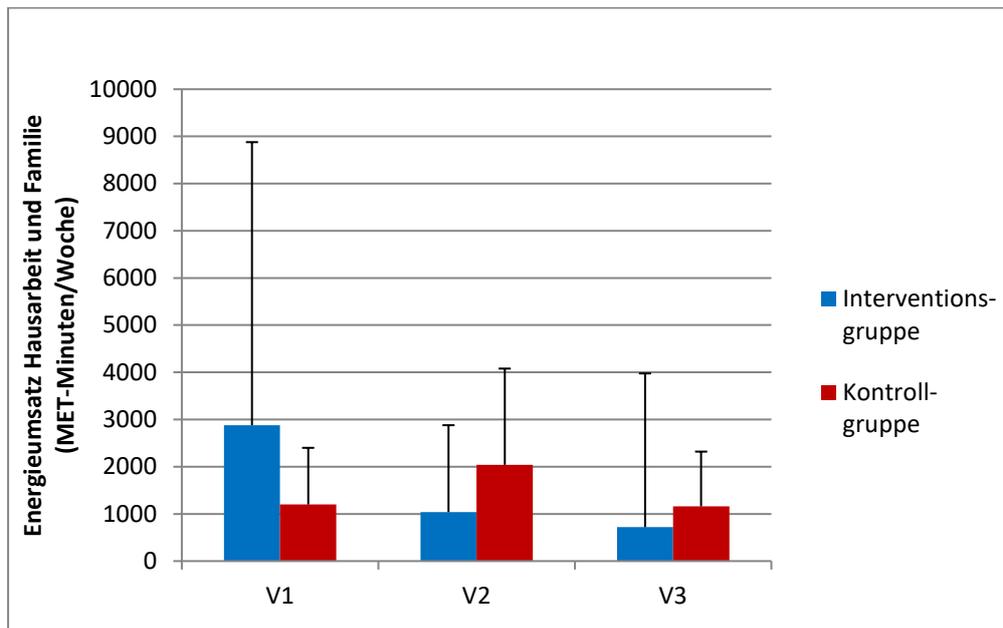


Abbildung 32: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - körperliche Aktivität bei Hausarbeit und Familie

Der dritte Teil des IPAQ-Fragebogens bezieht sich auf die körperliche Aktivität, die die Studienteilnehmer für Tätigkeiten in der Familie und im Haushalt ausgeübt haben.

In der Trainingsgruppe lag der Ausgangswert in Visite 1 bei 2880,0 ± 5998,6 MET-Minuten/Woche und sank in Visite 2 auf 1040,0 ± 1839,8 MET-Minuten/Woche. In Visite 3 lag der Wert bei 720,0 ± 3257,1 MET-Minuten. Keiner der beiden Differenzen zeigte in der statistischen Berechnung einen signifikanten Unterschied (V1 vs. V2 $p = 0,191$ und V2 vs. V3 $p = 0,734$).

In der Kontrollgruppe lag der Wert, der für Aktivität in der Familie und im Haushalt aufgebracht wird, zu Beginn der Studie bei 1200,00 ± 4008,8 MET-Minuten/Woche und stieg in Visite 2 auf 2040,0 ± 3920,9 MET-Minuten/Woche. In Visite 3 lag der Wert bei 1160,0 ± 2047,7 MET-Minuten/Woche. Auch hier waren die beiden Differenzen nicht signifikant unterschiedlich (V1 vs. V2 $p = 0,092$ und V2 vs. V3 $p = 0,292$).

5.4.3.5 Der IPAQ – körperliche Aktivität bei Sport und Freizeit

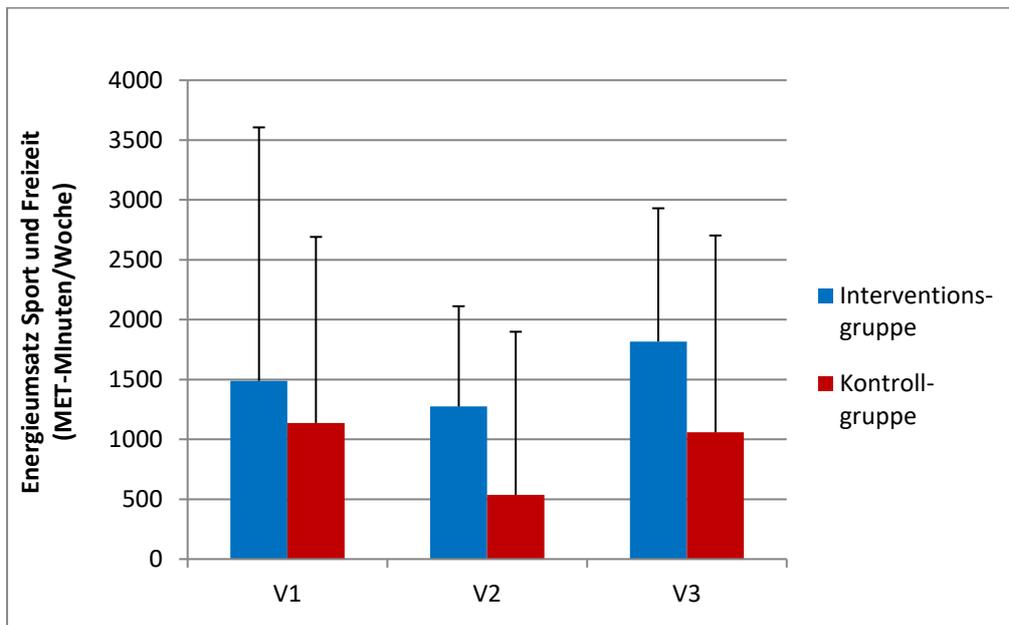


Abbildung 33: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - körperliche Aktivität bei Sport und Freizeit

In der Interventionsgruppe lag der Ausgangswert bezüglich der Aktivität, die bei Sport und in der Freizeit durchgeführt wird, bei $1489,5 \pm 2117,0$ MET-Minuten/Woche und sank in V2 auf $1275,0 \pm 837,2$ MET-Minuten/Woche. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant mit $p = 0,041$. In Visite 3 stieg der Wert auf $1818,0 \pm 1112,7$ MET-Minuten/Woche und verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,027$).

Der Ausgangswert in der Kontrollgruppe lag bei $1137,0 \pm 1554,4$ MET-Minuten/Woche und sank bei Visite 2 auf $537 \pm 1362,1$ MET-Minuten/Woche. In Visite 3 stieg der Wert auf $1059,0 \pm 1644,2$ MET-Minuten/Woche. Hier waren beide Unterschiede nicht signifikant (V1 vs. V2 $p = 0,424$ und V2 vs. V3 $p = 0,065$).

5.4.3.6 Der IPAQ – im Sitzen verbrachte Zeit an Wochentagen

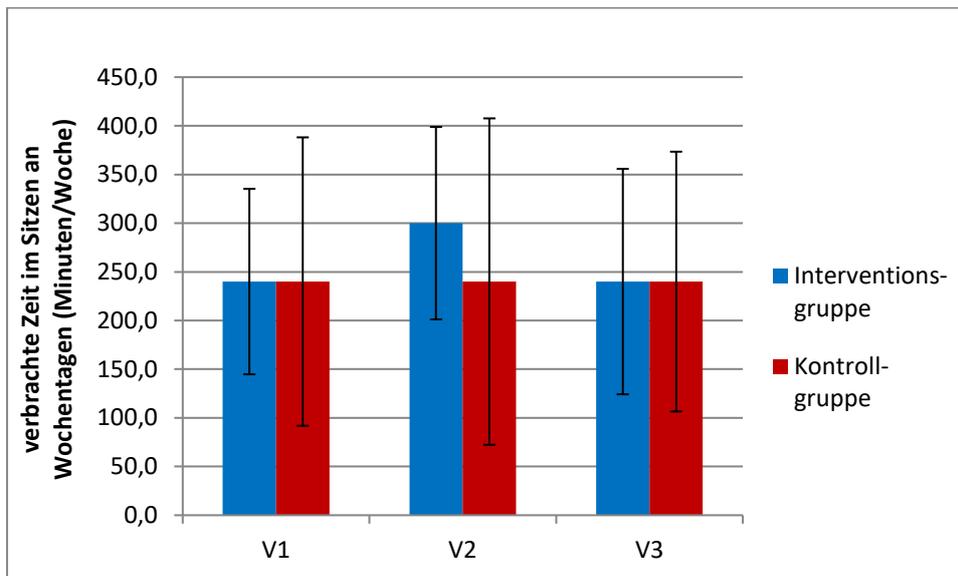


Abbildung 34: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - im Sitzen verbrachte Zeit an Wochentagen

In der Trainingsgruppe lag die Zeit, die die Studienteilnehmer an Wochentagen im Sitzen verbracht haben, anfangs im Durchschnitt bei $240 \pm 95,2$ Minuten/Woche. Bei Visite 2 lag der Wert bei $300 \pm 98,8$ Minuten/Woche. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,512$). In Visite 3 lag die im Sitzen verbrachte Zeit in der Interventionsgruppe bei $240 \pm 115,8$ Minuten/Woche. Auch der Unterschied zwischen Visite 2 und Visite 3 war nicht signifikant ($p = 0,484$).

In der Kontrollgruppe lag die im Sitzen verbrachte Zeit an Wochentagen bei allen drei Visiten bei 240 Minuten (Visite 1: $240 \pm 148,2$ Minuten/Woche, Visite 2 $240 \pm 167,6$ Minuten/Woche und bei Visite 3 bei $240 \pm 133,4$ Minuten/Woche). Die Unterschiede waren nicht signifikant (V1 vs. V2 $p = 0,746$ und V2 vs. V3 $p = 0,250$).

5.4.3.7 Der IPAQ – im Sitzen verbrachte Zeit an Wochenendtagen

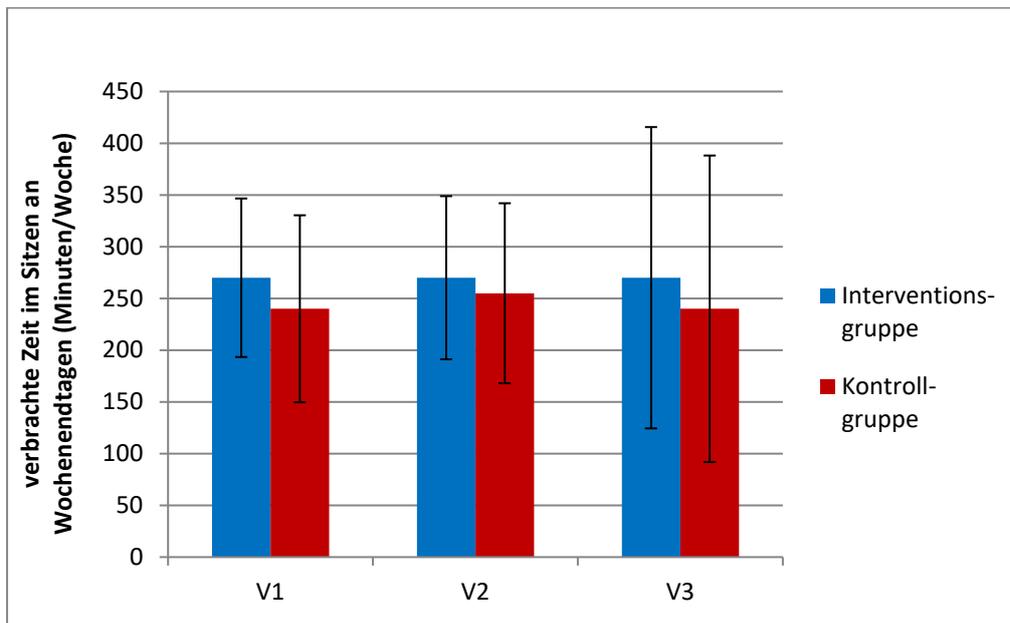


Abbildung 35: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - im Sitzen verbrachte Zeit an Wochenendtagen

Die an Wochenendtagen verbrachte Zeit im Sitzen lag in der Trainingsgruppe lag zu Beginn des Interventionszeitraumes bei $270 \pm 76,6$ Minuten/Woche und bei Visite 2 ebenfalls bei $270 \pm 78,9$ Minuten/Woche. Auch in Visite 3 lag der Wert bei $270 \pm 145,6$ Minuten/Woche. Die Unterschiede waren nicht signifikant (V1 vs. V2 $p = 0,922$ und V2 vs. V3 $p = 0,180$).

In der Kontrollgruppe lag die im Sitzen verbrachte Zeit zu Beginn der Studie bei $240 \pm 90,4$ Minuten/Woche und bei Visite 2 bei $255,0 \pm 87,0$ Minuten/Woche (V1 vs. V2 $p = 0,891$). In Visite 3 lag die Zeit bei $240 \pm 148,1$ Minuten/Woche (V2 vs. V3 $p = 0,313$).

6 Diskussion

6.1 Übersicht über die zu diskutierenden Aspekte

Schichtarbeiter haben ein fünffach erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken (Pietrojusti et al., 2010). Die auslösenden Mechanismen hierfür sind bis heute nicht abschließend geklärt. Nach heutigem Stand der Wissenschaft ist die Ursache am ehesten in einem gestörten Tag-Nacht-Rhythmus zu suchen.

Das Ziel der hier durchgeführten europäischen Multicenter-Studie war es daher, herauszufinden, ob eine Lebensstil-Intervention in der Lage ist, diesen metabolischen Veränderungen bei Nachtschicht-arbeitern entgegenzuwirken. Primäres Ziel der Studie war es, einen positiven Effekt auf den Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter in der Bewegungsgruppe zu bewirken.

Dass sich Bewegung und vermehrte körperliche Aktivität positiv auf den gesamten menschlichen Stoffwechsel auswirken und in der Prävention und Therapie des Diabetes mellitus einen wichtigen Stellenwert einnehmen, ist unumstritten und bereits vielfach untersucht und bewiesen (Braumann and Stiller, 2010).

Der Ansatz dieser Studie ist jedoch ein anderer: Die Ergebnisse der Probanden der Trainingsgruppe sollten im Leistungstest keinen Trainingseffekt aufweisen. Der Effekt sollte nicht aus einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit resultieren, sondern das Training sollte indirekt auf den Glukosestoffwechsel wirken, und zwar über eine Beeinflussung des circadianen Rhythmus der Probanden. Die Hypothese dieser Studie war, dass die körperliche Aktivität innerhalb eines zweistündigen Zeitfensters vor Beginn einer jeden Nachtschicht eine Trigger-Funktion übernehmen kann. Es sollte geprüft werden, ob die intensive Aktivität in der Lage ist, den menschlichen Stoffwechsel dahingehend zu beeinflussen, dass der Körper sozusagen nicht in den „Nachtmodus“ schaltet, sondern noch länger im „Tagmodus“ verweilt, mit den dazugehörigen Glukose-Stoffwechselprozessen.

Um die gesamte Fragestellung zu beantworten, müssen die vier einzelnen, folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wurde der Glukosestoffwechsel der Nachtschichtarbeiter durch die Trainingsintervention positiv beeinflusst?

→ Wie in den Ergebnissen dargestellt, kam es zu keinen signifikanten Veränderungen bezüglich des Glukosestoffwechsels in der Interventionsgruppe.

Es wurden in dieser Arbeit drei Blutwerte (Glukose und Insulin im OGTT, HbA1c) und drei Indizes (HOMA-, QUICKI- und Stumvoll ISI-Index) bestimmt bzw. berechnet und ausgewertet, um auf die Frage, ob es zu einer positiven Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel kam, eine Antwort geben zu können. Bezüglich keiner dieser Ergebnisse kam es zu einer signifikant positiven Veränderung.

Dennoch zeigten sich interessante Aspekte, die hier erläutert und aufgezeigt werden sollen.

- Bei der Auswertung des oralen Glukose-Toleranztests war zu erwarten, dass sich der Kurvenverlauf entweder dahingehend positiv verändern wird, dass in Visite 2 weniger Glukose im Blut

gemessen wurde, die Insulinsensitivität also verbessert war im Vergleich zu Visite 1. In Visite 3, also nach der „Wash-out-Phase“, hätte dieser Verlauf rückläufig sein müssen.

Oder es wäre denkbar, dass sich durch die Intervention keine positiven Veränderungen zeigen und die Kurvenverläufe während der drei Visiten kaum Unterschiede zeigen.

Nun kam es aber weder zu dem einen Ergebnis noch zu dem anderen, sondern erstaunlicherweise zeigte sich in der Interventionsgruppe in Visite 2 ein Trend zu höheren Glukosewerten, und dieser Trend war rückläufig in Visite 3. Es ist also anzunehmen, dass es zu einer geringeren Insulinsensitivität kam in Folge der Studienintervention. Eine mögliche Ursache hierfür wird unter Punkt 6.3 und 6.7 diskutiert.

- Die Ausgangswerte des HOMA-Indexes, der sich aus den Nüchternwerten von Insulin und Glukose berechnet, unterscheiden sich zwischen den beiden untersuchten Kollektiven zwar tendenziell, jedoch nicht signifikant. Es kann vermutet werden, dass dies eventuell mit dem etwas besseren Trainingszustand der Probanden in der Trainingsgruppe zusammenhängt. Durch die regelmäßiger körperliche Aktivität, die zweifelsohne zu der besseren allgemeinen Leistungsfähigkeit geführt hat, zeigen die Teilnehmer der Bewegungsgruppe wahrscheinlich eine bessere und gesündere Ausgangsposition, denn je niedriger die Werte, umso vorteilhafter.

Der Normwert für gesunde Personen ohne eine Insulinresistenz liegt bei $< 2,5$ (Gutch et al., 2015). Der Mittelwert des HOMA-Index lag bei den in dieser Studie untersuchten Probanden bei $1,33 \pm 0,57$ in der Trainingsgruppe und bei $1,74 \pm 0,95$ in der Kontrollgruppe. Somit lag zu Beginn der Studie gemäß dem HOMA-Index keine verminderte Insulinsensitivität bei den Studienteilnehmern vor.

- Bezüglich des QUICKI-Index lässt sich eine ähnliche Aussage treffen. Für nicht-übergewichtige Personen gilt ein Normwert von $0,382 \pm 0,007$, für übergewichtige Menschen ein Normwert von $0,331 \pm 0,010$ und für Diabetiker ein Normwert von $0,304 \pm 0,007$ (Gutch et al., 2015, Katz et al., 2000). Die Interventionsgruppe hatte in Visite 1 einen QUICKI-Index von $0,373 \pm 0,03$, während er in der Kontrollgruppe bei $0,364 \pm 0,04$ lag. Somit befinden sich die Studienteilnehmer beider Gruppen zu Beginn der Studie in einem Bereich, der als gesund angesehen werden kann und nicht für das Vorliegen einer Insulinresistenz spricht. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe fallen etwas schlechter aus als die der Interventionsgruppe.

Bedauerlicherweise gibt es in der derzeitigen Literatur für den dritten, hier verwendeten Index, den Stumvoll ISI-Index, keine Normwerte für gesunde Personen und Diabetiker.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass anhand der in dieser Studie erhobenen Daten das Vorliegen einer Insulinresistenz nicht angenommen werden kann.

2. Kam es in der Trainingsgruppe zu einem Trainingseffekt?

- Eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Frage, ob es zu einem signifikanten Trainingseffekt in der Interventionsgruppe kam, wird in dieser Studie anhand mehrerer Parameter beantwortet, um eine sichere Datenlage zu gewährleisten. Zum einen wird die maximal erreichte Wattleistung sowie die maximal erreichte Sauerstoff-aufnahmefähigkeit im Ergometer-Stufentest beurteilt. Die Bezeichnung „maximal erreichte“ macht bereits deutlich, dass es sich hier nicht unbedingt um maximal mögliche Ergebnisse handeln muss, da die Motivation und der Ehrgeiz der Probanden, sich auch wirklich vollständig auszubelasten, eine wesentliche Rolle bei den Ergebnissen spielt. So können bei gleicher allgemeiner Leistungsfähigkeit die peakVO₂ sowie die peakWattleistung in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich ausfallen, wenn die zu untersuchenden Personen unterschiedlich motiviert sind sich auszubelasten. Aber auch andere hinderliche Umstände, wie beispielweise große Müdigkeit nach einer Nachtschicht oder eine vorangegangene, zu starke körperliche Belastung kann es unmöglich machen, die eigentlich möglichen Ergebnisse im Stufentest zu erreichen.

Daher ist es ratsam, zwecks einer sicheren Beurteilung einer möglichen Verbesserung oder Verschlechterung der allgemeinen Leistungsfähigkeit, auch noch sogenannte submaximale Parameter heranzuziehen. Hierunter fallen die ausgewerteten Laktatleistungskurven, da hier die sogenannte „individuelle aerob-anaerobe Schwelle“ beurteilt wird, die sich auf submaximalem Niveau befindet. Um diese Ergebnisse zu unterstützen, wurden zudem noch der PWC 120 und der PWC 140 bestimmt. Es handelt es sich um die Wattleistung, die die Probanden auf dem Fahrradergometer traten, als sie eine Herzfrequenz von 120 und 140 Schlägen/Minute aufwiesen. Diese submaximalen Beurteilungskriterien sind, im Gegensatz zur peakVO₂ und der peakWatt, unabhängig von der Motivation der Probanden.

Bei allen fünf bewerteten Parametern ist in der Ausgangsuntersuchung in Visite 1 ein recht großer Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe zu erkennen. Diese Unterschiede waren jedoch bezüglich der maximal erreichten Wattzahl und der Sauerstoffaufnahme-fähigkeit, sowie hinsichtlich des PWC 120 und 140 nicht signifikant. Die Wattleistung an der individuellen aerob-anaeroben Schwelle unterschied sich jedoch zwischen den beiden Studiengruppen signifikant voneinander ($p < 0,5$).

Bei einer Gruppengröße von nur zwölf Probanden kann es schneller dazu kommen, dass durch die bessere körperliche Leistungsfähigkeit von einigen wenigen Probanden die Mittelwerte der entsprechenden Gruppe bereits merklich unterschiedlich im Vergleich zu der anderen Studiengruppe sind. Bei einer größeren Probandenzahl hätten solche Unterschiede eventuell nicht zu statistisch unterschiedlichen Ergebnissen geführt.

Die peakVO₂ betreffend zeigt sich ein leichter Trend zu geringeren Werten in Visite 2 im Vergleich zu den Ausgangswerten in der Interventionsgruppe ($35,8 \pm 7,1$ ml/min/kg/KG in Visite 1 versus $34,5 \pm 8,8$ ml/min/kg/KG), während die maximal erreichte relative Wattleistung minimal angestiegen ist, und zwar von $2,7 \pm 0,6$ W/kg/KG auf $2,8$ W/kg/KG. Die individuelle aerob-anaerobe Schwelle hat sich in der Trainingsgruppe von $2,3 \pm 0,6$ W/kg/KG auf $2,4$ W/kg/KG verbessert und auch die Ergebnisse beider PWC Test fielen etwas positiver aus (Die Ergebnisse des PWC 120 zeigten eine Verbesserung von $85,8 \pm 47,5$ Watt auf $102,8 \pm 41,8$ Watt und die des PWC 140 eine Verbesserung von $138,2 \pm 52,6$ Watt auf $154,4 \pm 50,4$ Watt).

Ein wichtiger Aspekt, um zu zeigen, dass es einen minimalen Trend zu besseren Leistungsergebnissen aufgrund der Intervention gab, ist der Umstand, dass die Werte von peakWatt, der IAAS, des PWC 120 und des PWC 140 in Visite 3, also nach der Wash-out-Phase, wieder so ausfielen bzw. in einem ähnlichen Bereich lagen, wie es zu Beginn der Intervention bei Visite 1 war. Die durchgeführte Wash-out-Phase war genau zu diesem Zweck durchgeführt worden, um zu beweisen, dass eine Veränderung durch die Intervention ausgelöst wurde und nicht eine zufällige Erscheinung war.

Ziel der Studie war es, einerseits einen Trainingseffekt zu vermeiden, zum anderen aber auch einen „Triggereffekt“ auf die Probanden der Interventionsgruppe auszulösen. Der Grat zwischen „intensiv genug, um den Triggereffekt zu erreichen“, jedoch „nicht so intensiv, dass es zu einem Trainingseffekt kommt“, ist schmal und vielleicht gibt es ihn auch gar nicht bezüglich der hier gestellten Fragestellung.

Zusammenfassend kann die Frage, ob es zu einem Trainingseffekt der Probanden in der Trainingsgruppe kam, folgendermaßen beantwortet werden: Es kam zu einem minimalen Trend einer insgesamt verbesserten Leistungsfähigkeit. Dieser Trend war jedoch nicht statistisch signifikant. Es wäre aufgrund der hohen Intensität des Trainings zu erwarten gewesen, dass es möglicherweise zu einem viel größeren Trainingseffekt kommt. Eventuell spielt der Umstand, dass die Probanden in der Bewegungsgruppe eine recht gute allgemeine Fitness aufwiesen und daher Verbesserungen in der Leistungsfähigkeit schwerer zu erzielen sind als bei völlig untrainierten Personen, eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

3. Wurde der circadiane Rhythmus der Nachtschichtarbeiter durch die Trainingsintervention beeinflusst?

- Es kam in der Interventionsgruppe zu keiner signifikanten Verschiebung der höchsten Melatonin- und Kortisolkonzentrationen.

Weder die höchsten Melatonin- noch die höchsten Kortisolkonzentrationen zeigten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Visiten in der Trainingsgruppe.

Ein nennenswerter Punkt ist, dass die Tagesverläufe mit Messwerten erstellt wurden, die alle drei Stunden erhoben wurden, dadurch also größere Zeiträume vorliegen, in denen keine Messergebnisse vorhanden sind.

Die maximale Melatoninkonzentration wurde in der Interventionsgruppe bei Visite 1 um 03:30 Uhr \pm 01:56 Std. gemessen, bei Visite 2 wurde der höchste Wert um 03:00 Uhr \pm 02:32 Std. ermittelt und bei Visite 3 um 3:20 Uhr \pm 01:29 Std.

Die höchste Kortisolkonzentration wurde im Mittel in der Interventionsgruppe zu Beginn der Studie um 04:30 Uhr \pm 07:13 Std. gemessen. Bei Visite 2 war es um 06:38 Uhr \pm 06:38 Std. und bei Visite 3 um 06:45 Uhr \pm 01:55 Std..

Während es bei den maximalen Melatoninkonzentrationen zu einem geringen Trend zu einer Phasenverfrühung kam, zeigte sich bei den höchsten Kortisolkonzentrationen ein Trend zu einer Phasenverzögerung. Die nicht signifikante, zeitliche Phasenverschiebung beider Hormone geht also zeitlich nicht in die gleiche Richtung.

Weiterhin war das Studienziel, dass es zu einer Phasenverzögerung hinsichtlich der Melatoninkonzentrationen kommen sollte, da die Probanden bezüglich der Stoffwechsellage von Glukose während der Nachtschicht länger im sogenannten „Tagmodus“ bleiben sollten. Hierfür wäre ein späterer Anstieg der Melatoninkonzentrationen notwendig, der sich leider auch als Trend nicht gezeigt hat.

Eine interessante Frage ist zudem, ob die Studienteilnehmer einen gestörten circadianen Rhythmus aufwiesen. Hinsichtlich der Melatoninkonzentrationen kann dies verneint werden. Der nächtliche Peak wird üblicherweise ungefähr um 03:00 bis 4:00 Uhr erreicht und variiert je nach Chronotypus (Claustrat et al., 2005). Die höchsten Werte in dieser Studie wurden im Mittel in den drei Visiten in der Interventionsgruppe zwischen 03:00 Uhr und 03:30 Uhr nachts gemessen. Die maximalen Werte in der Kontrollgruppe zeigten sich durchschnittlich zwischen 03:00 und 03:15.

Kortisol ist der Haupt-Akteur hinsichtlich der neuroendokrinen Antwort auf Stress und sein Tagesprofil, das selbst bei Schlafentzug unverändert bleibt, ist ein exzellenter Marker für den circadianen Rhythmus (Griefahn and Robens, 2008). Bei Menschen, die am Tag aktiv sind, sind die Kortisolkonzentrationen um Mitternacht am niedrigsten und steigen kontinuierlich während der späteren Schlafphasen an. Dieser Phase schließt sich ein stärkerer Anstieg direkt in der Phase nach dem Erwachen an, gefolgt von einem schrittweisen Absinken des Kortisolspiegels während des Tages, wenn keine externen Stimuli erfolgen (Griefahn and Robens, 2008). Um Mitternacht herum können in der Regel nur noch geringe Konzentrationen gemessen werden (Stone et al., 2001).

Die 24-Stunden-Kortisolkonzentrationen in der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie wiesen den typischen Verlauf mit den niedrigsten Werten um Mitternacht herum und den höchsten Werten in den Morgenstunden auf. Auch bezüglich der Kortisolkonzentrationen zeigt sich bei den Studienteilnehmern kein verschobener circadianer Rhythmus im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv, weder zu Beginn der Studie noch im Studienverlauf.

Auffällig bei der Betrachtung der Grafiken 19 und 20 im Vergleich zu der Abbildung 21 im Ergebnisteil ist, dass die Abbildungen 19 und 20 den Eindruck erwecken, als läge der Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentrationen um 08:00 Uhr morgens, während die statistische Auswertung der Zeitpunkte der höchsten Konzentrationen Uhrzeiten etwa zwischen 04:30 Uhr und 07:00 Uhr ergeben hat. Dies resultiert aus zwei Dingen: zum einen war die Streuung der Zeitpunkte bezüglich der Kortisolkonzentrationen höher als bei den Melatoninkonzentrationen, so dass der oben beschriebene Effekt der unsaubereren Darstellung beim Melatonin nicht sichtbar ist. (Die Streuung der höchsten Konzentrationen von Melatonin und Kortisol sind in den Abbildungen 36 und 37 zu sehen). So kam es aufgrund der zufälligen Mittelwerte zu einer grafischen Unschärfe.

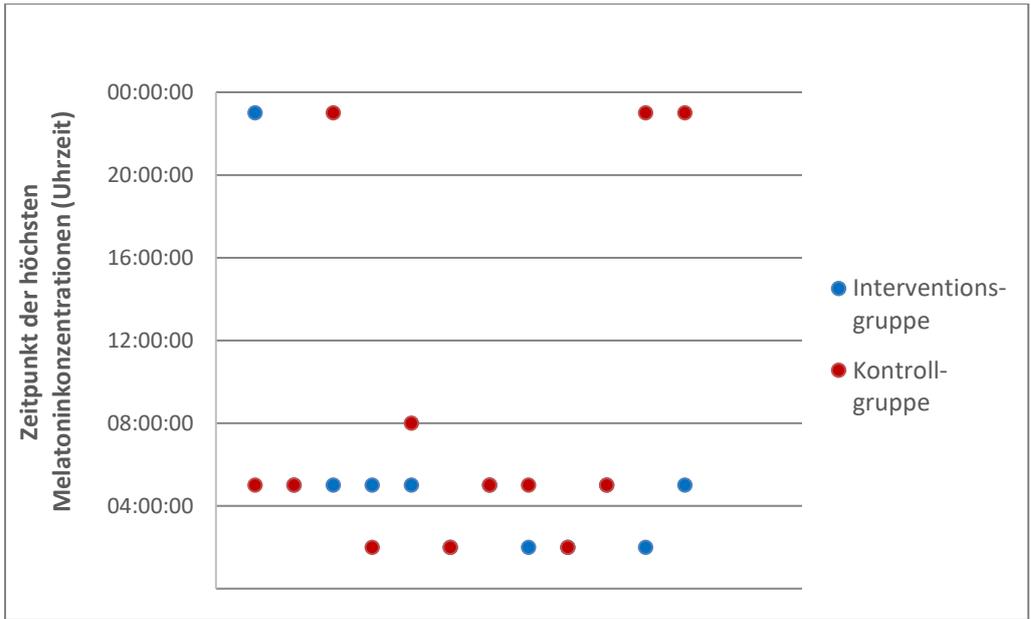


Abbildung 36: Zeitpunkt der höchsten Melatoninkonzentrationen in beiden Gruppen in Visite 1

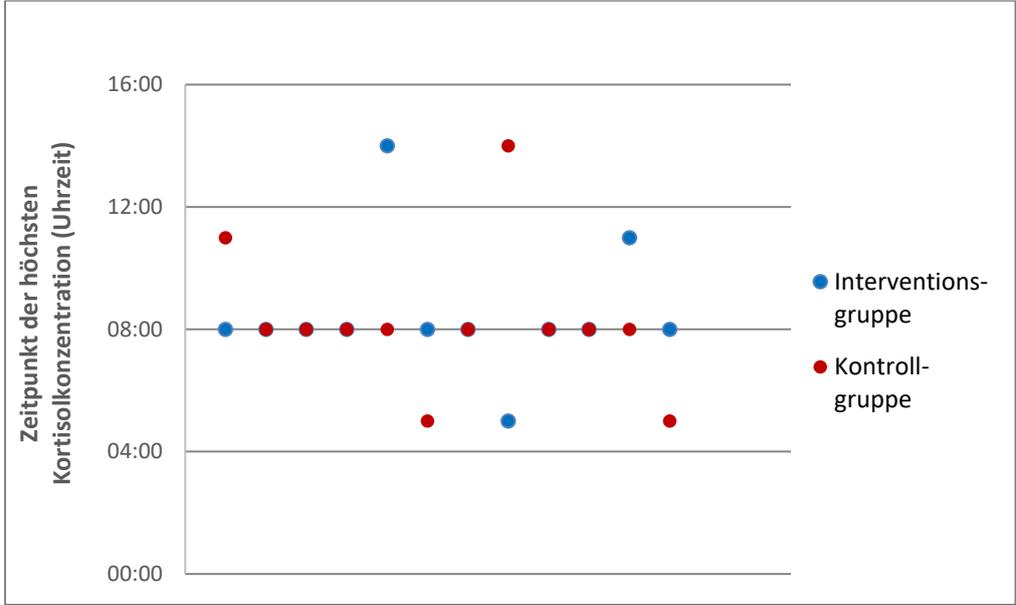


Abbildung 37: Zeitpunkt der höchsten Kortisolkonzentrationen in beiden Gruppen in Visite 1

Zum anderen war es teilweise schwierig zu entscheiden, ob sich die höchste Melatonin- und Kortisolkonzentration zeitlich nach vorne oder nach hinten verschoben hat, da die Messungen lediglich einen Ausschnitt aus dem täglichen Tagesprofil der Woche darstellen. So kann es vorkommen, dass sich ein Wert bei der nächsten Visite um mehrere Stunden verschoben hat, es aber schwer ist, eindeutig festzustellen, ob dies beispielsweise eine Phasenverfrüfung darstellt oder ob es sich ggf. noch um einen zeitlich verzögerten Wert des Tages zuvor handelt. Um dennoch eine Auswertung vornehmen zu können, musste

eine Annahme getroffen werden, die eine gewisse Fehleranfälligkeit zeigt. Die zeitliche Grenze lag bei der Auswertung bei 24:00 Uhr, also bei dem Übergang von einem kalendarischen Tag zum nächsten. Hier ein Beispiel: Lag bei einem Probanden die höchste Kortisolkonzentration bei Visite 2 bei 08:00 Uhr morgens und die höchste Konzentration bei Visite 3 bei 11:00 Uhr, wie in Abbildung 39 zu sehen ist, so ist von einer zeitlichen Verfrühung ausgegangen worden. Die höchste Kortisolkonzentration wurde quasi am Vortag gemessen, teilt man die Messungen der Blutkonzentrationen während der stationären Visite in zwei kalendarische Tage ein.

Uhrzeit	157-V2	157-V3
08:00	720,8	869,1
11:00	928,0	1133,7
14:00	620,6	518,5
17:00	641,9	648,9
20:00	327,8	329,6
23:00	156,3	233,9
02:00	158,0	296,5
05:00	1006,0	680,2
08:00	1372,4	994,1

Abbildung 38: Messergebnisse der Kortisolkonzentrationen bei Visite 2 und 3 bei einem ausgewählten Probanden

Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt bei der Auswertung war, dass es sich bei den stationären Messungen nicht um ein 24-Stunden-Profil handelt, sondern um eine Messung während des 25-stündigen Aufenthaltes. Es wurden alle drei Stunden die Melatonin- und Kortisolkonzentrationen im Blut gemessen und bestimmt. Die erste Messung wurde um 08:00 Uhr des ersten Tages auf der Station gemessen und die letzte Probe um 08:00 Uhr am Folgetag entnommen. Nun kam es vor, dass bei einem Probanden bei Visite 1 der höchste Kortisolwert am ersten Tag zu Beginn der stationären Visite gemessen wurde und bei Visite 2 um 08:00 Uhr am zweiten Tag, kurz bevor der Proband die Klinik wieder verlassen hat (siehe hierzu Abbildung 39). In der tabellarischen Übersicht und nach den oben genannten Kriterien erschien es, als wäre es zu einer zeitlichen Verschiebung der höchsten Werte gekommen, de facto lag aber die höchste Kortisolkonzentration jeweils bei 08:00 Uhr morgens, so dass nicht von einer Verschiebung gesprochen werden kann. In der Auswertung wurden alle 08:00-Uhr-Uhrzeiten einheitlich dem Folgetag (Tag 2) am Morgen zugeordnet.

Uhrzeit	114-V1	114-V2
08:00	1217,1	1569,9
11:00	906,1	476,8
14:00	614,6	530,1
17:00	497,3	602,5
20:00	441,5	275,6
23:00	234,5	193,8
02:00	195,7	110,9
05:00	695,5	115,7
08:00	1330,4	1508,0

Abbildung 39: Messergebnisse der Kortisolkonzentrationen bei Visite 1 und 2 bei einem ausgewählten Probanden

4. Hatte die Intervention einen messbaren Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden der Probanden?

- ➔ Das von einigen Probanden berichtete verbesserte Wohlbefinden während der Nachtschichten konnte nicht mittels der Auswertung der Fragebögen dargestellt werden.

Einige Teilnehmer in der Interventionsgruppe berichteten während der Trainingseinheiten von einem deutlich gesteigerten Wohlbefinden während der Nachtschichten. So kamen einige Teilnehmer später an den sogenannten „toten Punkt“, an dem die Müdigkeit extrem stark ist, oder er fiel nicht so deutlich und belastend aus. Die von den Probanden ausgefüllten Fragebögen PSQI, FINDRISK und IPAQ adressieren unterschiedliche Fragestellungen. Der PSQI untersucht die Schlafqualität der Studienteilnehmer, der FINDRISK zeigt das individuelle Risiko auf, in den nächsten zehn Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken und der IPAQ lässt Rückschlüsse zu über das Bewegungsverhalten der Kohorte.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Ergebnisse stellt sich nun die Frage, welche möglichen Faktoren dazu beigetragen haben könnten, dass der gewünschte Effekt auf den Glukosestoffwechsel und auf den circadianen Rhythmus der Studienteilnehmer ausgeblieben ist.

Zu diskutieren sind unter anderem die folgenden Aspekte:

- Zum einen ist es möglich, dass die Intensität und/oder die Häufigkeit des geplanten Trainings nicht ausreichend waren, um einen Effekt zu erzielen. Insbesondere dem Umstand, dass die Periodik der Nachtschichten bei den Probanden sehr unterschiedlich war, sollte Beachtung geschenkt werden. Es könnte weiterhin der Fall gewesen sein, dass die Compliance in der Interventionsgruppe nicht ausreichend war.
- Es sollte ebenfalls geprüft werden, ob der Zeitpunkt der Intervention nicht optimal gewählt war und somit der gewünschte Effekt ausblieb.

- Es wäre denkbar, dass der Zeitpunkt der Visiten so lag, dass ein Effekt auf den circadianen Rhythmus nicht mehr nachweisbar war, da sich die Probanden seit einigen Tagen bereits wieder in Tagschicht befanden.
- Weiterhin könnten einige Faktoren eine Rolle spielen, die den Effekt der Bewegungsintervention sozusagen untergraben haben, da er nicht stark genug war bzw. der Effekt von eventuellen Störfaktoren so einflussreich war (beispielsweise das Tageslicht).
- Es ist zu prüfen, ob die zu erwartende Phasenverschiebung potent genug ist, um signifikant auf den Glukosestoffwechsel einwirken zu können.
- Die besondere Rolle des Melatonins, als Marker einer Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus, sollte mit in Betracht gezogen werden.
- Es wäre möglich, dass die Probandenanzahl zu gering war, um einen Effekt statistisch zu erfassen.

6.2 Das Trainingsprogramm - Intensität, Anzahl aller Trainingseinheiten, Periodik und Compliance

Die Trainingseinheiten wurden als ein HIT-Training durchgeführt, also als ein hoch-intensives Training. Es bestand aus einer fünfminütigen Aufwärmphase bei 60-65 % der bei der Spiroergometrie erreichten maximal erreichten Pulsfrequenz, vier Intervallen je 4 Minuten bei 80-95 % der maximal erreichten Herzfrequenz sowie einem fünfminütigen Cool-down bei der gleichen Intensität wie während der Aufwärmphase. Die Erholungsphasen zwischen den Intervallen dauerten jeweils drei Minuten und wurden bei einer Belastungsintensität von 65-75 % des maximal erreichten Pulses durchgeführt. Die unten stehende Tabelle gibt hier einen Überblick.

Trainingsphase	Intensität (% von Hf_{peak})	Dauer
Warm-up	60-65%	5 min.
4 x HIT-Intervall	80-95%	4 min.
3 x Erholungsphase	65-75%	3 min.
Cool-down	60-65%	5 min.

Tabelle 8 : Inhalte des HIT-Trainingsprogramms

Das Trainingsprogramm sollte nicht dazu führen, dass die Probanden nach dem dreimonatigen Interventionszeitraum einen verbesserten Trainingszustand aufweisen, da der Effekt auf den Glukosestoffwechsel ausschließlich durch den veränderten circadianen Rhythmus zustande kommen sollte. Nun wird gerade ein HIT-Training in der sportwissenschaftlichen Literatur als eine besonders geeignete Trainingsform dargestellt, um in vergleichsweise kurzer Zeit und wenig Zeitaufwand eine deutliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erreichen (Kessler et al., 2012). Auf der anderen Seite musste das Trainingsprogramm ausreichend intensiv sein, um einen Trigger-Effekt auf den menschlichen Stoffwechsel auslösen zu können. Bei dem Entwurf des Studiendesigns musste also zwischen der Notwendigkeit einer bestimmten Belastungsintensität zum Auslösen eines Trigger-Effektes und der möglichst geringen Intensität zur Vermeidung desselben entschieden werden. Da der Trigger-Effekt jedoch allein von der einzelnen Belastungsintensität abhing, die Frage nach einem möglichen Trainingseffekt jedoch mehrere verschiedene Aspekte, wie beispielsweise die Häufigkeit des Trainings und den Trainingszustand der Probanden vor Studienbeginn mit einbezieht, fiel die Entscheidung auf das oben beschriebene HIT-Training.

Wie die statistische Auswertung ergeben hat, hat das Training zu keinem signifikanten Anstieg der körperlichen Leistungsfähigkeit geführt, was unter dem Gesichtspunkt der hohen Intensität des Trainings überraschend war. Dies kann eventuell mit dem Umstand zusammenhängen, dass die Probanden in der Interventionsgruppe im Durchschnitt eine körperliche Fitness aufwiesen, die für eine regelmäßige sportliche Betätigung spricht und dass das in dieser Studie durchgeführte Training keinen zusätzlichen, signifikant nachzuweisenden Trainingsreiz ausgelöst hat. So erreichten die Teilnehmer der Trainingsgruppe zu Beginn der Studie in dem Fahrrad-Ergometertest eine maximale relative Wattleistung von 2,7 W/kg/KG, während das Ergebnis der Kontrollgruppe bei 2,2 W/kg/KG lag. Der Normwert für die Interventionsgruppe liegt bei ca. 2,5 W/kg/KG, wenn man berücksichtigt, dass das durchschnittliche Alter 34,2 Jahre beträgt und sieben weibliche und fünf männliche Probanden in diese Gruppe eingeschlossen wurden. Die körperliche Fitness der Interventionsgruppe liegt also etwas über den Normalwerten für Untrainierte, kann zwar mit einem Prozentwert von 108% noch als „normale Leistungsfähigkeit“ eingestuft werden, liegt aber nahe der Grenze, ab der von einer „überdurchschnittlichen Leistungsfähigkeit“ gesprochen wird (Tomasits and Haber, 2011). Im Vergleich liegt der Normwert für die Kontrollgruppe bei 2,4 W/kg/KG, wenn berücksichtigt wird, dass sich in dieser Gruppe neun Frauen und drei Männer befanden, die ein durchschnittliches Alter von 37,3 Jahren hatten. Die im Ergometer-Test erreichte Wattleistung liegt bei 91% der Sollleistung und kann gerade noch als „normale Leistungsfähigkeit“ eingestuft werden, da ab einem Wert < 90% der Sollleistung von einer „unterdurchschnittlichen Leistungsfähigkeit“ die Rede ist (Tomasits and Haber, 2011).

6.2.1 Die Trainingsintensität

In der hier durchgeführten Studie sollte die Trainingsintensität einerseits so niedrig sein, dass es zu keinem signifikanten Trainingseffekt kommt. Andererseits musste die Intensität hoch genug sein, um einen Trigger-Effekt auf den menschlichen Stoffwechsel auszulösen, um dann letztendlich über eine Phasenverschiebung den Glukosestoffwechsel zu beeinflussen. Daher musste die Intensität der Trainingseinheiten in der Studienplanung sorgfältig abgewogen werden und verschiedene Aspekte berücksichtigt werden.

In der Sportwissenschaft weiß man seit langem, dass es am einfachsten ist, einen Trainingserfolg bei einer Person zu erreichen, die gänzlich untrainiert ist. Je höher der Trainingslevel, desto schwieriger ist es, die Leistungsfähigkeit noch weiter zu steigern. Wird bei einer gänzlich inaktiven Person schon eine Umstellung der Bewegungsgewohnheiten im täglichen Leben (Treppe statt Fahrstuhl, Fahrrad anstatt Auto, etc.) schon zu einer verbesserten Fitness führen, so wird bei Hochleistungs-Athleten mittels eines ausgeklügelten Trainingsplans und einer genau abgestimmten Trainingsperiodik versucht, die schon nahe am maximal möglichen liegende Leistungsfähigkeit noch weiter zu steigern.

Es ist also möglich, dass es in dieser Studie zu keinem signifikanten Anstieg der allgemeinen Leistungsfähigkeit bei den Probanden in der Trainingsgruppe kam, da diese bereits ein Trainingsniveau aufwies, bei dem es eines noch intensiveren und/oder häufigeren Trainings bedurft hätte, um einen Trainingseffekt auszulösen. Um sicher zu sein, dass das hier durchgeführte Trainingsprogramm grundsätzlich keine signifikanten Trainingseffekte bewirkt, müsste das Studiendesign nochmals mit gänzlich untrainierten Probanden durchgeführt werden.

Nun stellt sich weiterhin die Frage, ob die Trainingsintensität hoch genug war, um einen sogenannten Trigger-Effekt auslösen zu können. Das hier durchgeführte Training war ein intensives Ausdauer-training auf einem Fahrradergometer, das vier Intervalle von je vier Minuten Dauer bei einer Intensität von 80-95 % der individuellen maximalen Herzfrequenz betrug. Die Probanden absolvierten zwischen den Einheiten eine jeweils dreiminütige Erholungsphase bei 65-75 % der individuellen, maximalen Herzfrequenz. Die hier durchgeführte Art von Belastung entspricht einem aeroben Intervalltraining und wird in der sportwissenschaftlichen Literatur beschrieben sowie in der Trainingspraxis angewandt (Kessler et al., 2012).

Die am meisten vertretenen HIT-Programme im Ausdauersport sind das Sprint-Intervalltraining und das aerobe Intervalltraining. Bei dem Sprinttraining werden sehr hoch intensive, kurze Sprintintervalle von meist 30 Sekunden Dauer absolviert und von Erholungspausen von vier bis viereinhalb Minuten Dauer abgelöst. Bei dem aeroben Intervalltraining haben die Intervalle eine Dauer von in der Regel vier Minuten und sind unterbrochen durch drei- bis vierminütige Pausen bei geringer Intensität. Bei beiden HIT-Programmen werden üblicherweise vier bis sechs Zyklen absolviert (Kessler et al., 2012).

Für die Fragestellung, ob die Trainingsintensität ausreichend war, um einen Trigger-Effekt auszulösen, bedeutet dies, dass es sich bei dem hier durchgeführten Training um ein sehr intensives Training handelte, von dem auszugehen war, dass es ausreichend potent war, Einfluss auf die menschlichen Stoffwechselvorgänge zu nehmen.

Gestützt wird diese Annahme durch Ergebnisse in der wissenschaftlichen Literatur. So wurde in der Studie um Van Reeth *et al.* aus dem Jahr 1994 eine Trainingsintensität von 40 % bzw. 60 % der maximalen VO_2 gewählt. Diese Intensität ist weitaus geringer als die, die in der hier durchgeführten Studie gewählt wurde. Van Reeth *et al.* berichten, dass es bereits bei der niedrigen Belastungsintensität zu einem geringen Effekt auf die Plasmakonzentration des Kortisons bei den Studienteilnehmern kam (Van Reeth et al., 1994). Es ist also stark anzunehmen, dass die Belastungsintensität in der EuRhythDia-Studie ausreichend war, um einen Trigger-Effekt auf den menschlichen Stoffwechsel auszulösen.

Andererseits berichten die Wissenschaftler, dass es in ihrer Untersuchung zu keinem akuten Effekt auf die Melatoninkonzentration kam. Die Melatoninkonzentration wurde auch in der EuRhythDia-Studie als primärer Endpunkt verwendet, um Veränderungen im Tag-Nacht-Rhythmus aufzuzeigen. Mit der zeitlich definierten Trainingsintervention sollte in der gleichen Nacht eine Phasenverzögerung erreicht werden. Der damit länger aktive Stoffwechsel im „Tagmodus“ sollte wiederum einen positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel nehmen. Eine mögliche Ursache hierfür, dass dieser Effekt leider in der hier durchgeführten Arbeit nicht gezeigt werden konnten, wäre, dass die Trainingsintervention keinen gewünschten Akut-Effekt auf die Melatoninkonzentration hatte. Es wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht, ob es zu akuten Veränderungen in der Melatoninkonzentration nach einer Trainingseinheit kam, so dass hier an dieser Stelle nur spekuliert werden kann.

6.2.2 Die gesamte Anzahl der Trainingseinheiten

Auch die Häufigkeit des Trainings hat natürlich einen wichtigen Einfluss auf die Effekte bezüglich einer Trainingsverbesserung. Die Probanden mussten mindestens drei Nachtschichten pro Monat absolvieren, um das Einschlusskriterium hinsichtlich der Nachtschichthäufigkeit zu erfüllen. Dadurch war es aber auch möglich, dass die in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer deutlich mehr Nachtschichten und somit Trainingseinheiten absolvierten. So absolvierte ein Proband in dem Interventionszeitraum acht Trainingseinheiten (durch Krankheit konnten nicht alle zehn Trainingseinheiten vor den Nachtschichten wahrgenommen werden), während ein anderer Proband mehr als dreimal so viele, nämlich 25 Trainingseinheiten, absolvierte. Die Häufigkeit der Einheiten war somit sehr unterschiedlich. Wie viele dieser Trainingseinheiten absolviert werden „dürfen“, ohne dass es zu einem Trainingseffekt kommt, bleibt offen, hängt aber von vielen Faktoren ab. So spielt, wie oben beschrieben, die Grundfitness zu Beginn der Intervention eine Rolle und auch wird in der Sportwissenschaft immer mehr von sogenannten „Respondern“ und „Nicht-Respondern“ gesprochen, was das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Verbesserung der Leistungsfähigkeit betrifft (Davids and Baker, 2007).

6.2.3 Die Periodik des Schichtplans

Ein weiterer, sehr interessanter Punkt ist die Periodik der Nachtschichten, die die Probanden absolvierten. Einschlusskriterium war lediglich, mindestens drei Nachtschichten pro Monat zu leisten. Wie oben beschrieben, konnte es sein, dass ein Proband deutlich über diesem Mindestmaß lag. Dabei ist auch zu beachten, dass die Verteilung der Nachtschichten über den Interventionszeitraum sehr unterschiedlich sein kann. So ist es möglich, die durchgeführten Nachtschichten eher zusammenhängend, also mehrere Tage hintereinander, zu absolvieren, während andere Probanden lediglich einzelne Nachtschichten absolvierten. Dieser Umstand ist auch abhängig von der Berufsgruppe und deren Arbeitsplanung für die Mitarbeiter. Die Probanden dieser Studie kamen aus sehr unterschiedlichen Berufsfeldern. Es waren viele Krankenschwestern dabei, aber auch Ärzte, Polizisten, Angestellte im öffentlichen Dienst, Freiberufler etc.

In der aktuellen Literatur bezüglich des Einflusses eines Trainings auf den circadianen Rhythmus kamen einige Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass einzelne Trainingseinheiten keinen Effekt auf den Tag-Nacht-Rhythmus auslösen, sondern dass mehrere Einheiten notwendig seien.

So kam die Forschergruppe um Miyazaki *et al.* zu der Erkenntnis, dass mehrere Trainingseinheiten in Folge notwendig sind, um einen Effekt auf den circadianen Rhythmus auszulösen (Miyazaki *et al.*, 2001). In einer Forschungsarbeit aus dem Jahr 2001 machten die Wissenschaftler zwei Experimente. In beiden Studienprotokollen wurden die Probanden auf einer Isolierstation untersucht, auf der kein Tageslicht den Probanden ermöglichte, sich zeitlich zu orientieren. Einmal trainierten die Probanden an zwölf Tagen hintereinander zweimal täglich für insgesamt zwei Stunden (inkl. Erholungszeiten) und in dem zweiten Studienprotokoll wurde untersucht, welchen Effekt eine einzelne Trainingseinheit auf den menschlichen circadianen Rhythmus hat. Die Forschergruppe konnte zeigen, dass sich ein signifikanter Effekt auf den Melatoninrhythmus erst nach sechs Tagen Intervention zeigte. Gleichmaßen fanden sie heraus, dass eine einzelne Trainingseinheit, die entweder zwischen 09:00 und 11:00 Uhr, zwischen 15:00 und 17:00 Uhr oder nachts zwischen 00:00 und 02:00 Uhr durchgeführt wurde, zu keinem signifikanten Effekt führte. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist die Tatsache, dass kein maximaler Belastungstest zu Beginn der Untersuchung durchgeführt wurde, sondern als Belastungsintensität pauschal eine Belastungsherzfrequenz von 140 Schlägen/min. gewählt wurde. So kann ein Puls von 140 Schlägen/min. bei einem Probanden ein recht moderates Training bedeuten, während diese Intensität für einen anderen Studienteilnehmer bereits eine intensive körperliche Belastung darstellt. Als Fazit fassen die Forscher zusammen, dass es mehrerer konsekutiver Trainingseinheiten bedarf, um eine signifikante Phasenverschiebung auszulösen. Auch wenn die einzelnen Einheiten keine signifikante Änderung in den Melatoninwerten zeigte, schlossen die Wissenschaftler nicht aus, dass eine einzelne Einheit zu einem anderen Tageszeitpunkt doch einen Effekt haben kann. Gleichzeitig weisen sie darauf hin, dass eine zu erwartende Phasenverschiebung einer einzelnen Einheit etwa 0,12 Stunden beträgt und die Größenordnung zu klein ist, um durch eine Phasenverschiebung des Melatonins aufgedeckt werden zu können.

Die Wissenschaftsgruppe um Laura Barger führte ein Training bei 18 jungen, gesunden Probanden bei stark gedimmtem Licht auf einer Isolierstation durch, das an sieben aufeinander folgenden Tagen stattfand. Trainiert wurde nachts dreimal für je 45 Minuten. Die Forscher konnten zeigen, dass nach dem Interventionszeitraum von einer Woche in der Bewegungsgruppe eine Phasenverzögerung von über drei Stunden zu erkennen war (Barger *et al.*, 2004). Auch hier zeigte sich der Effekt nach mehreren Interventionseinheiten nacheinander.

Andere Forschergruppen bestätigten hingegen die Annahme, dass bereits einzelne Einheiten eines körperlichen Trainings zu einer Verschiebung des Tag-Nacht-Rhythmus führen können.

So wurde in einer Studie von Van Reeth *et al.* untersucht, ob eine einzelne Trainingseinheit einen Effekt auf den menschlichen circadianen Rhythmus hat (Van Reeth *et al.*, 1994). In die Studie wurden 17 gesunde Probanden eingeschlossen, die unter gedimmten Lichtverhältnissen (unter 500 Lux) ein nächtliches Ausdauertraining von insgesamt drei Stunden Dauer durchführten. Der Zeitpunkt der Intervention wurde so gelegt, dass er frühestens fünf Stunden und spätestens vier Stunden nach dem individuellen rektal gemessenen, nächtlichen Temperaturminimum lag. Die gesamte Einheit bestand aus fünf Zyklen von jeweils 15 Minuten Training bei 40 % der individuellen VO_2max , 15 Minuten bei 60 % der individuellen VO_2max sowie aus einer Minute Cool-down und fünf Minuten Ruhezeit. Als Endpunkte wurden die

Blutkonzentrationen von Melatonin, Kortisol und TSH gemessen. Zusätzlich wurde noch die rektale Körpertemperatur bestimmt. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurde in der Arbeit von Van Reeth *et al.* der normale Schlaf-Wach-Rhythmus nicht vor Studienbeginn künstlich verändert, sondern die Probanden befanden sich in ihrem üblichen, persönlichen Schlaf-Wach-Rhythmus. Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass die Probanden keine Mahlzeiten zu sich nahmen, sondern über eine intravenöse Glukosegabe Energie zugeführt bekamen. So wurden Mahlzeiten, die als exogener Zeitgeber fungieren, als Störfaktor ausgeschlossen. Als Ergebnis fanden die Forscher heraus, dass es am Folgetag nach der nächtlichen Trainingseinheit zu einem um circa eine Stunde späteren Anstieg der Melatoninkonzentration kam. Die Phasenverzögerung war geringer, wenn die Intervention in der späteren Nacht oder in den frühen Morgenstunden stattfand und der Effekt der Verzögerung war größer, wenn das Training in der frühen Nachtphase absolviert wurde. Diese Arbeit bestätigt also die Annahme, dass eine einzelne Trainingseinheit vermag, einen Einfluss auf den menschlichen circadianen Rhythmus zu nehmen. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass helles Licht sowie die Einnahme von Mahlzeiten als Störfaktor ausgeschaltet waren und dass als Zeitpunkt der Intervention die Nacht ausgewählt wurde. Eine Phase also, in der der Mensch normalerweise ruht und schläft.

In der Studie von Buxton *et al.* aus dem Jahr 1997 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bereits eine einzelne Einheit eines körperlichen Ausdauertrainings zu einer zeitlich verzögerten Phasenverschiebung der Melatoninproduktion am Tag nach der Trainingseinheit führten. Es wurden zwei verschiedene Intensitäten untersucht. Die Trainingsintervention wurde nachts durchgeführt und bestand aus entweder einer moderaten Einheit über drei Stunden bei 40-60% der VO_2max (dieses Studiendesign wurde bereits in der Arbeit von Van Reeth *et al.* im Jahr 1994 genutzt) oder einer intensiveren Einheit von 40 Minuten (plus Aufwärmphase und Cool-down) bei 75% der VO_2max . Beide zeigten den Effekt einer signifikanten Phasenverschiebung am Tag nach der Intervention. Die Phasenverzögerung in der Trainingsgruppe, die höher intensiv trainiert hat, lag bei 55 Minuten und in der weniger intensiv trainierenden Gruppe bei 63 Minuten. Beide Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Buxton *et al.*, 1997b).

Eine weitere wissenschaftliche Arbeit zeigt, dass es nach einer einzelnen Trainingseinheit bereits zu Verschiebungen im circadianen Rhythmus kommen kann. Die Arbeitsgruppe um Baehr *et al.* veröffentlichte 2003 einen wissenschaftlichen Artikel, in dem der Einfluss einer einzelnen Trainingseinheit auf den circadianen Rhythmus von jüngeren und älteren Probanden untersucht wurde. Die Studienteilnehmer trainierten zu der Zeit, wenn sie normalerweise zu Bett gehen. Insgesamt verschob sich die Bettruhezeit dadurch am Interventionstag um vier Stunden. Die Trainingseinheit bestand aus einem insgesamt dreistündigen Training, das sich aus fünf einzelnen Einheiten zusammensetzte. Diese wiederum setzten sich wieder, wie schon bei Van Reeth *et al.* und bei Buxton *et al.*, aus je 15 Minuten Training bei einer Intensität von 40% der individuellen VO_2max und aus weiteren 15 Minuten bei 60% der jeweiligen VO_2max zusammen, sowie einer einminütigen Cool-down-Phase und fünf Minuten Ruhezeit. Danach erfolgte ein erneuter Trainingszyklus. Um festzustellen, ob es zu einer Veränderung des circadianen Rhythmus kam, wurde zum einen die Melatoninkonzentration im Plasma (alle 20, 30 oder 60 Minuten, je nachdem, wie sensibel der Zeitpunkt bezüglich einer möglichen Phasenverschiebung erschien) bestimmt, zum anderen wurde die rektale Temperatur gemessen. Verglichen wurden die Resultate mit denen der Kontrollgruppe. Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass es in beiden Trainingsgruppen zu einer signifikanten höheren Phasenverzögerung kam. In der jüngeren Studiengruppe kam es am darauffolgenden Tag zu einem um 0,75 Stunden späteren Melatoninanstieg, während die Phasenverzögerung in der älteren Interventionsgruppe bei 0,5 Stunden lag. Der Unterschied zwischen der jüngeren und älteren Interventionsgruppe

war nicht signifikant. Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass es an dem Tag bzw. in der Nacht der Intervention zu höheren Melatoninkonzentrationen im Blut kam im Vergleich zu den Basismesswerten und zu den Werten, die am Folgetag gemessen wurden, dies also ein unmittelbarer Effekt war, der durch das Training eintrat (Baehr et al., 2003).

Wie zu erkennen ist, gibt es derzeit keinen einheitlichen Stand der Wissenschaft zu der Frage, wie viele Trainingseinheiten, ggf. auch in direkter Folge, notwendig sind, um einen Effekt auf den circadianen Rhythmus auszulösen. Was sich jedoch abzeichnet ist, dass eine einzelne Trainingseinheit vermutlich am darauffolgenden Tag zu einem späteren Melatoninanstieg führt und somit von einer Phasenverzögerung gesprochen werden kann. Das bedeutet, dass bei zwei aufeinander folgenden Nachtschichten in der zweiten Nacht eine Anpassung an die arbeitsbedingten Umstände erfolgen würde. In der hier durchgeführten Studie wurden 21,1 % der gesamten Anzahl an absolvierten Nachtschichten als einzelnen Einheit gearbeitet, 30,3% der Nachtschichten wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen geleistet, bei 24,3% der Nachtschichten arbeiteten die Probanden drei Tage nacheinander und in 21,6% der Fälle vier Nachtschichten in Folge. In 2,7% der Nachtschichten wurden sogar fünf aufeinanderfolgende Tage als Nachtschicht gearbeitet. Da in der hier durchgeführten Studie eine Misch-Konstellation vorlag, ist es kaum möglich, in die eine oder andere Richtung zu argumentieren. Dafür müsste in einem neuen Studiendesign zwischen Nachtschichtarbeitern unterschieden werden, die nur einzelne Nachtschichten absolvieren und zwischen denen, die mehrere konsekutive nächtliche Arbeitseinsätze leisten.

6.2.4 Die Compliance

	Nachtschichten (= n)	Nachtschichten mit Intervention (= n)	% der Nachtschichten mit Intervention
Mittelwert	17,4	15,2	87,4
Standardabweichung	4,4	4,5	

Tabelle 9: Compliance der Interventionsgruppe

Hinsichtlich der Frage, warum der erhoffte Effekt auf den Glukosestoffwechsel ausblieb, ist es interessant, sich die Compliance der Probanden anzuschauen. Unter Umständen war das Verhältnis von geleisteten Nachtschichten und davor absolviertem Training nicht ausreichend. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe absolvierten im Durchschnitt 17,4 Nachtschichten in dem dreimonatigem Interventionszeitraum, bei durchschnittlich 15,2 Nachtschichten wurde im Zeitfenster von zwei Stunden vor Beginn der Nachtschicht das Training durchgeführt. Dies entspricht einer Compliance von 87,4 %. Da es nach bestem Wissen keine ähnliche, veröffentlichte Studie gibt, kann es keine abschließende Antwort auf die Frage geben, ob die Compliance bei den Studienteilnehmern ausreichend war. Eine Compliance von 87,4 % erscheint jedoch als gut und ausreichend zu sein, um theoretisch einen Effekt auslösen zu können.

6.3 Der Zeitpunkt der einzelnen Intervention

Das Ziel der Studie war es, einen Einfluss auf den circadianen Rhythmus der Studienteilnehmer auszuüben. Dieser Effekt sollte durch den Trigger-Effekt der Bewegungsintervention ausgelöst werden.

In der Literatur wird nicht nur, wie oben beschrieben, darüber diskutiert, wie häufig und aufeinander folgend Trainingseinheiten absolviert werden sollten, damit die körperliche Aktivität einen Einfluss auf den circadianen Rhythmus nimmt. Es wurde in den vergangenen Jahren auch viel Forschung zu dem Thema durchgeführt, welches der richtige Zeitpunkt im Tagesverlauf für eine Bewegungsintervention ist, um den gewünschten Effekt auf den menschlichen Tag-Nacht-Rhythmus auszulösen.

Die Trainingseinheiten in dieser Studie sollten laut Studienprotokoll innerhalb von zwei Stunden vor Beginn einer jeden Nachtschicht durchgeführt werden. Arbeitsbeginn war bei den Probanden meist 20 oder 21 Uhr. Mit dem Training wurde in der Regel etwa 1,5-2 Stunden vorher begonnen, damit noch Zeit zum Duschen etc. blieb. Viele Probanden arbeiteten auf dem Gelände des Universitätsklinikums, wo auch das Training stattfand. Andere hingegen mussten nach der Interventionseinheit noch einen längeren Arbeitsweg zurücklegen, so dass nach Durchführung des Trainings noch reichlich Zeit für die Fahrt eingeplant werden musste. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass die meisten Trainingseinheiten in den Abendstunden zwischen 18 und 20 Uhr durchgeführt wurden.

In der wissenschaftlichen Literatur wurde in den vergangenen Jahren von unterschiedlichen Forschergruppen untersucht, welchen Effekt ein körperliches Training auf den menschlichen circadianen Rhythmus hat, wenn es zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt wird.

Die wissenschaftliche Arbeit von Van Reeth *et al.* aus dem Jahr 1994 zeigte, dass eine Einheit eines nächtlich durchgeführten Trainingsprogramms von drei Stunden Dauer bei einer Intensität von 40-60 % der individuellen $VO_2\text{max}$ zu einer signifikanten Phasenverzögerung am Tag nach der Intervention führt. Der Zeitpunkt der Intervention wurde über die individuelle minimale nächtliche rektale Temperatur der Probanden festgelegt. So lag der Trainingszeitraum innerhalb von frühestens fünf Stunden vor dem persönlichen Temperatur-Minimum und spätestens vier Stunden nach diesem Zeitpunkt. Das früheste Training eines Probanden begann um 22:30 Uhr und das letzte Training eines anderen Probanden endete um 10:30 Uhr. Die Wissenschaftler konnten weiterhin zeigen, dass die Phasenverzögerung am größten war, wenn das Training in der frühen Nachtphase durchgeführt wurde, während sie geringer war, wenn die Intervention in der späten Nachtphase oder gar in den frühen Morgenstunden stattfand. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass es im Laufe des Morgens/Vormittages einen Zeitpunkt gibt, der wie ein Umkehrpunkt fungiert, ab dem dann nicht mehr Phasenverzögerungen auftreten sondern Verschiebungen in eine frühere Phase (Van Reeth *et al.*, 1994). Die Resultate dieser Studie von Van Reeth *et al.* unterstützen somit die Annahme, dass der Zeitpunkt der Bewegungsintervention entscheidend ist, ob aus der Trainingseinheit eine Phasenverschiebung resultiert, welche Höhe diese hat und in welche zeitliche Richtung dies geschieht.

Die Forschergruppe um Laura Barger kam in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 ebenfalls zu sehr interessanten Ergebnissen. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass der Effekt des körperlichen Trainings umso größer war, je dichter das Training zeitlich am Pre-Interventions-Melatoninanstieg des jeweiligen

Probanden lag. Dies erklären die Wissenschaftler mit der Tatsache, dass die Sensitivität des menschlichen Organismus und des circadianen Rhythmus in Bezug auf körperliche Aktivität im Tagesverlauf unterschiedlich ist. Die zeitliche Richtung und Größe der Phasenverschiebung ist also demnach abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt des individuellen circadianen Rhythmus die körperliche Aktivität durchgeführt wird. In der beschriebenen Studie war die Phasenverschiebung am größten, wenn die Intervention etwa vier Stunden nach dem individuellen Melatoninanstieg erfolgte. Es zeigte sich eine signifikant verringerte Phasenverzögerung, wenn die Intervention in einer späteren circadianen Phase stattfand. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung (Barger et al., 2004).

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1997 von den Wissenschaftlern um Buxton *et al.* geht hervor, dass eine nächtliche Einheit (Beginn um 23:30 Uhr) eines dreistündigen moderaten Trainings bei 40-60% der VO_2max zwar keinen akuten Effekt auf die Melatoninkonzentration verursachte, jedoch eine Phasenverschiebung am darauffolgenden Tag auslöste. Der Anstieg der Melatoninkonzentration setzte zu einem späteren Zeitpunkt ein. Gleichzeitig wurde in dieser Studie der Effekt einer höher intensiven Einheit (40 Minuten Training bei einer Intensität von 75% der VO_2max plus je 10 Minuten Aufwärmphase und Cool-down) auf die Melatoninkonzentration und auf den circadianen Rhythmus untersucht. Hier zeigte sich, dass die Melatoninkonzentration etwa 30 Minuten nach Trainingsbeginn um bis zu 50% anstieg und diese erhöhten Werte bis zu 80 Minuten persistierten. Auch hier konnte am darauffolgenden Tag eine Phasenverschiebung zu einem späteren Zeitpunkt hin festgestellt werden. Jedoch fand sich keine Korrelation zwischen den akut veränderten Melatoninwerten und dem Ausmaß der Phasenverschiebung. Zusammenfassend schreiben die Forscher in ihrem Artikel, dass nächtliche körperliche Aktivität, egal ob moderat oder höher intensiv, zu einer zeitlichen Verschiebung der Melatoninproduktion am darauffolgenden Tag führt (Buxton et al., 1997b).

In der Studie um Buxton *et al.* aus dem Jahr 2003 wurden die Erkenntnisse aus der Studie aus dem Jahr 1997 noch weiter vertieft, indem zusätzlich zu dem nächtlichen Training noch drei weitere Trainingsgruppen morgens, nachmittags und abends je einmal unter gediminten Lichtverhältnissen trainierten. Das Training, welches um 18:30 Uhr durchgeführt wurde, führte zu einem früheren Melatoninanstieg am darauffolgenden Tag. Zu einem akut signifikanten Anstieg der Melatoninwerte kam es nicht. Die durch das abendliche Training ausgelöste Phasenverschiebung am Folgetag war einen weiteren Tag später nicht mehr signifikant unterschiedlich. Das Training, das am Morgen und am Nachmittag durchgeführt wurde, zeigte keinen Effekt. Als Fazit resümieren die Wissenschaftler, dass ein abendliches Training eine Phasenverschiebung des Melatoninanstiegs am darauffolgenden Tag zu einem früheren Zeitpunkt hin auszulösen vermag (Buxton et al., 2003).

Dies sind in Bezug zu der hier durchgeführten Studie wichtige Erkenntnisse. Das abendliche Training in der Studie von Buxton *et al.* wurde um 18:30 Uhr durchgeführt, eine Zeit, zu der auch das Training in der EuRhythDia-Studie ungefähr absolviert wurde. Wenn also ein solches Training an dem gleichen Abend und in der gleichen Nacht keinen akuten Effekt auslöst, so kann nicht von einem akuten Triggereffekt des Trainings auf den menschlichen circadianen Rhythmus gesprochen werden. Buxton *et al.* schreiben, dass der Effekt erst am darauffolgenden Tag zu erkennen war und dann einen Tag später wieder verschwand. Und dieser Effekt war keine akute, am gleichen Abend auftretende Phasenverzögerung, wie sie bezüglich der EuRhythDia-Studie notwendig gewesen wäre, damit die Probanden länger im „Tagmodus“ bleiben. Die Intervention von Buxton *et al.* löste am nächsten Tag einen früheren Melatoninanstieg bei den Probanden aus, sie kamen also früher in den „Nachtmodus“ als zuvor. Ziel der hier durchgeführten Studie

war es jedoch, die Probanden der Interventionsgruppe länger im „Tagmodus“ zu halten, um eine Umstellung des Stoffwechsels auf ein nächtliches Niveau so weit wie möglich zeitlich nach hinten zu verschieben. Nicht nur, dass der positive Effekt verfehlt wäre, es wäre absolut kontraproduktiv, wenn die Probanden in der EuRhythDia-Studie, die mehrere Nachtschichten hintereinander absolvierten, am zweiten Tag der Nachtschicht-Reihe eine frühere Phasenverschiebung aufweisen würden, somit also noch früher in den „Nachtmodus“ gelangen würden als sowieso zuvor. Dies wäre ein vorsichtiger Erklärungsansatz für den Trend in der Interventionsgruppe zu höheren Glukosewerten während des OGTT's in Visite 2.

Wichtige Erkenntnisse zu der Erforschung des optimalen Zeitpunktes einer Trainingsintervention mit der Absicht, den menschlichen circadianen Rhythmus zu beeinflussen, lieferte eine Arbeit aus dem Jahr 2003 von der Forschergruppe um Erin K. Baehr. Die Wissenschaftler untersuchten den Effekt einer einzelnen, nächtlichen Trainingseinheit auf den circadianen Rhythmus von jüngeren und älteren Studienteilnehmern. Die Intervention fand zu der eigentlichen Zeit der Nachtruhe für eine Dauer von drei Stunden statt, d. h. es ist davon auszugehen, dass der Interventionszeitraum sehr wahrscheinlich in die Phase der ansteigenden Melatoninkonzentrationen fiel. Die Forscher fanden heraus, dass es zu einer signifikanten Phasenverzögerung in den beiden Trainingsgruppen kam, diese aber erst am darauffolgenden Tag zu erkennen war. Des Weiteren wurde in dieser Untersuchung deutlich, dass es als Akuteffekt in der Nacht, in der die Intervention stattfand, zu einer höheren Melatoninkonzentration kam als in der Nacht zuvor oder danach. Dies lässt vermuten, dass das Training in der Untersuchung von Baehr *et al.* nicht den gewünschten, akuten Triggereffekt auslöste, der in der Hypothese der EuRhythDia-Studie formuliert wurde, denn dann wäre es zu einem geringeren bzw. späteren Melatoninanstieg gekommen.

Im Gegenteil, der akute, nächtliche Melatoninanstieg ist eher als kontraproduktiv zu werten, da er die menschlichen Stoffwechselforgänge vermutlich vermehrt in Richtung „Nachtmodus“ verändern lässt. Und die am darauffolgenden Tag in der Studie von Baehr *et al.* eingetretene Phasenverzögerung kann möglicherweise, falls sie in der EuRhythDia-Studie ebenfalls ausgelöst wurde, wirkungslos gewesen sein, wenn die Probanden nur einzelnen Nachtschichten absolviert haben und die Phasenverzögerung somit nicht wirksam im Sinne des Studienprotokolls war.

Der Effekt der Phasenverschiebung am darauffolgenden Tag wäre ebenfalls nicht wünschenswert, wenn Probanden nur einzelne Nachtschichten absolvierten und danach während mehrerer darauffolgender Tagschichten möglichst schnell wieder in ihren normalen Schlaf-Wach-Rhythmus kommen sollten. Eine Phasenverzögerung am Abend nach einem nächtlichen Training während einer Nachtschicht wäre in diesem Fall also nicht nur effektiv, sondern sogar unerwünscht.

Eine weitere, sehr interessante Arbeit veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Shawn Youngstedt (Youngstedt et al., 2016). Sie untersuchten den Effekt von hellem Licht, körperlichem Training und hellem Licht in Kombination mit dem körperlichen Training. Die Interventionen fanden zu exakt der gleichen Zeit statt und wiesen die gleiche Dauer auf. Die Lichtintervention bestand aus 90 Minuten Exposition bei 5000 Lux und die Trainingseinheit aus einem Intervalltraining. Letzteres beinhaltete ein Intervalltraining, während dem sich Intervalle von 20 Minuten Länge bei 65-75 % der Herzfrequenzreserve mit Erholungsphasen von fünf Minuten Dauer bei einer Intensität von 30-40 % der individuellen Herzfrequenzreserve abwechselten. Die gesamte intensive Intervalldauer belief sich auf 75 Minuten plus 15 Minuten gesamte Erholungszeit. Die kombinierte Interventionsgruppe helles Licht und körperliches Training erhielt die

Maßnahmen in gleicher Intensität und Dauer, allerdings im Abstand von mindesten vier Stunden. Die Licht und Trainingsintervention kam zwischen 22:10 und 23:40 Uhr zur Anwendung, in der kombinierten Gruppe wurde in dieser Zeit das Licht angewendet und um 04:10-05:50 Uhr am darauffolgenden Tag absolvierten die Studienteilnehmer dann die Trainingseinheit. Die Wissenschaftler kamen zu dem Ergebnis, dass die kombinierte Intervention den größten Effekt auf eine Phasenverschiebung hatte. In dieser Gruppe konnte am Tag nach der Intervention eine Phasenverzögerung von 80,8 Minuten verzeichnet werden, wobei in der Licht-Interventionsgruppe und in der Trainingsgruppe eine Phasenverzögerung von 56,6 bzw. 47,3 Minuten zu verzeichnen war. Der Unterschied zwischen den Effekten der kombinierten Intervention und dem ausschließlichen Training war signifikant unterschiedlich, zwischen dem kombinierten Training und der Lichttherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auch war die Differenz zwischen der Lichtintervention und der Bewegungsintervention nicht signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass der Effekt von Licht und Trainingseinheit vergleichbar groß waren, intensive Bewegung auch als ein sehr starker Zeitgeber fungieren kann. Zum anderen zeigt diese Studie eindrucksvoll, wie wichtig der richtig gewählte Zeitpunkt für die jeweilige Intervention ist. Die einzelnen Interventionen wurden in einem Zeitraum durchgeführt, die der sonstigen Ruhephase entsprechen. In Studien an Hamstern und auch mit Menschen hat sich gezeigt, dass dies ein Zeitraum ist, der eine signifikante Phasenverzögerung erwarten lässt (Youngstedt et al., 2016).

Aus Versuchen mit Hamstern weiß man, dass sich bei diesen Tieren Licht und Training als Zeitgeber gegenseitig in ihrer Funktionsweise hemmen, wenn sie zur gleichen Zeit angewendet werden, sich jedoch ergänzen, wenn zwischen den Stimuli mehrere Stunden Differenz liegen. Dies konnte beispielsweise in einer Studie von Mrosovsky aus dem Jahr 1991 eindrucksvoll gezeigt werden. Die Hamster wurden durch das Anbieten eines neuen Laufrades zu intensiverer, dreistündiger Bewegung am frühen bis mittleren Tag animiert. Dies führte zu einer Phasenverfrühung von zwei bis drei Stunden. Einige der Hamster wurden in einem weiteren Experiment innerhalb von drei Stunden nach der Aktivität einer einstündigen Lichtexposition von 50 Lux ausgesetzt. Eine weitere Gruppe an Tieren wurde dieser Art von Licht acht Stunden nach dem Training ausgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt des aktiven Laufens im Laufrad auf den circadianen Rhythmus der Hamster durch den Lichtimpuls verstärkt wurde, wenn das Licht mit großem, zeitlichem Abstand angewendet wurde. Wurde das Licht innerhalb der ersten drei Stunden nach der Aktivität eingeschaltet, so wurde der Phasenverfrühungseffekt des Laufens aufgehoben (Mrosovsky, 1991). Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis kamen die Wissenschaftler M. Ralph und N. Mrosovsky in ihren Untersuchungen, die sie in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1992 präsentierten. Auch in dieser Studie wurden Hamster untersucht. Die Tiere wurden für einige Zeit in einem sogenannten 14:10-Tag-Nacht-Rhythmus gehalten (14 Stunden Licht und 10 Stunden Dunkelheit) und dann für 10 Tage völliger Dunkelheit ausgesetzt. Danach wurde die eine Gruppe von Hamstern entweder zu einer vermehrten Aktivität im Laufrad angeregt, wurde einem Lichtimpuls von 15 Minuten Länge und einer Lichtstärke von 8-40 Lux ausgesetzt oder bekam als Intervention die Aktivität und den Lichtimpuls zusammen. Die Tiere, die nicht zu einer intensiven Bewegung im Laufrad angehalten wurden, zeigten eine signifikante Phasenverfrühung. Dieser Effekt war nicht mehr signifikant nachweisbar, wenn die Tiere zuvor im Laufrad gelaufen waren. Die Hamster, die ausschließlich im Laufrad liefen, ohne einen Lichtimpuls zu erhalten, zeigten eine zu vernachlässigende Phasenverschiebung. Es kann also geschlussfolgert werden, dass die Aktivität im Laufrad den Effekt des Lichtes auf den circadianen Rhythmus der Tiere aufgehoben hat. Die beiden Wissenschaftler diskutieren die Ergebnisse jedoch von einem anderen Standpunkt aus, nämlich ausgehend von dem Effekt des Lichtes und dass intensive Bewegung vermag, den Effekt des Lichtes

aufzuheben. Nichtsdestotrotz agieren Licht und Bewegung auch in dieser Studie als Antagonisten bezüglich ihrer Funktion als Zeitgeber im Tag-Nacht-Rhythmus der Tiere. Dass es durch das Laufen im Laufrad zu weniger Lichteinfall in die Retina der Augen der Hamster gekommen ist, ist sehr unwahrscheinlich, heben doch die Tiere den Kopf während des Laufens im Laufrad und strecken so den Kopf dem Licht entgegen. Auch waren die Käfige, in denen das Laufrad installiert war, lichtdurchlässiger als die normalen Käfige, so dass die im Laufrad laufenden Tiere eher einer vermehrten Lichtexposition ausgesetzt waren. Die Wissenschaftler vermuten, dass es also nicht an einer Veränderung am Lichteinfall gelegen haben kann, sondern dass mehr zentrale Faktoren, vielleicht durch einen Effekt auf den inneren zeitlichen Schrittmacher selber, zu diesem Effekt kam (Ralph and Mrosovsky, 1992).

Einen anderen Ansatz nutzten S. Reebbs und N. Mrosovsky in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1989 um zu erforschen, welchen Effekt Licht und körperliche Aktivität auf den circadianen Rhythmus von Hamstern haben. Auch in dieser Studie wurden zwei Experimente durchgeführt. In dem ersten Experiment untersuchten die Forscher den Effekt von intensiver körperlicher Aktivität von unterschiedlicher Dauer. Die Hamster wurden entweder für eine, drei oder fünf Stunden in ein Laufrad gesetzt, nachdem sie 15 Tage lang in völliger Dunkelheit gehalten wurden. Der Effekt auf den circadianen Rhythmus der Tiere unterschied sich nach drei und fünf Stunden Bewegung nicht signifikant voneinander, war aber deutlich höher als nach nur einer Stunde intensiver körperlicher Aktivität. Die Phasenverfrühung nach drei und fünf Stunden intensiver körperlicher Aktivität lag bei etwa 2,8 Stunden. Die Wissenschaftler folgerten daraus, dass ein Minimum von drei Stunden körperlicher Aktivität bei Hamstern notwendig ist, um eine maximale Veränderung im Tag-Nacht-Rhythmus zu erzielen. Interessanterweise war der Effekt auch abhängig davon, wie intensiv sich die Tiere in dem Laufrad bewegten. Die Tiere, die sich weniger bewegten, zeigten auch signifikant geringere Verschiebungen im circadianen Rhythmus. In einem zweiten Experiment absolvierten die Tiere das oben beschriebene Aktivitätsprogramm, wurden allerdings sieben Tage später einer 14-stündigen Lichtexposition ausgesetzt, und zwar etwa fünf Stunden nach dem Zeitpunkt, an dem die Tiere vorher das Aktivitätsprogramm durchgeführt haben. Es zeigte sich eine Phasenverfrühung von weiteren 3,3 Stunden. Daraus folgern die beiden Wissenschaftler, dass körperliche Aktivität und Licht einen synergistischen Effekt auf eine Verschiebung des circadianen Rhythmus zeigen, wenn sie nicht zusammen zur Anwendung kommen. In dieser Studie lag die zeitliche Spanne zwischen beiden Interventionen allerdings nicht wie in den obigen Studien beschrieben bei mehreren Stunden, sondern sogar bei mehreren Tagen. Dennoch kann von einem additiven Effekt gesprochen werden (Reebbs and Mrosovsky, 1989).

Einen weiteren interessanten Aspekt der Adaptation unterschiedlicher circadianer Rhythmen durch unterschiedliche Zeitgeber diskutieren die Forscher um Yamanaka *et al.* in ihrer Veröffentlichung im Jahr 2014. Sie untersuchten den Effekt eines zweimal zweistündigen, täglichen Ausdauertrainings über vier Tage. Der Schlaf-Wach-Rhythmus wurde während dieser Zeit künstlich um acht Stunden vorverlegt, während sich an die vier Tage Interventionszeitraum eine sechstägige Untersuchungsphase anschloss, in der die Probanden eine freie Zeiteinteilung vornehmen konnten und zu den von ihnen gewählten Zeitpunkten schlafen durften. Das Training fand drei und sieben Stunden nach dem Aufwachen statt. Zusätzlich zu dem Ausdauertraining wurden die Probanden tagsüber sehr hellem Licht von über 5000 Lux ausgesetzt. Als Kontrollgruppe fungierte ein Kollektiv, das kein Training absolvierte, aber hellem Licht ausgesetzt war. Primäre Endpunkte in dieser Studie waren der Schlaf-Wach-Rhythmus sowie der circadiane Rhythmus des Melatonins. Als Ergebnis fanden die Forscher heraus, dass die Aktivität eine Desynchronisation beider circadianer Rhythmen verhindert hat. In der Gruppe, die hellem Licht ausgesetzt war und trainierte, waren der Schlaf-Wach-Rhythmus und der Melatoninrhythmus während der Phase der freien

Zeiteinteilung um das gleiche Maß nach vorne verlagert. In der Kontrollgruppe, die sehr hellem Licht ausgesetzt war und kein Ausdauertraining absolvierte, kam es zu keiner Veränderung im circadianen Melatoninrhythmus, sehr wohl aber im individuellen Schlaf-Wach-Rhythmus, so dass die Probanden eine circadiane Desynchronisation aufwiesen. In dieser wissenschaftlichen Arbeit zeigte sich also ein additiver Effekt von sehr hellem Licht und körperlicher Betätigung im Sinne einer homogenen Adaptation des Tag-Nacht-Rhythmus und des Melatoninrhythmus. Die Wissenschaftler diskutieren die Möglichkeit, dass der Melatoninrhythmus vornehmlich durch Licht beeinflusst wird, der Schlaf-Wach-Rhythmus hingegen durch anderen Zeitgeber, wie beispielsweise Bewegung oder ein Schichtplan bei der Arbeit (Yamanaka et al., 2014). Im Gegensatz zu der Arbeit von Youngstedt *et al.* wurde in dieser Studie der Schlaf-Wach-Rhythmus während des Interventionszeitraumes zeitlich um acht Stunden nach vorne verlagert, die Trainingsintervention fand tagsüber über vier konsekutive Tage in der Wachphase statt und das helle Licht wurde über mehrere Stunden angewendet. Diese Unterschiede im Studiendesign scheinen dazu zu führen, dass hier ein zusätzlicher Effekt von körperlicher Aktivität zu der Licht-Intervention zu verzeichnen war (Yamanaka et al., 2014).

6.4 Die Bestimmungen der Melatoninkonzentrationen während der stationären Visiten

In der hier durchgeführten Studie wurden die Melatoninkonzentrationen der Probanden drei bis sieben Tage nach der letzten Nachtschicht gemessen. Das bedeutet, dass auch die letzte Intervention dementsprechend lange her war. Nun könnte man annehmen, dass, wenn die Bewegungsintervention zu einer Phasenverschiebung im circadianen Rhythmus geführt hätte, dass dieser Effekt einige Tage nach der letzten Intervention eventuell nicht mehr vorhanden war oder zumindest soweit abgeschwächt war, dass ein signifikanter Nachweis nicht mehr möglich war.

Diese Annahme wird durch eine Studie aus dem Jahr 2003 gestützt. Buxton *et al.* haben in einer Studie aus dem Jahr 2003 zeigen können, dass eine einzelne Trainingseinheit, die am Abend gegen 18:30 Uhr begann, zu einer signifikanten Phasenverfrühung des circadianen Rhythmus am nächsten Tag, gemessen an den Plasma-Melatoninkonzentrationen, führen kann. Dieser signifikante Unterschied war am darauffolgenden Tag (ohne Intervention am Abend zuvor) schon soweit abgeschwächt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden konnte (Buxton et al., 2003).

Weiterhin wird in einem Review Artikel aus dem Jahr 2005 über die Physiologie und Pathophysiologie von Melatonin darauf hingewiesen, dass der Melatoninrhythmus zwar ein sehr stabiler circadianer Rhythmus ist und außer einem Störfaktor eine sehr reproduzierbare intra-individuelle Eigenschaft besitzt, aber dieser Störfaktor, nämlich das Licht, einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Plasma-Melatoninkonzentration besitzt (Claustrat et al., 2005). Künstliches, nächtliches Licht einer gewissen Stärke hemmt die Melatoninproduktion. Nächtliche Lichtintensitäten von 2500 Lux für eine Dauer von 30 Minuten (zwischen 00:30 und 01:00 Uhr nachts) unterdrückt die Melatoninsekretion akut sehr stark. Selbst Lichtintensitäten von 300 Lux haben immer noch einen signifikant hemmenden Effekt auf die unmittelbare Melatoninproduktion. In einer Studie von Bojkowski *et al.* zeigte sich, dass die Melatoninkonzentrationen nach der halbstündigen Lichtintervention mit 300 Lux nur bei 51 ± 14 % der Werte lagen, wie

die, die in der Kontrollgruppe gemessen wurden. In der Interventionsgruppe, die dem sehr hellen Licht ausgesetzt war, lagen die Melatoninkonzentrationen nach den 30 Minuten Lichtexposition nur noch bei 39 ± 6 % der Vergleichswerte. Die Melatoninwerte der Probanden, die 300 Lux ausgesetzt waren, begannen innerhalb von 15 Minuten wieder zu steigen, nachdem die Probanden zurück in der Dunkelheit waren. Die Gruppe, die dem sehr hellen Licht von 2500 Lux ausgesetzt war, zeigte hingegen weiterhin eine deutliche Suppression der Melatoninwerte. Sie lagen zu dem Zeitpunkt nur noch bei 26 ± 6 % der Werte, die in der Kontrollgruppe gemessen wurden (Bojkowski et al., 1987). Dies verdeutlicht, welchen starken Einfluss das Licht auf den Melatoninstoffwechsel hat und vor allem auch, wie schnell der menschliche Körper auf Änderungen der Lichtstärke reagiert. Lichtverhältnisse, wie sie im normalen häuslichen Umfeld gemessen werden haben in der Regel eine Lichtstärke von etwa 50-300 Lux.

Es wird daher in der wissenschaftlichen Literatur geraten, Messungen des nächtlichen Melatonins unter stark gedimmten Lichtverhältnissen vorzunehmen. Darauf verweisen A. J. Lewy und R. L. Sack in ihrer Arbeit (Lewy and Sack, 1989). Sie schreiben, dadurch, dass nächtliches Licht unmittelbar und tiefgreifend die Melatoninproduktion hemmt, sollte möglichst auf Blutentnahmen unter normalen Raumlichtbedingungen verzichtet werden, um einen störenden Einfluss auszuschließen. Die beiden Wissenschaftler gehen sogar noch einen Schritt weiter: da helles Licht nicht nur die Melatoninproduktion akut hemmt, wenn die vermehrte Sekretion bereits angelaufen ist, sondern auch den Zeitpunkt des Beginns der abendlichen/nächtlichen Melatoninproduktion zu verzögern vermag, empfehlen die beiden Wissenschaftler, bei der Blutentnahme bereits ab 17:00/18:00 Uhr ein Umfeld mit stark gedimmtem Licht zu schaffen.

In der hier durchgeführten Studie wurden die Melatoninkonzentrationen im Tages- und Nachtverlauf während der stationären Visite gemessen. Die Abnahmebedingungen in der Nacht waren nicht einheitlich. So wollten manche Probanden nicht schlafen, um bei den nächtlichen Blutentnahmen wach zu sein. Andere Probanden versuchten zu schlafen, wurden aber bei den Interventionen wach, andere dagegen manches Mal nicht. Es konnte passieren, dass die Venenverweilkanüle neu gelegt werden musste, was für die Probanden eine größere Störung bedeutete als die reine Blutentnahme. Auch die bei der Blutentnahme genutzten Lichtquellen unterschieden sich. So wurde teilweise die Flurbeleuchtung genutzt, manches Mal jedoch auch die Nachttischleuchte eingeschaltet, wenn mehr Licht benötigt wurde. Die geschätzte Dauer einer Blutentnahme lag bei etwa einer bis fünf Minuten. Die Abnahmebedingungen zur Bestimmung der Melatoninkonzentrationen waren also nicht homogen und auch nicht als gänzlich optimal zu bewerten. Eine Beeinflussung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass es Blutentnahmen von maximal einer Stunde Abstand bedarf, um ein zuverlässiges Ergebnis für den nächtlichen Melatoninanstieg, den Abfall der Melatoninkonzentration sowie für die Berechnung der Fläche unter der Kurve zu erhalten (Claustrat et al., 2005). In der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie wurden zwar stündlich Blutentnahmen zur Bestimmung der Melatoninkonzentrationen durchgeführt, eine Bestimmung und Auswertung der Blutproben hat aus verschiedenen Gründen bisher jedoch nur im 3-Stunden-Rhythmus stattgefunden, so dass es eventuell zu nicht ausreichend genau bestimmten zeitlichen Verläufen der Melatoninkonzentrationen kam.

6.5 Mögliche Störfaktoren

Der menschliche Körper verfügt über eine innere Uhr, die darauf angewiesen ist, dass sie sich mit den sogenannten exogenen „Zeitgebern“, wie beispielsweise Licht, körperliche Aktivität und die Aufnahme von Essen, abgleicht, da die innere Uhr des Menschen eher einem 25-Stunden-Rhythmus als einem 24-Stunden-Rhythmus entspricht. Mit Hilfe der verschiedenen Zeitgeber schafft es der Körper, die innere Uhr auf einen 24-Stunden-Rhythmus eines Tages anzugleichen.

Das Licht ist unter einer Vielzahl von Zeitgebern die einflussreichste Komponente und beeinflusst den menschlichen circadianen Rhythmus am stärksten (Fonken et al., 2014, Youngstedt et al., 2002).

In vielen wissenschaftlichen Studien wird von den Forschern betont, dass es wichtig sei, das Licht, sei es Tageslicht oder auch künstliches Licht, als Störfaktor auszuschließen. Gerade Licht während der Nacht zeigte sich als besonders einflussnehmend bezüglich des menschlichen Tag-Nacht-Rhythmus und daher führten viele Arbeitsgruppen ihre Untersuchungen bei stark gedimmtem Licht durch, um Quereffekte auszuschließen (Baehr et al., 2003, Barger et al., 2004, Buxton et al., 1997a, Van Reeth et al., 1994).

Buxton *et al.* untersuchten in einer ihrer wissenschaftlichen Arbeiten, die 1997 publiziert wurde, welchen Effekt eine einzelne Trainingseinheit auf den menschlichen circadianen Rhythmus hat. Acht gesunde Probanden wurden hierzu dreimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Sie absolvierten entweder ein nächtliches, dreistündiges Ausdauertraining bei 40-60 % der individuellen VO_2max oder ein insgesamt einstündiges Ausdauertraining bei 75 % der individuellen VO_2max (jeweils 10 Minuten zu Beginn und am Ende der Einheit wurde eine Aufwärm- und Erholungsphase bei 25 % der VO_2max durchgeführt, so dass die Zeit des intensiveren Trainings sich auf 40 Minuten belief). Die dritte Untersuchung der Probanden wurde ohne Intervention durchgeführt und die Studienteilnehmer dienten als Kontrollkollektiv. Ein wichtiger Aspekt auch in dieser Studie ist der Umstand, dass die Probanden sich während des gesamten Aufenthaltes in dem Studienzentrum für die Dauer von 2,5 Tagen in gedimmtem Licht von unter 80 Lux aufhielten. In beiden Interventionsgruppen fanden die Forscher eine signifikante Phasenverzögerung am Tag nach der Intervention im Vergleich zu der Kontrolluntersuchung (Buxton et al., 1997a).

Die Forschergruppe um Laura Barger beabsichtigte in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 ebenfalls, Licht bestmöglich als beeinflussenden Faktor auszuschließen und nutzte in ihrem Studienprotokoll stark gedimmtes Licht, das eine Stärke von lediglich etwa 0,65 Lux hatte. Die Probanden verbrachten 15 Tage auf einer Isolierstation und trainierten an sieben aufeinander folgenden Tagen in der Nacht dreimal täglich für je 45 Minuten bei 65-75% der maximalen Herzfrequenz. Der Schlaf-Wach-Rhythmus der Studienteilnehmer war zuvor künstlich um neun Stunden nach hinten verschoben worden. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass das durchgeführte Training zu einer signifikanten Phasenverzögerung der Melatoninkonzentrationen in der Trainingsgruppe führte. Der Melatoninanstieg setzte in der Bewegungsgruppe im Mittel um 3,17 Stunden später ein. Des Weiteren konnten die Forscher zeigen, dass der Effekt des körperlichen Trainings umso größer war, je dichter das Training zeitlich am Pre-Interventions-Melatoninanstieg des jeweiligen Probanden lag. Dies erklären die Wissenschaftler mit der Tatsache, dass die Sensitivität des menschlichen Organismus und des circadianen Rhythmus in Bezug auf körperliche Aktivität im Tagesverlauf unterschiedlich ist. Die zeitliche Richtung und Größe der Phasenverschiebung ist also demnach abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt des individuellen circadianen Rhythmus eines einzelnen Teilnehmers die körperliche Aktivität durchgeführt wird. In der beschriebenen Studie von Barger *et al.*

war die Phasenverschiebung am größten, wenn die Intervention etwa vier Stunden nach dem individuellen Melatoninanstieg erfolgte. Es zeigte sich eine signifikant verringerte Phasenverzögerung, wenn die Intervention in einer späteren circadianen Phase stattfand. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund herausgearbeitet, dass die Studienteilnehmer den Interventionszeitraum in stark gedimmten Licht verbrachten, helles Licht also keinen Störfaktor darstellte (Barger et al., 2004).

Ein interessanter Punkt ist, welchen Effekt verschiedene Zeitgeber zusammen haben, ob sie sich ergänzen, verstärken oder gar gegenseitig hemmen. Die Forschergruppe Baehr *et al.* untersuchten daher den Effekt von Licht und körperlicher Betätigung in Kombination. Die Wissenschaftler wollten herausfinden, ob beide Zeitgeber als Antagonisten oder als Synergisten fungieren. Es wurden in dem Studiendesign vier Gruppen untersucht. Zum einen gab es eine Gruppe, die intermittierend sehr hellem Licht (5000 Lux) ausgesetzt war und eine Gruppe, die sich intermittierend nur in stark gedimmten Licht aufhielt (500 Lux). Des Weiteren wurde eine Trainingsgruppe untersucht, die zusätzlich zu intermittierender Bewegung noch hellem Licht ausgesetzt war, während eine andere Gruppe intermittierend trainierte und nur stark gedimmten Licht ausgesetzt war. Als Ergebnis zeigt sich, dass es in den beiden Interventionsgruppen, die sehr hellem Licht ausgesetzt waren, zu einer signifikanten Phasenverzögerung kam. Die Höhe der Phasenverzögerung, gemessen an dem circadianen Temperatur-Rhythmus, betrug beachtliche 7,7 Stunden in der „Training + helles Licht“-Gruppe und 7,9 Stunden in der „nur-helles-Licht“-Gruppe. Die zusätzliche Intervention Training brachte hingegen keinen weiteren Effekt im Vergleich zu den Interventionen ohne Training. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die nur sehr hellem Licht ausgesetzt war und der Gruppe, die zusätzlich die Bewegungsintervention durchführte. In der Gruppe, die gedimmten Licht ausgesetzt war und trainierte, war die Phasenverschiebung zwar etwas größer als in der Gruppe, die sich in gedimmten Licht aufhielt und nicht trainierte, jedoch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz. Als Ergebnis dieser Studie schreiben die Wissenschaftler zusammenfassend, dass die Untersuchung gezeigt hat, dass intermittierendes, helles Licht dazu beitragen kann, den menschlichen circadianen Rhythmus an Nachtschicht-Arbeit anzupassen. Die in dieser Studie durchgeführte körperliche Betätigung hat keinen additiven Effekt gezeigt. Die Forscher schließen jedoch nicht aus, dass ein Training mit einer anderen Intensität oder das zu einem anderen Zeitpunkt durchgeführt wird, durchaus einen zusätzlichen Effekt bewirken kann. Sie regen an, dass weitere Untersuchungen sinnvoll sind, um die Interaktion von höherer intensiver körperlicher Betätigung und hellem Licht zu untersuchen (Baehr et al., 1999) .

Youngstedt *et al.* untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 ebenfalls, welche Effekte helles, nächtliches Licht im Vergleich zu hellem, nächtlichen Licht, kombiniert mit einem intensiven Ausdauertraining hat. Hierzu wurden 18 sehr gut ausdauertrainierte Probanden in die Studie eingeschlossen, die beide Interventionen im Abstand von zwei bis vier Wochen erhielten. Beide Probandengruppen erhielten die Intervention zwischen 23:00 und 02:00 Uhr nachts. Die Probanden in der Nur-Licht-Gruppe saßen zu der genannten Zeit unter einer 3000 Lux hellen Lampe und lasen oder sahen fern. Die Licht-und-Trainingsgruppe absolvierte unter diesen Lichtbedingungen zusätzlich ein dreistündiges Ausdauerprogramm auf einem Fahrradergometer bei einer Intensität von 65-75% der Herzfrequenzreserve. Die Verschiebungen im circadianen Rhythmus der Studienteilnehmer wurden mittels Melatoninuntersuchungen aus dem Urin und Bestimmung der rektalen Temperatur durchgeführt. Als Resultate fanden die Wissenschaftler heraus, dass es in der Nur-Licht-Gruppe zu einer signifikanten Phasenverzögerung der minimalen rektalen Temperatur um 70 Minuten kam. Die Melatonin-Ausscheidung im Urin war nicht signifikant

unterschiedlich, sie lag bei nur 20 Minuten. Durch die kombinierte Intervention von Licht und Ausdauertraining konnte zwar eine signifikante Phasenverschiebung, gemessen an der Melatonin-Ausscheidung, dargestellt werden, diese unterschied sich mit 68 Minuten jedoch nicht signifikant von dem Effekt, der in der Nur-Licht-Gruppe hinsichtlich der minimalen rektalen Temperatur gemessen wurde. Bezüglich der minimalen rektalen Temperatur konnte in der kombinierten Interventionsgruppe kein Effekt nachgewiesen werden. Zusammenfassend schreiben die Autoren, dass helles Licht und körperliche Aktivität zu keiner signifikant unterschiedlichen Phasenverschiebung führt im Vergleich zu hellem Licht alleine. Und dieses Ergebnis wurde festgestellt, obwohl die hier durchgeführte körperliche Intervention die doppelte Länge aufwies und eine um 20-40% höhere Intensität hatte als die, die in der Studie von Baehr *et al.* im Jahr 1999 gewählt wurde (Youngstedt *et al.*, 2002).

In den zuvor beschriebenen Arbeiten von Baehr *et al.* und Youngstedt *et al.* wurde gezeigt, dass ein körperliches Training, wenn es in hellem Licht absolviert wurde, keinen additiven Effekt auf eine Phasenverschiebung der Studienteilnehmer bewirkte. In einer jüngst veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2016 von Youngstedt *et al.* konnte nun gezeigt werden, dass helles Licht und ein körperliches Training einen additiven Effekt auf eine Phasenverschiebung aufweisen, wenn sie zeitlich voneinander getrennt angewendet werden. Zwischen beiden Interventionen lag eine zeitliche Differenz von mindestens vier Stunden und es konnte ein signifikant größerer Effekt nachgewiesen werden als nach hellem Licht oder Training alleine. Interessant ist auch der Umstand, dass die Phasenverschiebung nach der Lichtintervention in einem ähnlichen Ausmaß auftrat wie nach der Trainingseinheit. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Interventionen. Ein sicherlich nicht zu vernachlässigender Punkt ist, dass die Probanden während des Studienzeitraumes der oben genannten Studien ausschließlich gedimmten Licht ausgesetzt waren und sehr helles Licht nur als die 90-minütige Intervention angewendet wurde. So war helles Licht, welches nicht ausschließlich als Intervention zum Einsatz kam, als Störfaktor ausgeschlossen.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der hier beschriebenen Studien von Baehr *et al.* und Youngstedt *et al.* nahe, dass sehr helles Licht, welches gleichzeitig zu einer Trainingseinheit Einfluss auf den menschlichen Organismus hat, den Effekt von körperlicher Betätigung sozusagen überschreibt und somit einen erheblichen Störfaktor darstellen kann. Wenn es jedoch zeitlich getrennt zur Anwendung kommt, kann es einen additiven Effekt auslösen und somit zu einer größeren Phasenverschiebung führen.

6.6 Die Höhe der Phasenverschiebungen und der mögliche Effekt auf den Glukosestoffwechsel

In einigen Studienarbeiten wird berichtet, dass die Phasenverschiebung, die durch eine einzelne Intervention, sei es Licht oder Bewegung, ausgelöst wird, in der Größenordnung von etwa einer Stunde liegt (Buxton *et al.*, 1997a, Van Reeth *et al.*, 1994). In anderen Arbeiten wird von erheblich größeren Phasenverschiebungen berichtet (Baehr *et al.*, 1999). Es ist zu hinterfragen, ob, selbst wenn es in der EuRhythmia-Studie zu einer Phasenverschiebung am Tag der Intervention und/oder am darauffolgenden Tag kam, ob diese überhaupt genügend Wirkung haben kann, um einen signifikanten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel zu nehmen. Es sollte erreicht werden, dass durch einen sogenannten Trigger-Effekt durch das Training der Körper länger im „Tagmodus“ verbleibt- es also zu einer akuten Phasenverzögerung

kommt. Nachtschichtarbeiter verbringen während jeder Nachtschicht viele Stunden arbeitend, Nahrung zu sich nehmend in hellem Licht, während der gesamte Organismus in den „Nachtmodus“ verfällt. Diese Diskrepanz zwischen endogenem Rhythmus und äußeren Zeitgebern führt wahrscheinlich zu der Tatsache, dass die innere Uhr des Menschen durch Nachtschichtarbeit aus dem Rhythmus kommt, was wiederum zu einem fünffach erhöhtem Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, führt (Puttonen et al., 2009). Die Mechanismen, die diesen Prozessen zu Grunde liegen, sind bisher ungeklärt. Nun stellt sich die Frage, ob eine Bewegungsintervention, die als Effekt beispielsweise eine Phasenverschiebung von ungefähr einer Stunde aufweist, ob dieser Effekt überhaupt kraftvoll genug ist, signifikant Einfluss auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern zu nehmen.

Der Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit denen von EuRhythDia wird außerdem dadurch erschwert, dass die Studien beispielsweise von Barger *et al.*, Baehr *et al.* und Youngstedt *et al.* unter Laborbedingungen durchgeführt wurden, während die EuRhythDia-Studie unter realen, alltäglichen Bedingungen durchgeführt wurde. So kann es bei EuRhythDia zu einer Vielzahl von kleineren Störfaktoren gekommen sein, wie beispielsweise unregelmäßige Schlafenszeiten und/oder zusätzliches Training, unregelmäßige Nahrungsaufnahme oder geänderte Umgebungstemperaturen (Youngstedt et al., 2016). Die Lichtverhältnisse variierten zudem mit der Tageszeit und auch mit der Jahreszeit. Dies war jedoch, zumindest in Teilen, so beabsichtigt, da es das Ziel war, eine Intervention zu finden, mit deren Hilfe unter „natürlichen“ Bedingungen ein positiver Einfluss auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern erzielt werden kann.

6.7 Die Rolle des Melatonins auf den Glukosestoffwechsel

Der circadiane Rhythmus von Säugetieren wird durch die innere, biologische Uhr gesteuert, die sich in dem Suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus befindet. Es konnte gezeigt werden, dass der Suprachiasmatische Kern bei Ratten einen 24-Stunden-Glukose-Rhythmus steuert, der unabhängig ist von der vom SK gesteuerten Nahrungsaufnahme der Tiere. Die Zeitkomponente vom SK wird über Projektionen des SK via Neuronen, neuroendokrine Substanzen und über den autonomen Steuerungsweg des Hypothalamus an den Organismus weitergegeben. Eines der am besten bekanntesten Signalstoffe des SK ist das Melatonin. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Melatonin einen direkten Einfluss auf die Glukose-Homöostase hat. Bei Ratten induziert die biologische Uhr einen 24-Stunden-Rhythmus der Plasma-Glukosekonzentration mit abnehmenden Konzentrationen in der dunklen Phase.

Bereits Anfang der 80er Jahre veröffentlichten die Wissenschaftler B. Diaz und E. Blaquez eine sehr ähnliche Studie. Sie entfernten bei Ratten die Epiphyse und untersuchten den Effekt auf den Glukosemetabolismus der Tiere. Auch hier konnte gezeigt werden, dass es bei den Ratten, bei denen die Epiphyse entfernt worden war, zu höheren Plasma-Glukosekonzentrationen kam. Ebenso fanden sich höhere Glukagonkonzentrationen bei den operierten Tieren. Glukagon ist ein Hormon, welches hauptsächlich die Aufgabe hat, den Blutzuckerspiegel zu erhöhen und als Gegenspieler des Insulins agiert. Auch in diesem Studiendesign wurden einigen operierten Tieren über einen Zeitraum von 15 Tagen Melatonin über die Nahrung zugeführt. Diese Gruppe zeigte niedrigere Plasma-Glukosekonzentrationen, die jedoch nicht im Bereich von den Kontrolltieren lag. Ebenso konnte in der mit Melatonin behandelten Gruppe eine

Erniedrigung der Glukagonkonzentration nachgewiesen werden. Den Tiergruppen wurde eine stark glukosehaltige Lösung zugeführt und gemessen, wie sich die Glukose- und Insulinkonzentrationen nach dieser Gabe verhielten. Bei den gesunden Ratten konnten die höchsten Glukosekonzentrationen nach etwa 30 Minuten gemessen werden, danach sank die Blutzuckerkonzentration wieder auf das Ausgangsniveau ab. Bei den an der Zirbeldrüse operierten Tieren zeigten sich Zeichen einer typischen Insulinresistenz. Es wurden die höchsten Glukosekonzentrationen etwa 60 Minuten nach Verabreichung der Glukoselösung gemessen und die Werte sanken auch 180 Minuten nach Beginn der Intervention nicht auf das Ausgangsniveau zurück. Bei den mit Melatonin behandelten Tieren konnte eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz beobachtet werden. Bei den operierten Tieren wurde im Vergleich zu den gesunden Ratten zudem weniger und auch verzögert Insulin freigesetzt. Die Insulinkonzentrationen bei den mit Melatonin supplementierten Tieren lagen zwischen denen der operierten Tiere und des gesunden Kollektivs. Die Forscher konnten somit in ihrer Studie zeigen, dass Melatonin zumindest eines der Substanzen der Zirbeldrüse ist, welche an dem Prozess der Steuerung des Glukosemetabolismus beteiligt ist. Die nicht vollständige Aufhebung der Folgen der Entfernung der Zirbeldrüse könnte auch, so vermuten die Forscher, auf die kurze Halbwertszeit von Melatonin zurückzuführen sein (Diaz and Blazquez, 1986).

Die Forschergruppe um la Fleur *et al.* hat im Jahr 2001 eine weitere interessante Studie zu diesem Thema veröffentlicht. Sie entfernten bei den zu untersuchenden Ratten die Epiphyse, den Ort, wo Melatonin gebildet wird. Es wurden drei experimentelle Gruppen gebildet: der ersten Gruppe an Ratten wurde Nahrung frei zur Verfügung gestellt, die zweite Gruppe wurde nach einem festen Fütterungsplan gefüttert, und bei der dritten Gruppe wurde Melatonin über das Wasser zugeführt. Als Ergebnis konnten die Forscher feststellen, dass das Entfernen der Zirbeldrüse bei den Ratten, die freien Zugang zu Nahrung hatten, zu einer Abschwächung der Amplitude des 24-Stunden-Rhythmus der Plasma-Glukosekonzentrationen führte. Bei den Tieren, die nach einem festgelegten Fütterungsplan zu unüblichen Zeiten gefüttert wurden, konnte überhaupt kein 24-Stunden-Rhythmus mehr gemessen werden. In beiden Gruppen kam es zu keinerlei Veränderungen der Plasma-Insulinkonzentrationen. In der dritten Versuchsgruppe, in der den Ratten Melatonin über einen Zeitraum von drei Wochen über das Wasser zugeführt wurde, kam es zu keiner vollständigen Wiederherstellung des 24-Stunden-Rhythmus der Plasma-Glukosekonzentrationen. Lediglich eine Annäherung an für gesunde Ratten normale Werte konnte gezeigt werden. Letzteres wird durch den Umstand erklärt, dass es unter Melatonin-Supplementierung zu einer höheren Insulinantwort nach den Fütterungen kam, die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse also eine höhere Stoffwechselantwort auf die Nahrungsaufnahme gab. Die höhere Insulinantwort war so massiv, dass es bei einer normalen Insulinsensitivität zu einer Hypoglykämie hätte kommen müssen. Da dies aber nicht der Fall war, gehen die Wissenschaftler davon aus, dass der Ersatz des Melatonins die Insulinresistenz, die offensichtlich durch die Entfernung der Zirbeldrüse ausgelöst worden war, nicht vollständig beseitigt hat. Als Schlussfolgerung fassen die Wissenschaftler zusammen, dass Melatonin sowohl den Glukosemetabolismus als auch die Funktion der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse beeinflusst (la Fleur et al., 2001).

Auch neuere Untersuchungen stützen den Ansatz, dass Melatonin einen großen Einfluss auf die Glukose-Homöostase hat. Agil *et al.* hat in seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 an jungen, übergewichtigen, diabetischen Ratten gezeigt, dass eine sechswöchige Supplementierung mit Melatonin über das Trinkwasser eine deutliche Verbesserung des Glukosemetabolismus zur Folge hatte. Die Nüchtern-Hyperglykämie reduzierte sich im Vergleich zu einem schlanken Kontrollkollektiv um 18,6 %, der HbA1c um 11 %, die Hyperinsulinämie um 15,9 % und der HOMA-Index sank um ganze 31 %. Der HOMA1-%B, ein Marker für die Aktivität der Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse, verbesserte sich um 14,4 %. Es konnte also

eindrucksvoll und signifikant gezeigt werden, dass eine orale, sechswöchige Melatoningabe den Glukosestoffwechsel positiv beeinflusst hat, indem die Insulinsensitivität und Betazell-Funktion verbessert wurden (Agil et al., 2012).

Nun sind solche Übertragungen von Ratten auf den Menschen fragwürdig. Es handelt sich zudem bei Ratten um Tiere mit einem anderen Biorhythmus, es sind nachtaktive Tiere. In anderen, auch jüngst veröffentlichten, wissenschaftlichen Artikeln wird jedoch auch darüber diskutiert, ob und welchen Einfluss Melatonin auf den menschlichen circadianen Glukoserhythmus hat. Letzterer zeigt die niedrigsten Werte in den frühen Morgenstunden. Danach kommt es zu einem stetigen Anstieg und die höchsten Werte werden üblicherweise in der Mitte der Nacht erreicht. Als Gründe für den Glukoseanstieg in den späteren Tageszeiten und in der Nacht wird eine geringere Glukoseverwertung, eine verringerte Insulinsensitivität sowie eine niedrigere Insulinsekretion diskutiert (Van Cauter, 1998).

Durch eine Störung des circadianen Rhythmus durch nächtliches Licht wird auch der menschliche circadiane Rhythmus der Melatoninsekretion gestört und ist mit einer geringeren nächtlichen Melatoninproduktion gekoppelt. Ein Zusammenhang mit Veränderungen im Glukosemetabolismus ist evident (Tan and Scott, 2014). Diese Annahme wird durch folgende Erkenntnisse gestützt: zugeführtes Melatonin zeigt einen protektiven Effekt bezüglich einer Ausprägung von Diabetes mellitus 2 und einer verminderten Insulinresistenz bei Ratten, die eine Neigung zur Ausprägung eines Diabetes zeigen. Zudem zeigte sich eine Verbesserung der Konzentrationen der freien Fettsäuren bei den untersuchten Tieren (Agil et al., 2012).

Neuere epidemiologische Studien haben zudem eine gegensätzliche Korrelation zwischen dem Ausmaß der Melatoninsekretion und einer Insulinresistenz gezeigt. Eine Arbeitsgruppe um McMullan *et al.* konnte im Jahr 2013 zeigen, dass in einer Kohorte der „Nurses` Health Studie“, die aus über 1000 weiblichen Krankenschwestern bestand, niedrige nächtliche Melatoninkonzentrationen mit einer erhöhten Prävalenz einer Insulinresistenz korrelieren. Je niedriger die nächtliche Melatoninkonzentration war, desto höher waren die Insulinkonzentrationen und die Insulinresistenz (McMullan et al., 2013a).

In einer weiteren epidemiologischen Studie von McMullan *et al.* aus dem Jahr 2013 konnte aufgezeigt werden, dass Krankenschwestern, die eine geringe nächtliche Melatoninkonzentration aufwiesen, ein signifikant höheres Risiko haben, an einem Diabetes mellitus 2 zu erkranken (McMullan et al., 2013b). In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde wieder eine Kohorte innerhalb der „Nurses` Health Study“ untersucht. Die untersuchten Krankenschwestern hatten mittels Fragebögen eine Selbstauskunft über viele Details ihrer Lebensgewohnheiten- und umstände gegeben und zusätzlich eine Blutprobe sowie eine morgendliche Urinprobe abgegeben. 370 Probandinnen wurden im Jahr 2000 identifiziert, die einen bestätigten Typ 2 Diabetes mellitus hatten. Weiterhin wurden 370 Probandinnen in die Studie eingeschlossen, die im Laufe der Zeit zwischen 2000 und 2012 einen Diabetes mellitus 2 entwickelt haben. Verglichen wurden die Ergebnisse mit denen von einem Kontrollkollektiv, welches im Studienzeitraum keinerlei Anzeichen eines Diabetes mellitus 2 zeigte. Es wurde herausgearbeitet, dass die Probanden mit den niedrigsten nächtlichen Melatoninkonzentrationen im Vergleich zu den Probandinnen mit den höchsten Melatoninwerten in der Nacht ein mehr als doppelt so hohes Risiko hatten, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Es zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen dem Quotienten aus 6-Sulfatoxymelatonin, einem Metaboliten im Urin, der Rückschlüsse auf die nächtliche Melatoninkonzentration zulässt, und Kreatinin und dem Risiko, an Diabetes zu erkranken. Zudem wiesen die Probandinnen mit den höchsten

nächtlichen Melatoninwerten eine signifikant geringere Insulinresistenz auf. Die Wissenschaftsgruppe diskutiert in ihrer Veröffentlichung, dass diese erhöhte Inzidenz einer Insulinresistenz eine Art Zwischenschritt in der Entwicklung eines Diabetes mellitus 2 darstellen könnte.

Die genauen Mechanismen, über die Melatonin die Glukose-Homöostase zu beeinflussen vermag, sind allerdings zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig klar. Andere wissenschaftliche Arbeitsgruppen diskutieren, dass Melatonin die Glukose-Homöostase über eine Verminderung der Glukoneogenese oder der Insulinresistenz positive beeinflusst (Tan and Scott, 2014).

Da in einigen wissenschaftlichen Untersuchungen die Verläufe der circadianen Glukose- und Insulinkonzentrationen während des späten Nachmittages und am frühen Abend mit den Effekten am Morgen verglichen wurden, ist es nicht wahrscheinlich, dass hier Melatonin eine direkte Rolle gespielt hat, da die Melatoninkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt sehr niedrig sind. Es ist vielmehr anzunehmen, dass Melatonin eine indirekte Einflussnahme auf den Glukosestoffwechsel hat, und zwar über den Einfluss von Melatonin auf den Suprachiasmatischen Kern und auf die Regulation des Schlafes (Van Cauter, 1998). Auffällig ist zudem, dass eine erniedrigte Glukosetoleranz in den Zeitraum fällt, wenn die Melatoninwerte erhöht sind (siehe Abbildung 4) (Leproult et al., 1997).

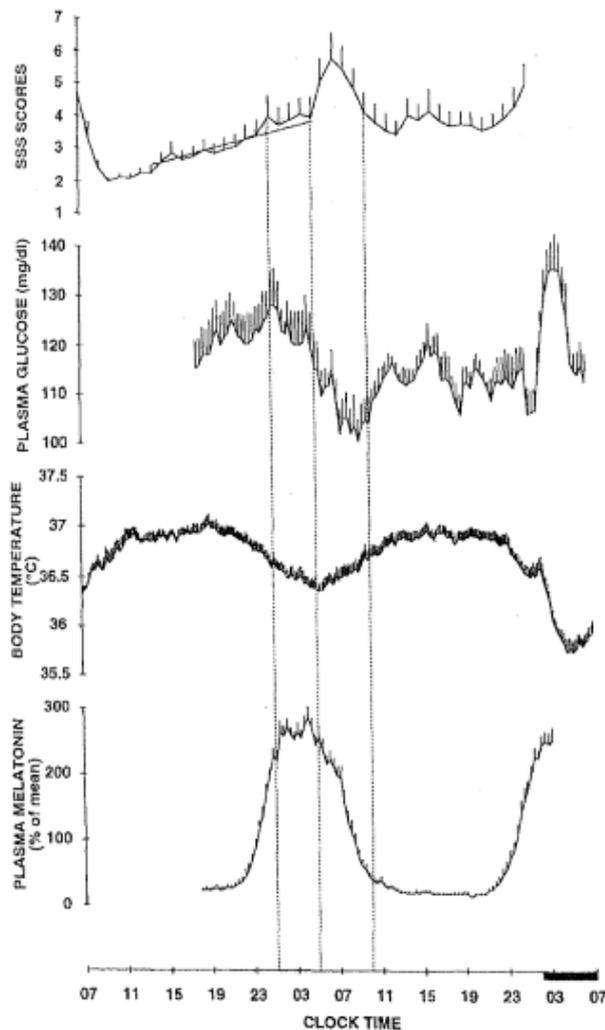


Abbildung 40: 24-Std.-Rhythmus von Schläfrigkeit, Glukose, Körpertemperatur und Melatonin. Datenquelle: (Leprout et al., 1997)

Die Auswertung der Ergebnisse der EuRythDia-Studie hat keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der maximalen Melatoninkonzentrationen gezeigt. Allerdings muss an dieser Stelle gleichzeitig auch erwähnt werden, dass die Bestimmung der Melatoninkonzentrationen bis maximal sieben Tage nach der letzten Trainingsintervention stattfand. Es könnte also der Fall sein, dass eine vorübergehende Supprimierung der nächtlichen Melatoninwerte zu dem Messzeitpunkt bereits nicht mehr nachweisbar war. Ausgehend von der Annahme, dass verminderte Melatoninkonzentrationen zu einer Erhöhung der Plasma-Glukosekonzentrationen führen, wäre es dann in der hier durchgeführten Studie kontraproduktiv gewesen, den Körper vor Beginn der Nachtschicht einem „wach machenden“ Trigger Effekt auszusetzen, da es hierdurch dann zu wahrscheinlich niedrigeren nächtlichen Melatoninkonzentrationen gekommen ist, die eventuell eine höhere Plasma-Glukosekonzentration zur Folge hätte. Dieser Effekt ist durch das nächtliche Licht dann noch vermutlich verstärkt worden, da es zu einer Melatoninsuppression unter nächtlichem Licht kommt. Genau das Gegenteil bezüglich der Blutglukosekonzentrationen sollte jedoch erreicht werden. Möglicherweise lassen sich hierdurch die etwas schlechteren Ergebnisse im

OGTT der Trainingsgruppe in Visite 2 erklären. Hier konnte ein Trend zu höheren Glukosekonzentrationen gesehen werden, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Wenn dem so sein sollte, hätte das Training unmittelbar vor Beginn der Nachtschicht durch diese Wirkmechanismen zu einem negativen Effekt geführt. Ein weiteres, mögliches Studienmodell wäre gewesen, die Melatoninkonzentration in der Nacht zu erhöhen und somit die Auswirkungen von nächtlichem Licht auf die körpereigene Melatoninproduktion zu reduzieren oder gar auszuschalten. Da es für die Arbeitsleistung der Probanden nicht zuträglich wäre, zusätzlich abends Melatonin zu verabreichen, wäre ein weiterer Ansatz, durch ein moderates körperliches Training nach der Nachtschicht die Melatoninkonzentration dahingehend zu beeinflussen, dass es über den Tag, wenn der Nachtschichtarbeiter schläft, zu einer vermehrten Melatonausschüttung kommt, der Proband somit besser schläft und es am Tage zu geringen Konzentrationen der Plasmaglukose kommt. Ob dies in der Praxis umsetzbar wäre, ist allerdings fraglich, da die Erschöpfung nach einer Nachtschicht meist so immens ist, dass die Compliance für ein körperliches Training als sehr gering angenommen werden muss. Dennoch ergäben sich hier ein neues Modell und ein neuer Ansatz.

6.8 Die Auswertung der Fragebögen

Mit Hilfe der hier verwendeten Fragebögen PSQI, FINDRISK und IPAQ sollte herausgefunden werden, ob die Bewegungsintervention zu Verbesserungen in der Schlafqualität und im Bewegungsverhalten der Studienteilnehmer geführt hat und ob sich das Risiko, in den nächsten zehn Jahren an Diabetes zu erkranken, minimiert hat.

Einige Probanden der Interventionsgruppe haben zudem während der individuell betreuten Trainingseinheiten von einem verbesserten Wohnbefinden während der Nachtschicht berichtet. Sie gaben an, weniger unter starker, nächtlicher Müdigkeit zu leiden oder auch, dass der Zeitpunkt, an dem die Müdigkeit auftrat, später stattfand. Anhand der Auswertung der in der EuRhythDia-Studie verwendeten Fragebögen sollte untersucht werden, ob es zu einer signifikanten Verbesserung in der Auswertung der Fragebögen kam und ob damit das verbesserte Wohlbefinden der Studienteilnehmer erklärt werden kann.

6.8.1 Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Die Einfachheit des PSQI und seine Fähigkeit, verschiedene Patientengruppen zu identifizieren, lässt diesen Fragenbogen zu einem interessanten und wichtigen Messinstrument werden, um in einem allgemeinen medizinischen Umfeld als auch in der psychiatrischen Fachrichtung Erkenntnisse und Diagnosen zu dem Schlafverhalten der Patienten zu erhalten (Mollayeva et al., 2016). Der PSQI kann als ein sogenanntes Screening-Tool eingesetzt werden, um „gute“ Schläfer von „schlechten“ Schläfern zu unterscheiden und um Patienten zu identifizieren, die eine bedeutende Schlafstörung aufweisen. In der psychiatrischen Medizin erlaubt die Anwendung des PSQI Patienten zu erkennen, die neben ihrer

psychischen Symptome begleitend auch unter Schlafstörungen leiden. Zusätzlich gibt der Fragebogen dem Arzt einen Hinweis auf bestimmte Felder der Schlafstörung, die dann eventuell weiterer Untersuchungen bedürfen. Auch eignet sich der PSQI sehr gut für den Einsatz in epidemiologischen Studien und in der klinischen Forschung als ein Messinstrument, mit dem valide und reliabel die Schlafqualität verschiedener Kohorten quantifiziert werden kann. Nicht zuletzt können mit dem PSQI in klinischen Studien sehr gut Erhebungen durchgeführt werden, wie sich beispielsweise Schlafstörungen über die Zeit unter verschiedenen Gegebenheiten verändern und wie sich die Interaktion mit anderen Symptomen, wie z.B. denen einer Depression, darstellt (Buysse et al., 1989).

Als Endergebnis des PSQI liegt ein Gesamtscore vor, der sich aus der Summation der Komponentenscores ergibt. Ein Wert von 0 bis 21 ist möglich. Je höher der Wert ist, desto geringer ist die Schlafqualität. Es gibt einen empirisch bestimmten Cut-off-Wert von 5, der eine Einteilung in "gute" und "schlechte" Schläfer erlaubt. Eine differentialdiagnostische Einteilung in unterschiedliche Formen von Schlafstörungen erlaubt der PSQI zwar nicht, jedoch ermöglicht er in der Auswertung anhand der einzelnen Fragen eine schnelle Übersicht über Art und Ausmaß der Störungsproblematik.

In der Auswertung des PSQI in dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten und den Ergebnissen, die nach dem Interventionszeitraum festgestellt wurden. Mit Basiswerten von $7,8 \pm 2,6$ in der Interventionsgruppe und $7,4 \pm 2,9$ in der Kontrollgruppe lagen die Werte der Probanden über dem Grenzwert von 5 Punkten. Sie gelten nach dieser Einteilung also als „schlechte Schläfer“ (Buysse et al., 1989).

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen einer jüngst veröffentlichten Studie von Zhang *et al.* aus dem Jahr 2016. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Schichtarbeit, insbesondere von Nachtschichtarbeit, auf die Schlafqualität von Krankenschwestern untersucht. 487 Studienteilnehmerinnen füllten den PSQI vollständig aus und schickten ihn an das Studienzentrum in Shanghai zurück, wobei die Kohorte in drei Gruppen unterteilt wurde: Die erste Gruppe waren Krankenschwestern, die niemals Schichtarbeit gearbeitet hatten, die zweite Gruppe, die aktuell in Schichtarbeit arbeitet und die dritte Gruppe, die vormals als Schichtarbeiterin gearbeitet hatte, aber vor mindestens sechs Monaten aufgehört hat und nun seit dieser Zeit ausschließlich in Tagschicht arbeitet. Die statistische Auswertung zeigte, dass das Alter und der eheliche und mütterliche Status keinen Einfluss auf die Schlafqualität hat. Einzig allein Schichtarbeit als Merkmal hatte einen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität der Probandinnen. Die Scores für die Bereiche Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz und Beschwerden im Tagesverlauf waren signifikant höher bei den Krankenschwestern, die Schichtarbeit arbeiteten als bei denen, die in geregelter Tagschicht arbeiteten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Scores für die subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz und Beschwerden im Tagesverlauf sogar bei den Krankenschwestern signifikant höher waren, die vor mindestens sechs Monaten aufgehört haben, im Schichtdienst zu arbeiten. Auch bei ihnen fand sich somit eine schlechtere Schlafqualität im Vergleich zu dem Kollektiv, das noch nie in Schichtarbeit gearbeitet hatte. Die Studie zeigte, dass Schichtarbeit einen signifikanten, negativen Einfluss auf die allgemeine Schlafqualität von Krankenschwestern hat und dass sogar eine ehemals durchgeführte Schichtarbeit sich noch sechs Monate nach Beendigung dieser Tätigkeit negativ auf den nächtlichen Schlaf auswirkt (Zhang et al., 2016).

In der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung in der Schlafqualität der Probanden in der Interventionsgruppe im Studienverlauf. Es wäre denkbar gewesen, dass

die Probanden durch die Intervention eine verbesserte Schlafqualität aufwiesen, da man weiß, dass körperliche Aktivität den gesunden Nachtschlaf fördert (Youngstedt, 2005). In einem im Jahre 2012 veröffentlichten Review von Yang *et al.* wird beschrieben, dass sich bei den Probanden, die eine Trainingsintervention erhielten, die Schlafqualität moderat, aber signifikant verbesserte. Der PSQI wurde in vielen Studien genutzt, um einen vergleichbaren Gesamtscore und damit ein valides Messinstrument zur Verfügung zu haben. Die Wissenschaftler dieser Studien arbeiteten heraus, dass sich in den Interventionsgruppen die Bereiche „subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz“ sowie der „Gebrauch von Schlafmedikamenten“ signifikant verbesserte. Die übrigen Bereiche des PSQI zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Dies zeigte, dass sich die Schlafdauer zwar nicht signifikant verbesserte, die Studienteilnehmer aber über eine deutlich verbesserte Schlafqualität berichteten (Yang *et al.*, 2012).

6.8.2 Der Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK)

Da einem manifesten Diabetes mellitus eine recht lange prädiabetische Phase vorangeht, in der es zu erhöhten Nüchtern-Glukosewerten und einer gestörten Glukosetoleranz kommt, ist es enorm wichtig, diejenigen Menschen zu diagnostizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, an Diabetes zu erkranken (Kahn, 2003). Eine Umstellung der Lebensgewohnheiten bzw. eine rechtzeitig begonnene Therapie kann so die Erkrankung verhindern oder zumindest hinauszögern (Makrilakis *et al.*, 2011).

Mit dem FINDRISK ist es möglich, einerseits eine sehr frühe Primärprävention durchzuführen und so Menschen zu identifizieren, die zwar noch einen normalen Nüchtern-Glukosewert haben, aber ein hohes Risiko, in den folgenden zehn Jahren an einem Diabetes zu erkranken (Saaristo *et al.*, 2005). Diesen Personen würden dann dringend Änderungen im Lebensstil mit einer gesunden Ernährungsweise und körperliche Bewegung empfohlen, da es sich gezeigt hat, dass durch die Interventionen ein Fortschreiten eines Diabetes verhindert werden kann. Andererseits kann durch einen sehr hohen Gesamtscore eine weitere medizinische Untersuchung angestoßen werden, die dann, bei einem bereits vorliegenden, unentdeckten Diabetes, zu einer adäquaten pharmakologischen Therapie führt (Lindstrom and Tuomilehto, 2003).

Daher wurde lange nach einer schnellen, nicht-invasiven und kostengünstigen Möglichkeit gesucht, mit derer sich große Populationen untersuchen lassen können. Der FINDRISK als Fragenbogen mit Selbstauskunfts-Charakter besteht aus acht Fragen, die sich auf verschiedenen gesundheitliche Situationen beziehen und je nach Antwort unterschiedlich viele Punkte zum Gesamtscore beitragen.

Vier der acht Fragen sind nicht durch Veränderungen im Lebensstil zu modifizieren. Hier wird nach Alter, Diabetes mellitus-Erkrankungen in der Verwandtschaft und nach bereits bei einem Arztbesuch festgestelltem zu hohem Blutdruck oder nach zu hohen Blutzuckerwerten gefragt.

Die Antworten auf die anderen vier Fragen sind kurz- bzw. mittelfristig änderbar. Es wird nach dem täglichen Bewegungsverhalten und dem Verzehr von Obst und Vollkornprodukten gefragt. Diese Maßnahmen sind relativ einfach und schnell umzusetzen und könnten den Score um drei Punkte senken. Die anderen beiden Fragen richten sich an den Taillenumfang und den BMI. Diese Messwerte sind eher

mittel- als kurzfristig zu ändern, liegen aber im Wirkungsbereich eines jeden Menschen. Hier könnte es maximal zu sieben Punkten weniger im Gesamtergebnis kommen.

In der statistischen Auswertung kam es weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe zu signifikanten Unterschieden zwischen Visite 1 und Visite 2. Der Zeitraum von drei Monaten ist recht kurz, um deutlich messbare, mittelfristige Veränderungen bezüglich des BMI und des Taillenumfanges zu erreichen, so dass sie bei der Bewertung im FINDRISK zu einer Einordnung in eine andere Bemessungsgruppe führt. Eher denkbar wäre, dass die regelmäßige körperliche Aktivität vor der Nachtschicht und die hieraus resultierende bessere körperliche Befindlichkeit zu einem anderen Gesundheitsbewusstsein der Probanden geführt hat und die Studienteilnehmer allgemein auf mehr Bewegung und eine gesündere Ernährung geachtet haben.

Der mittlere Gesamtscore der Interventionsgruppe lag bei $5,4 \pm 3,7$ bei Visite 1. Damit liegt bei diesem Kollektiv eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von 1 % vor, in den nächsten sieben Jahren an Diabetes zu erkranken. Spezielle Präventionsmaßnahmen werden nicht empfohlen, außer, einen gesunden Lebensstil zu führen. Die Kontrollgruppe wird mit einem durchschnittlichen Gesamtscore von $7,5 \pm 6,0$ in eine andere Kategorie eingeteilt. Hier liegt das 10-Jahres-Risiko, an Diabetes zu erkranken, bei 4 % und es wird empfohlen, beispielsweise im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung, genauere Empfehlungen für einen gesünderen Lebensstil zu besprechen.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, wie schwer es ist, innerhalb von drei Monaten den Gesamtscore des FINDRISK so zu verändern, dass es im Mittel zu einer statistisch signifikanten Verbesserung kommt. Auch das subjektiv bessere Wohlbefinden während der Nachtschichten ist anhand der Ergebnisse des FINDRISK nicht zu erklären.

6.8.3 Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Globalisierung ist eines der am häufigsten verwendeten Schlagwörter der 1990er. Mit der sich rasant vereinfachenden Möglichkeit, Personen und Güter um die ganze Welt zu transportieren, hat sich auch das internationale Bewusstsein bezüglich Wirtschaft und Handel, Bildung und Gesundheit verschärft. So führte die zunehmende Globalisierung zu einem steigenden internationalen Verständnis bezüglich der verschiedenen gesundheitlichen weltweiten Probleme. Körperliche Inaktivität ist neben anderen Faktoren, wie beispielsweise Alkohol- und Tabakmissbrauch, ein wesentlicher Risikofaktor für Zivilisationskrankheiten (Booth, 2000).

Aufgrund der Tatsache, dass inadäquate körperliche Bewegung einen wesentlichen Anteil an verschiedenen Erkrankungen hat und diese Inaktivität in nahezu allen Ländern dieser Welt ein zunehmend großes Ausmaß erreicht, wird deutlich, dass es internationaler Strategien zu deren Bekämpfung und positiver Beeinflussung bedarf. Das Problem war lange Jahre, dass es zwar multinationale Konferenzen und Treffen von Arbeitsgruppen zu diesem Thema gab, jedoch kein einheitliches Maß zur Messung von körperlicher Aktivität zur Verfügung stand. Standardisierte Messverfahren in internationalen Studien oder auch der Vergleich von Studien unterschiedlicher Herkunft gab es nicht. Ein international anerkanntes Messverfahren des Bewegungsverhaltens unterschiedlicher Populationen würde in Bevölkerungs-

Beobachtungsstudien, in Studien über die Konsequenzen von zunehmender Bewegungsarmut und in internationalen Evaluationsstudien das Wissen über unzählige Aspekte der Auswirkungen von Bewegungsarmut erweitern (Booth, 2000).

Der IPAQ-Fragebogen ist entwickelt worden, um ein international anwendbares Messinstrument der körperlichen Aktivität verschiedener Bevölkerungsgruppen und –schichten einsetzen zu können. Es gibt eine Kurzversion, die für die Verwendung in regionalen und nationalen Gesundheitsprogrammen empfohlen wird sowie eine Langversion, die für den Einsatz in empirischen, wissenschaftlichen Studien entwickelt wurde (Craig et al., 2003). Es ist nicht nur möglich, verschiedene Bevölkerungsgruppen miteinander zu vergleichen, sondern den IPAQ auch in klinischen Studien zu verwenden um zu untersuchen, ob eine Intervention zu einem vermehrten Bewegungsverhalten in dem zu untersuchenden Kollektiv geführt hat. Dies ist in der hier durchgeführten EuRhythDia-Studie der Fall.

Die Probanden dieser Studie haben vor jeder Nachtschicht ein insgesamt 35-minütiges intensives Intervalltraining auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Wünschenswert wäre es gewesen, dass es aufgrund der Trainingsintervention zu einem vermehrten Bewegungsverhalten der Probanden gekommen ist und somit ein insgesamt gesundheitsfördernder Lebensstil gelebt wurde. Es ist wissenschaftlich bewiesen, dass regelmäßige, körperliche Bewegung das Risiko deutlich verringert, an einer Vielzahl von Erkrankungen zu erkranken. Körperlich aktive Menschen haben ein niedrigeres Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit, hohem Blutdruck, Typ 2 Diabetes, dem Metabolischen Syndrom, Darmkrebs, Brustkrebs und einer Depression zu erkranken oder einen Schlaganfall zu erleiden. Die Empfehlungen, wieviel körperliche Aktivität notwendig ist, um eine signifikante Reduktion der oben genannten Risiken zu erzielen, sind schwer einheitlich festzusetzen, da Menschen unter verschiedenen Lebensumständen leben und Aktivitäten in unterschiedlicher Intensität durchführen. Das U.S. Department of Health and Human Services empfiehlt in seinem Komitee-Bericht aus dem Jahr 2008, 30 bis 60 Minuten täglich mit moderater bis anstrengender körperlicher Aktivität zu verbringen. Auch eine Empfehlung in MET-Minuten/Woche findet sich in dem Report: es wird empfohlen, zwischen 500 und 1000 MET-Minuten/Woche an körperlicher Bewegung durchzuführen, da es in dieser Größenordnung bereits zu einer signifikanten Verbesserung verschiedener Biomarker kommt und zu einer geringeren Erkrankungsrate der oben genannten Zivilisationskrankheiten (U.S.-Dep.-HSS, 2009).

Die Auswertung des IPAQ wurde mittels MET-Minuten/Woche durchgeführt. Ein MET ist die internationale Abkürzung für ein „metabolisches Äquivalent“, das das Verhältnis von Arbeits- zum Ruhe-Energieumsatz beschreibt. Das Kompendium von Ainsworth *et al.* ist die Grundlage der Berechnung der MET-Minuten/Woche des IPAQ. Die Berechnung von MET-Minuten hat den Vorteil, dass eine Berechnung eines Gesamtscores aus verschiedenen intensiven Aktivitäten möglich ist. Ein MET wird als energetischer Umsatz von 3,5 Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht und Minute definiert (Ainsworth et al., 2011). Dies ist entwickelt worden, um eine Klassifikation von Aktivitäten zu ermöglichen und die MET-Intensitäten verschiedener körperlicher Aktivitäten zu standardisieren. So kommt es insbesondere in empirischen und klinischen Studien zum Einsatz (Ainsworth et al., 1993, Ainsworth et al., 2000). Es muss jedoch beachtet werden, dass die MET-Minuten/Woche keine absolute Angabe zum individuellen Stoffwechselumsatz darstellt und je nach Körpergewicht, Alter, Geschlecht und Bewegungsökonomie variieren kann (Ainsworth et al., 2011). Weiterhin sollte dem Umstand Rechnung getragen werden, dass es sich bei dem IPAQ um einen Fragebogen handelt, bei dem die zu untersuchende Person eine Selbstauskunft gibt. So ist anzunehmen, dass einige Personen eine bestimmte Aktivität als „anstrengend“ bezeichnen

würden, während andere diese als „moderat“ einstufen. Auch variiert vielfach die Intensität, mit der verschiedene Tätigkeiten durchgeführt werden. Der besondere Vorteil der MET-Minuten/Woche liegt also nicht in der genauen Bestimmung des individuellen Energieverbrauches, sondern es ermöglicht einen einfachen Vergleich der durchgeführten körperlichen Aktivität zwischen verschiedenen Kohorten. Des Weiteren können verschiedene Messzeitpunkte gleicher Kohorten verglichen und verlässliche Angaben über das Ausmaß der durchgeführten körperlichen Aktivität gegeben werden.

Es zeigte sich in der statistischen Berechnung der Ergebnisse dieser Studie, dass es in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe zu keinem signifikant veränderten Gesamtscore bei der Auswertung des IPAQs kam. Der Energieumsatz durch körperliche Aktivität, sei es im Beruf oder in der Freizeit, hat sich demnach bei den Teilnehmern der Studie nicht wesentlich verändert. Es ist jedoch ein leichter Trend zu erkennen, dass die Teilnehmer in der Interventionsgruppe weniger Energie durch körperliche Bewegung in dem Zeitraum zwischen Visite 1 und Visite 2 verbraucht haben. Dies ist ein nicht erwünschter Trend, da es nicht das Ziel sein sollte, dass sich die Teilnehmer der Studie durch die Intervention weniger körperlich betätigen als vor Studienbeginn. Bei den Screening-Untersuchungen und bei den Basis-Untersuchungen während der ersten Visite wurde den Teilnehmern der Studie mitgeteilt, sie mögen bitte ihre üblichen Verhaltensweisen im täglichen Leben unverändert lassen, also nicht auf vorher übliche Bewegung verzichten, aber auch nicht mehr körperliche Aktivität ausüben, als es sonst der Fall gewesen wäre.

Da die IPAQ-Langversion erlaubt, eine Unterteilung in das Bewegungsverhalten in verschiedenen Lebensbereichen vorzunehmen, konnte detaillierter geschaut werden, bei welchen Aktivitäten des täglichen Lebens es zu einem eingeschränkten Bewegungsverhalten kam. Der Trend zu einem insgesamt verringerten Gesamtscore in der Trainingsgruppe resultiert aus dem ebenfalls sichtbaren Trend zu einer geringeren Aktivität in der Freizeit und bei Sportaktivitäten. Dieser Trend in der Interventionsgruppe war in Visite 3 wieder rückläufig. Dies bedeutet, dass das Training vor Beginn der Nachtschicht zu einer Reduktion der körperlichen Aktivität in der Freizeit und bei sportlichen Aktivitäten während des Interventionszeitraumes geführt hat. In der Wash-out-Phase war diese Entwicklung regressiv und es zeigte sich bei Visite 3 ein wieder gesteigertes Bewegungsverhalten in der Freizeit.

Leider konnte die Annahme, dass die Interventionsmaßnahme zu einer bewussteren Lebensführung und somit auch zu einem gesteigerten Bewegungsverhalten geführt hat, nicht bestätigt werden. Auch das gesteigerte Wohlbefinden während der Nachtschichten ist nicht auf Änderungen in der körperlichen Aktivität außerhalb des Trainings zurückzuführen.

Ein Punkt, der anzumerken ist, ist der Umstand, dass der IPAQ das Bewegungsverhalten der letzten sieben Tage erfragt und dadurch Rückschlüsse auf das regelhafte Verhalten bezüglich körperlicher Aktivität gezogen werden. So ist es aber auch möglich, dass besondere Situationen wie Krankheit, Urlaub oder kurzzeitig vermehrte berufliche Tätigkeit kurzfristig dazu geführt haben, dass das gewohnte Bewegungsverhalten in der Freizeit so nicht möglich war. Eine Übertragung auf den gesamten Interventionszeitraum von drei Monaten wäre in diesem Fall aber nicht richtig.

Der IPAQ fragt auch die im Sitzen verbrachte Zeit der vergangenen sieben Tage ab, somit ist nicht nur die Auswertung der aktiv verbrachten Zeit möglich, sondern auch eine Einschätzung der inaktiven Zeit im Sitzen. In beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Visite 1

und Visite 2 und Visite 2 und Visite 3 bezüglich der im Sitzen verbrachten Zeit an Wochentagen und an Wochenendtagen.

6.9 Kritik der Methoden

Aufgrund der Tatsache, dass die Studie wegen der anfänglichen Rekrutierungs-Schwierigkeiten zu einem späteren Zeitpunkt startete und länger dauerte als geplant, konnte leider kein homogenes äußeres Umfeld geschaffen werden, was die Tageslänge und somit auch die Lichtverhältnisse betrifft. Der experimentelle Teil der Studie sollte in den Wintermonaten durchgeführt werden und innerhalb der dunklen Jahreszeit beendet sein. Durch die längere Studiendauer und den dadurch verbundenen Jahreszeitenwechsel waren die Probanden unterschiedlichen Lichtverhältnissen ausgesetzt. Sowohl inter- als auch intra-individuelle Unterschiede waren vorhanden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Trainingsintensität nach der maximal erreichten Herzfrequenz bei der Spiroergometrie berechnet wurde. Die Probanden wurden während des Belastungstests angehalten, sich maximal auszubelasten. Dennoch ist es erfahrungsgemäß so, dass gerade Menschen, die sich nicht intensiv körperlich betätigen, häufig wenig bis gar kein Gefühl dafür haben, wann sie an ihre körperlichen Grenzen kommen und was es bedeutet, sich körperlich auszubelasten. Zudem kommen eventuell noch Ängste hinzu, sich erstmals an die eigene Leistungsgrenze heranzuwagen. So werden dann Belastungsuntersuchungen von dem Probanden abgebrochen mit der Begründung, sie seien maximal erschöpft. Daher kann man in diesem Zusammenhang nur davon sprechen, dass das Training beispielsweise bei 80-95% der maximal erreichten Herzfrequenz durchgeführt wurde.

Auch waren die Rahmenbedingungen für die Belastungsuntersuchungen nicht einheitlich bzw. oftmals nicht optimal. Für eine Ergometrie wird eine Raumtemperatur von 18-24 Grad empfohlen (Wonisch et al., 2008). Der in dieser Studie genutzte Spiroergometrie-Raum verfügte über keine Klimaanlage und hatte gerade im Sommer Temperaturen, die deutlich oberhalb des empfohlenen Bereiches lag. Des Weiteren war der Sattel des Ergometers für die meisten Probanden so unbequem, dass sie bereits nach wenigen Minuten über ein stark schmerzendes Gesäß klagten und somit die Motivation, sich auszubelasten und die Ergometrie möglichst lange durchzuhalten, bei einigen Probanden eher gering war.

Und als letzten Kritikpunkt kann die doch recht geringe Probandenzahl von zwölf Personen angeführt werden. Eventuell hat diese Anzahl an zu untersuchenden Personen nicht ausgereicht, um einen statistisch signifikanten Effekt herauszustellen. Dem entgegen kann als Argument jedoch angebracht werden, dass auch in Salzburg, einem der Studienzentren der EuRhythDia-Studie, in dem auch die Trainingsintervention durchgeführt wurde, keine wesentlich unterschiedlichen und vor allem nicht signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten, obwohl dort fast 60 Probanden untersucht wurden.

7 Zusammenfassung

Ziel der hier durchgeführten Studie war es herauszufinden, ob ein zeitlich definiertes Training vor jeder Nachtschicht zu einer Beeinflussung des circadianen Rhythmus führt und sich hierüber ein positiver Effekt auf den Glukosestoffwechsel von Nachtschichtarbeitern zeigt.

Leider konnte kein signifikanter Einfluss der Bewegungsintervention nachgewiesen werden. Weder die Parameter des Glukosestoffwechsels noch die Melatonin- und Kortisolwerte zeigten zwischen Visite 1 und Visite 2 einen statistisch signifikanten Unterschied. Demnach hatte die hier durchgeführte Intervention keinen signifikanten Effekt auf den circadianen Rhythmus der Probanden und somit wurde auch das Ziel verfehlt, über die Beeinflussung des Tag-Nacht-Rhythmus den Glukosestoffwechsel positiv zu beeinflussen.

Auf der Suche nach den Ursachen für den ausgebliebenen Effekt müssen viele Aspekte berücksichtigt werden, da der menschliche Organismus durch sehr komplexe Stoffwechselvorgänge gesteuert wird und überaus sensibel auf exogene Änderungen reagiert.

So muss geprüft werden, ob die Intensität und die Dauer einer einzelnen Trainingseinheit ausreichend war, um einen Effekt auf den circadianen Rhythmus auslösen zu können. Dies scheint nach der hier beschriebenen Literaturrecherche jedoch der Fall gewesen zu sein, wenn die hier durchgeführte Trainingsintervention mit denen ähnlicher Studien verglichen wird. Ein Effekt auf den menschlichen circadianen Rhythmus konnte in Arbeiten anderer Wissenschaftler schon bei geringeren Trainingsintensitäten nachgewiesen werden.

Es scheint jedoch von immenser Wichtigkeit zu sein, zu welcher Tages- bzw. Nachtzeit die körperliche Intervention durchgeführt wird. So kann zusammengefasst werden, dass ein nächtliches Training zu einer signifikanten Phasenverschiebung am Tag nach der Intervention führen kann. Ein Training, welches zu einer ähnlichen Tageszeit wie in der hier durchgeführten Studie absolviert wurde, zeigte in einer wissenschaftlichen Untersuchung keinen akuten Effekt auf die Melatoninkonzentration und führte am darauffolgenden Tag zu einer Phasenverfrühung und somit nicht zu dem hier gewünschten Effekt.

Nicht außer Acht zu lassen ist der Einfluss von Störfaktoren auf den Effekt eines körperlichen Trainings als Interventionsmaßnahme. Hier kommen alle exogen wirkenden Zeitgeber in Frage. Zweifelsfrei hat Licht den stärksten äußerlichen Einfluss auf den menschlichen Tag-Nacht-Rhythmus. Daher liegt es nahe, dass die Mehrheit der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen versucht hat, durch die Exposition der Studienteilnehmer von lediglich gedimmten Licht den Störfaktor „helles Licht“ auszuschalten. Nach Durchsicht der aktuell verfügbaren Literatur muss angenommen werden, dass Licht, wenn es zusammen mit einem körperlichen Training als Interventionsmaßnahme zur Beeinflussung des circadianen Rhythmus auf den menschlichen Körper einwirkt, als „Störfaktor“ fungiert und den Effekt der Trainingseinheit überschreibt. Wird helles Licht jedoch mit körperlichem Training mit einer größeren zeitlichen Differenz angewendet, so scheint sich ein additiver Effekt abzuzeichnen.

Es ist auch denkbar, dass die Messungen der Melatoninkonzentrationen zu einem zu späten Zeitpunkt stattfanden. Ein Effekt auf den circadianen Rhythmus, durch die Trainingsintervention ausgelöst, war möglicherweise einige Tage nach der letzten Intervention nicht mehr oder nicht mehr ausreichend nachweisbar.

Die EuRhythDia-Studie ist eine Studie, die unter realen Lebensbedingungen durchgeführt wurde, was sie von vielen anderen wissenschaftlichen Arbeiten unterscheidet. Viele Arbeitsgruppen haben die Effekte von Licht und körperlichem Training unter Laborbedingungen untersucht. So war es auch möglich, die oben beschriebenen Störfaktoren auszuschließen. In wie weit ein unter Laborbedingungen durchgeführtes Training die gleichen Effekte auch unter realen Lebensbedingungen zeigt, ist zu dem jetzigen Zeitpunkt offen. In der hier durchgeführten Studie war es jedoch das Ziel, eine Lebensstilintervention zu finden, die es ermöglicht, das erhöhte Risiko von Nachtschichtarbeitern, an Diabetes mellitus zu erkranken, zumindest zu minimieren, wenn nicht auszuschalten. So war es notwendig, die Intervention unter den normalen, täglichen Lebensumständen durchzuführen, um gleichzeitig eine Anwendbarkeit im täglichen Leben aufzuzeigen. Dies könnte dazu geführt haben, dass sich die Effekte, die zuvor in der wissenschaftlichen Literatur bezüglich körperlichem Training und dessen Einfluss auf den circadianen Rhythmus des Menschen gezeigt werden konnten, hier nicht messbar waren.

Die hier beschriebenen Faktoren und möglichen Ursachen für den fehlenden positiven Einfluss der Bewegungsintervention auf den circadianen Rhythmus machen deutlich, wie komplex der Organismus auf exogene Faktoren reagiert und wie vielfältig die Einflüsse auf den menschlichen Körper und auf den circadianen Rhythmus sind. Dennoch sollte das Ziel weiter verfolgt werden, durch ein zeitlich definiertes Bewegungsprogramm die Entstehung eines Diabetes mellitus bei Nachtschichtarbeitern zu verhindern. Über die richtige „Dosierung“ in Verbindung mit dem bestmöglichen Zeitpunkt eines körperlichen Trainings gibt es zum derzeitigen Stand der Forschung noch zu wenig wissenschaftliche Studien, um generelle Empfehlungen auszusprechen. Das Feld der „Chrono-Exercise“ bietet hier noch viel Forschungsbedarf.

Weitere Studien sind daher notwendig, um die hier getroffenen Aussagen und Annahmen zu bestätigen. Es bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen und Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Studien, die Effekte von Bewegungsinterventionen in Bezug auf den circadianen Rhythmus mit den Bedingungen des täglichen Arbeitsalltages zu vereinen.

Literaturverzeichnis

- IPAQ International Physical Activity Questionnaire unter: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>; abgerufen am 02.08.2017). [Online]. The IPAQ Group/ IPAQ Research Committee [Accessed].
- AGIL, A., ROSADO, I., RUIZ, R., FIGUEROA, A., ZEN, N. & FERNANDEZ-VAZQUEZ, G. 2012. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*, 52, 203-10.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., HERRMANN, S. D., MECKES, N., BASSETT, D. R., JR., TUDOR-LOCKE, C., GREER, J. L., VEZINA, J., WHITT-GLOVER, M. C. & LEON, A. S. 2011. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 43, 1575-81.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., LEON, A. S., JACOBS, D. R., JR., MONTOYE, H. J., SALLIS, J. F. & PAFFENBARGER, R. S., JR. 1993. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 25, 71-80.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., WHITT, M. C., IRWIN, M. L., SWARTZ, A. M., STRATH, S. J., O'BRIEN, W. L., BASSETT, D. R., JR., SCHMITZ, K. H., EMPLAINCOURT, P. O., JACOBS, D. R., JR. & LEON, A. S. 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, S498-504.
- AKERSTEDT, T., KNUTSSON, A., ALFREDSSON, L. & THEORELL, T. 1984. Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*, 10, 409-14.
- ANGERER, P. & PETRU, R. 2010. Schichtarbeit in der modernen Industriegesellschaft und gesundheitliche Folgen. *Somnologie*, 2, 88- 97.
- ATKINSON, G., EDWARDS, B., REILLY, T. & WATERHOUSE, J. 2007. Exercise as a synchroniser of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *Eur J Appl Physiol*, 99, 331-41.
- BAEHR, E. K., EASTMAN, C. I., REVELLE, W., OLSON, S. H., WOLFE, L. F. & ZEE, P. C. 2003. Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284, R1542-50.
- BAEHR, E. K., FOGG, L. F. & EASTMAN, C. I. 1999. Intermittent bright light and exercise to entrain human circadian rhythms to night work. *Am J Physiol*, 277, R1598-604.
- BARGER, L. K., WRIGHT, K. P., JR., HUGHES, R. J. & CZEISLER, C. A. 2004. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286, R1077-84.
- BASS, J. & TAKAHASHI, J. S. 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330, 1349-54.
- BENNETT, C. M., GUO, M. & DHARMAGE, S. C. 2007. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*, 24, 333-43.
- BOJKOWSKI, C. J., ALDHOUS, M. E., ENGLISH, J., FRANEY, C., POULTON, A. L., SKENE, D. J. & ARENDT, J. 1987. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res*, 19, 437-40.
- BOOTH, M. 2000. Assessment of physical activity: an international perspective. *Res Q Exerc Sport*, 71, S114-20.
- BORG, G. A. 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14, 377-81.
- BRAUMANN, K.-M., MAASSEN, N. & BUSSE, M. 1988. Die Problematik der Interpretation trainingsbegleitender Laktatmessungen. *Dtsch. Z. Sportmed.*, 39, 365-368.
- BRAUMANN, K.-M. & STILLER, N. (eds.) 2010. *Bewegungstherapie bei internistischen Erkrankungen*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- BRAUMANN, K.-M., TEGTBUR, U., BUSSE, M. W. & MAASSEN, N. 1991. Die "Laktatsenke"- Eine Methode zur Ermittlung der individuellen Dauerleistungsgrenze. *Dtsch. Z. Sportmed.*, 42, 240-246.

- BUCHFUEHRER, M. J., HANSEN, J. E., ROBINSON, T. E., SUE, D. Y., WASSERMAN, K. & WHIPP, B. J. 1983. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55, 1558-64.
- BUXTON, O. M., FRANK, S. A., L'HERMITE-BALERIAUX, M., LEPROULT, R., TUREK, F. W. & VAN CAUTER, E. 1997a. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol*, 273, E536-42.
- BUXTON, O. M., L'HERMITE-BALERIAUX, M., HIRSCHFELD, U. & CAUTER, E. 1997b. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms*, 12, 568-74.
- BUXTON, O. M., LEE, C. W., L'HERMITE-BALERIAUX, M., TUREK, F. W. & VAN CAUTER, E. 2003. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284, R714-24.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., 3RD, MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- CHEN, L., MAGLIANO, D. J. & ZIMMET, P. Z. 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 228-36.
- CLAUSTRAT, B., BRUN, J. & CHAZOT, G. 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*, 9, 11-24.
- CRAIG, C. L., MARSHALL, A. L., SJOSTROM, M., BAUMAN, A. E., BOOTH, M. L., AINSWORTH, B. E., PRATT, M., EKELUND, U., YNGVE, A., SALLIS, J. F. & OJA, P. 2003. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35, 1381-95.
- DAVIDS, K. & BAKER, J. 2007. Genes, environment and sport performance: why the nature-nurture dualism is no longer relevant. *Sports Med*, 37, 961-80.
- DIAZ, B. & BLAZQUEZ, E. 1986. Effect of pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat. *Horm Metab Res*, 18, 225-9.
- ERREN, T. C. & REITER, R. J. 2009. Defining chronodisruption. *J Pineal Res*, 46, 245-7.
- FAUDE, O., KINDERMANN, W. & MEYER, T. 2009. Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med*, 39, 469-90.
- FONKEN, L. K., MELENDEZ-FERNANDEZ, O. H., WEIL, Z. M. & NELSON, R. J. 2014. Exercise attenuates the metabolic effects of dim light at night. *Physiol Behav*, 124, 33-6.
- FONKEN, L. K., WORKMAN, J. L., WALTON, J. C., WEIL, Z. M., MORRIS, J. S., HAIM, A. & NELSON, R. J. 2010. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 18664-9.
- GEORGE, L., BACHA, F., LEE, S., TFAYLI, H., ANDREATTA, E. & ARSLANIAN, S. 2011. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 2136-45.
- GRIEFAHN, B. & ROBENS, S. 2008. The cortisol awakening response: a pilot study on the effects of shift work, morningness and sleep duration. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 981-8.
- GUARIGUATA, L., WHITING, D. R., HAMBLETON, I., BEAGLEY, J., LINNENKAMP, U. & SHAW, J. E. 2014. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*, 103, 137-49.
- GUTCH, M., KUMAR, S., RAZI, S. M., GUPTA, K. K. & GUPTA, A. 2015. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*, 19, 160-4.
- HABER, P. 2005. *Leitfaden zur medizinischen Trainingstherapie. Von der Rehabilitation bis zum Leistungssport*, Wien/New York.
- HARRINGTON, J. M. 2001. Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med*, 58, 68-72.
- HECK, H. & BENEKE, R. 2008. 30 Jahre Laktatschwellen--was bleibt zu tun? *Dtsch. Z. Sportmed.*, 59, 297-302.
- HELGERUD, J., HOYDAL, K., WANG, E., KARLSEN, T., BERG, P., BJERKAAS, M., SIMONSEN, T., HELGESEN, C., HJORTH, N., BACH, R. & HOFF, J. 2007. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 665-71.

- KAHN, S. E. 2003. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46, 3-19.
- KATZ, A., NAMBI, S. S., MATHER, K., BARON, A. D., FOLLMANN, D. A., SULLIVAN, G. & QUON, M. J. 2000. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2402-10.
- KESSLER, H. S., SISSON, S. B. & SHORT, K. R. 2012. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Med*, 42, 489-509.
- KNUTSSON, A., ALFREDSSON, L., KARLSSON, B., AKERSTEDT, T., FRANSSON, E. I., WESTERHOLM, P. & WESTERLUND, H. 2013. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand J Work Environ Health*, 39, 170-7.
- KNUTSSON, A., HALLQUIST, J., REUTERWALL, C., THEORELL, T. & AKERSTEDT, T. 1999. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med*, 56, 46-50.
- KNUTSSON, A., KARLSSON, B., ORNKLOO, K., LANDSTROM, U., LENNERNAS, M. & ERIKSSON, K. 2002. Postprandial responses of glucose, insulin and triglycerides: influence of the timing of meal intake during night work. *Nutr Health*, 16, 133-41.
- KROIDL, R., SCHWARZ, S. & LEHNIGK, B. 2010. *Kursbuch Spiroergometrie*, Stuttgart.
- LA FLEUR, S. E., KALSBECK, A., WORTEL, J., VAN DER VLIET, J. & BUIJS, R. M. 2001. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol*, 13, 1025-32.
- LEPROULT, R., VAN REETH, O., BYRNE, M. M., STURIS, J. & VAN CAUTER, E. 1997. Sleepiness, performance, and neuroendocrine function during sleep deprivation: effects of exposure to bright light or exercise. *J Biol Rhythms*, 12, 245-58.
- LEWY, A. J. & SACK, R. L. 1989. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int*, 6, 93-102.
- LINDSTROM, J. & TUOMILEHTO, J. 2003. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26, 725-31.
- LUND, J., ARENDT, J., HAMPTON, S. M., ENGLISH, J. & MORGAN, L. M. 2001. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol*, 171, 557-64.
- MAKRILAKIS, K., LIATIS, S., GRAMMATIKOU, S., PERREA, D., STATHI, C., TSILIGROS, P. & KATSILAMBROS, N. 2011. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab*, 37, 144-51.
- MATSUDA, M. & DEFONZO, R. A. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22, 1462-70.
- MATTHAEI, S., STUMVOLL, M., KELLERER, M. & HARING, H. U. 2000. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*, 21, 585-618.
- MCAULEY, K. A., WILLIAMS, S. M., MANN, J. I., WALKER, R. J., LEWIS-BARNED, N. J., TEMPLE, L. A. & DUNCAN, A. W. 2001. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*, 24, 460-4.
- MCMULLAN, C. J., CURHAN, G. C., SCHERNHAMMER, E. S. & FORMAN, J. P. 2013a. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol*, 178, 231-8.
- MCMULLAN, C. J., SCHERNHAMMER, E. S., RIMM, E. B., HU, F. B. & FORMAN, J. P. 2013b. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*, 309, 1388-96.
- MIYATAKE, A., MORIMOTO, Y., OISHI, T., HANASAKI, N., SUGITA, Y., IJIMA, S., TESHIMA, Y., HISHIKAWA, Y. & YAMAMURA, Y. 1980. Circadian rhythm of serum testosterone and its relation to sleep: comparison with the variation in serum luteinizing hormone, prolactin, and cortisol in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 51, 1365-71.
- MIYAZAKI, T., HASHIMOTO, S., MASUBUCHI, S., HONMA, S. & HONMA, K. I. 2001. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281, R197-205.

- MOLLAYEVA, T., THURAIRAJAH, P., BURTON, K., MOLLAYEVA, S., SHAPIRO, C. M. & COLANTONIO, A. 2016. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 25, 52-73.
- MROSOVSKY, N. 1991. Double-pulse experiments with nonphotic and photic phase-shifting stimuli. *J Biol Rhythms*, 6, 167-79.
- NIEBAUER, J., MAYR, K., TSCHENTSCHER, M., POKAN, R. & BENZER, W. 2012. Outpatient cardiac rehabilitation: the Austrian model. *Eur J Prev Cardiol*, 20, 468-79.
- PAN, A., SCHERNHAMMER, E. S., SUN, Q. & HU, F. B. 2011. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*, 8, e1001141.
- PESSIN, J. E. & SALTIEL, A. R. 2000. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106, 165-9.
- PIETROIUSTI, A., NERI, A., SOMMA, G., COPPETA, L., IAVICOLI, I., BERGAMASCHI, A. & MAGRINI, A. 2010. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med*, 67, 54-7.
- PISPRASERT, V., INGRAM, K. H., LOPEZ-DAVILA, M. F., MUNOZ, A. J. & GARVEY, W. T. 2013. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. *Diabetes Care*, 36, 845-53.
- PUTTONEN, S., KIVIMAKI, M., ELOVAINIO, M., PULKKI-RABACK, L., HINTSANEN, M., VAHTERA, J., TELAMA, R., JUONALA, M., VIIKARI, J. S., RAITAKARI, O. T. & KELTIKANGAS-JARVINEN, L. 2009. Shift work in young adults and carotid artery intima-media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*, 205, 608-13.
- RALPH, M. R. & MROSOVSKY, N. 1992. Behavioral inhibition of circadian responses to light. *J Biol Rhythms*, 7, 353-9.
- REEBS, S. G. & MROSOVSKY, N. 1989. Large phase-shifts of circadian rhythms caused by induced running in a re-entrainment paradigm: the role of pulse duration and light. *J Comp Physiol A*, 165, 819-25.
- ROHLFING, C. L., WIEDMEYER, H. M., LITTLE, R. R., ENGLAND, J. D., TENNILL, A. & GOLDSTEIN, D. E. 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 25, 275-8.
- SAARISTO, T., PELTONEN, M., LINDSTROM, J., SAARIKOSKI, L., SUNDEVALL, J., ERIKSSON, J. G. & TUOMILEHTO, J. 2005. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*, 2, 67-72.
- SHIBATA, S., SASAKI, H. & IKEDA, Y. 2013. [Chrono-nutrition and chrono-exercise]. *Nihon Rinsho*, 71, 2194-9.
- SHIBATA, S. & TAHARA, Y. 2014. Circadian rhythm and exercise. *J Phys Fitness Sports Med*, 3, 65-72.
- SMITH, M. T. & WEGENER, S. T. 2003. Measures of Sleep The Insomnia Severity Index, Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale, Pittsburgh Sleep Diary (PSD), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care & Research*, 49, 184-196.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2010. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- STONE, A. A., SCHWARTZ, J. E., SMYTH, J., KIRSCHBAUM, C., COHEN, S., HELLHAMMER, D. & GROSSMAN, S. 2001. Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 295-306.
- STUMVOLL, M., MITRAKOU, A., PIMENTA, W., JENSSEN, T., YKI-JARVINEN, H., VAN HAEFTEN, T., RENN, W. & GERICH, J. 2000. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23, 295-301.
- SWISS OLYMPIC ASSOCIATION (ed.) 2007. *heat.smog.jetlag Ein Handbuch zur Vorbereitung der Olympischen Spiele 2008*, Bern.
- TAHARA, Y., AOYAMA, S. & SHIBATA, S. 2017. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci*, 67, 1-10.
- TAN, E. & SCOTT, E. M. 2014. Circadian rhythms, insulin action, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 17, 343-8.

- TANAKA, H., MONAHAN, K. D. & SEALS, D. R. 2001. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*, 37, 153-6.
- TOMASITS, J. & HABER, P. 2011. *Leistungsphysiologie: Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*, Wien, Springer Verlag.
- U.S.-DEP.-HSS 2009. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutr Rev*.
- VAN CAUTER, E. 1998. Putative roles of melatonin in glucose regulation. *Therapie*, 53, 467-72.
- VAN REETH, O., STURIS, J., BYRNE, M. M., BLACKMAN, J. D., L'HERMITE-BALERIAUX, M., LEPROULT, R., OLINER, C., REFETOFF, S., TUREK, F. W. & VAN CAUTER, E. 1994. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol*, 266, E964-74.
- WAHL, P., BLOCH, W. & MESTER, J. 2009. Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 57, 100-107.
- WALLACE, T. M., LEVY, J. C. & MATTHEWS, D. R. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27, 1487-95.
- WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R. & KING, H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-53.
- WONISCH, M., BERENT, R., KLICPERA, M., LAIMER, H., MARKO, C., POKAN, R., SCHMID, P. & SCHWANN, H. 2008. Praxisleitlinien Ergometrie. *Austrian Journal of Cardiology*, 15, 3-17.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310, 2191-4.
- YAMANAKA, Y., HASHIMOTO, S., MASUBUCHI, S., NATSUBORI, A., NISHIDE, S. Y., HONMA, S. & HONMA, K. 2014. 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, R546-57.
- YAMANAKA, Y., HASHIMOTO, S., TANAHASHI, Y., NISHIDE, S. Y., HONMA, S. & HONMA, K. 2010. Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298, R681-91.
- YAMANAKA, Y., HONMA, K., HASHIMOTO, S., TAKASU, N., MIYAZAKI, T. & HONMA, S. 2006. Effects of physical exercise on human circadian rhythms. *Sleep and Biological Rhythms*, 4, 199-206.
- YANG, P. Y., HO, K. H., CHEN, H. C. & CHIEN, M. Y. 2012. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother*, 58, 157-63.
- YOUNGSTEDT, S. D. 2005. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med*, 24, 355-65, xi.
- YOUNGSTEDT, S. D., KLINE, C. E., ELLIOTT, J. A., ZIELINSKI, M. R., DEVLIN, T. M. & MOORE, T. A. 2016. Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise. *J Circadian Rhythms*, 14, 2.
- YOUNGSTEDT, S. D., KRIPKE, D. F. & ELLIOTT, J. A. 2002. Circadian phase-delaying effects of bright light alone and combined with exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 282, R259-66.
- ZHANG, L., SUN, D. M., LI, C. B. & TAO, M. F. 2016. Influencing Factors for Sleep Quality Among Shift-working Nurses: A Cross-Sectional Study in China Using 3-factor Pittsburgh Sleep Quality Index. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 10, 277-282.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MELATONIN-AKROPHASE IM TAGESVERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VOM HELL/DUNKEL-RHYTHMUS (AUS (SWISS OLYMPIC ASSOCIATION, 2007)).....	13
ABBILDUNG 2: ANSTIEG DER NACHTARBEITER AN ALLEN ERWERBSTÄTIGEN IM VERLAUF VON 1999 BIS 2009	15
ABBILDUNG 3: PROGNOSE DER GLOBALEN ZUNAHME VON DIABETES MELLITUS (AUS (CHEN ET AL., 2011)).	18
ABBILDUNG 4: NORMOGRAMM ZUR BESTIMMUNG DER KÖRPEROBERFLÄCHE (NACH DU BOIS, ZITIERT IN (LIMITED, 1981) ..	43
ABBILDUNG 5: TYPISCHER HERZFREQUENZVERLAUF WÄHREND EINER TRAININGSEINHEIT	54
ABBILDUNG 6: GLUKOSEKONZENTRATIONEN WÄHREND DES ORALEN GLUKOSE-TOLERANZTESTS IN DER TRAININGSGRUPPE...	63
ABBILDUNG 7: GLUKOSEKONZENTRATIONEN WÄHREND DES ORALEN GLUKOSE-TOLERANZTESTS IN DER KONTROLLGRUPPE ...	64
ABBILDUNG 8: INSULINKONZENTRATIONEN WÄHREND DES ORALEN GLUKOSE-TOLERANZTESTS IN DER INTERVENTIONSGRUPPE	65
ABBILDUNG 9: INSULINKONZENTRATIONEN WÄHREND DES ORALEN GLUKOSE-TOLERANZTESTS IN DER KONTROLLGRUPPE	65
ABBILDUNG 10: HbA1C-WERTE IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	66
ABBILDUNG 11: HOMA-INDEX IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	67
ABBILDUNG 12: QUICKI-INDEX IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	68
ABBILDUNG 13: STUMVOLL ISI-INDEX IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	69
ABBILDUNG 14: MAXIMALE MELATONINKONZENTRATIONEN	71
ABBILDUNG 15: MELATONINKONZENTRATIONEN IM TAGESVERLAUF IN DER INTERVENTIONSGRUPPE	72
ABBILDUNG 16: MELATONINKONZENTRATIONEN IM TAGESVERLAUF IN DER KONTROLLGRUPPE	72
ABBILDUNG 17: ZEITPUNKT DER HÖCHSTEN MELATONINKONZENTRATION DER 3 VISITEN IN BEIDEN GRUPPEN	73
ABBILDUNG 18: MAXIMALE KORTISOLKONZENTRATIONEN.....	74
ABBILDUNG 19: KORTISOLKONZENTRATIONEN IM TAGESVERLAUF IN DER INTERVENTIONSGRUPPE.....	75
ABBILDUNG 20: KORTISOLKONZENTRATIONEN IM TAGESVERLAUF IN DER KONTROLLGRUPPE.....	75
ABBILDUNG 21: ZEITPUNKT DER HÖCHSTEN KORTISOLKONZENTRATIONEN DER 3 VISITEN	76
ABBILDUNG 22: MAXIMAL ERREICHTE SAUERSTOFFAUFGNAHMEKAPAZITÄT IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE..	77
ABBILDUNG 23: MAXIMAL ERREICHTE LEISTUNGSFÄHIGKEIT IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE.....	78
ABBILDUNG 24: DIE LEISTUNG AN DER INDIVIDUELLEN AEROB-ANAEROBEN SCHWELLE IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE.....	79
ABBILDUNG 25: KÖRPERLICHE LEISTUNG IM PWC 120-TEST IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	80
ABBILDUNG 26: KÖRPERLICHE LEISTUNG IM PWC 140-TEST IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	81
ABBILDUNG 27: PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX-SCORE IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	82
ABBILDUNG 28: FINDRISK-SCORE IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE	83
ABBILDUNG 29: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - GESAMT.....	84
ABBILDUNG 30: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - KÖRPERLICHE AKTIVITÄT AM ARBEITSPLATZ .	85
ABBILDUNG 31: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - KÖRPERLICHE AKTIVITÄT ZUR BEFÖRDERUNG	86
ABBILDUNG 32: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - KÖRPERLICHE AKTIVITÄT BEI HAUSARBEIT UND FAMILIE	87
ABBILDUNG 33: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - KÖRPERLICHE AKTIVITÄT BEI SPORT UND FREIZEIT	88
ABBILDUNG 34: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT AN WOCHENTAGEN.....	89

ABBILDUNG 35: INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) - IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT AN WOCHENENDTAGEN	90
ABBILDUNG 36: ZEITPUNKT DER HÖCHSTEN MELATONINKONZENTRATIONEN IN BEIDEN GRUPPEN IN VISITE 1.....	96
ABBILDUNG 37: ZEITPUNKT DER HÖCHSTEN KORTISOLKONZENTRATIONEN IN BEIDEN GRUPPEN IN VISITE 1	96
ABBILDUNG 38: MESSERGEBNISSE DER KORTISOLKONZENTRATIONEN BEI VISITE 2 UND 3 BEI EINEM AUSGEWÄHLTEN PROBANDEN.....	97
ABBILDUNG 39: MESSERGEBNISSE DER KORTISOLKONZENTRATIONEN BEI VISITE 1 UND 2 BEI EINEM AUSGEWÄHLTEN PROBANDEN.....	98
ABBILDUNG 40: 24-STD.-RHYTHMUS VON SCHLÄFRIGKEIT, GLUKOSE, KÖRPERTEMPERATUR UND MELATONIN. DATENQUELLE: (LEPROULT ET AL., 1997).....	120

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ANTHROPOMETRISCHE DATEN DER KOHORTE VOR STUDIENBEGINN	29
TABELLE 2: BESTIMMUNG DER ZU ERWARTENDEN MAXIMALEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON KÖRPEROBERFLÄCHE UND ALTER (MODIFIZIERT NACH (WONISCH ET AL., 2008))	44
TABELLE 3: ADAPTION DER ZU ERWARTENDEN MAXIMALEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT IM STUFENTEST (LF%REF) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER WÖCHENTLICHEN TRAININGSZEIT (WNTZ) (HABER, 2005).	45
TABELLE 4: STEIGERUNGEN VON ERGOMETRIEPROTOKOLLEN UND EMPFOHLENE LAST DER ERWÄRMUNGSPHASE (NACH (WONISCH ET AL., 2008)).....	46
TABELLE 5: CHARAKTERISTIK DER TRAININGSEINHEITEN	53
TABELLE 6: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES GLUKOSESTOFFWECHSELS IN DER INTERVENTIONSGRUPPE	70
TABELLE 7: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT IN DER INTERVENTIONSGRUPPE	82
TABELLE 8 : INHALTE DES HIT-TRAININGSPROGRAMMS	99
TABELLE 9: COMPLIANCE DER INTERVENTIONSGRUPPE	105

Danksagung

Ich möchte mich bei folgenden Personen bedanken, die mich während meines Promotionsvorhabens unterstützt haben:

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. Böger dafür, dass er mir dieses interessante und spannende Thema als Titel meiner Doktorarbeit überlassen hat. Er stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Ebenfalls gilt mein Dank Frau Dr. Juliane Hannemann, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut von Herrn Prof. Dr. med. Böger, für Ihre Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. K.-M. Braumann für seine langjährige Begleitung auf meinem studentischen, beruflichen und nun auch die Promotion betreffenden Weg. Ohne ihn wäre mein bisheriger beruflicher Werdegang sicherlich nicht so positiv verlaufen.

Bedanken möchte ich mich auch besonders bei meinem Mann C. Glismann, der mich immer ermutigt hat, diesen Weg einzuschlagen und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen und Probleme hatte. Er hat mit seiner Kompetenz und Zuversicht dafür gesorgt, dass ich nie den Mut verloren habe und hat mir durch schwierige Zeiten hindurchgeholfen.

Ich bedanke mich auch bei meiner Mutter und meiner Schwester, die immer an mich geglaubt haben. Ich möchte mich auch für die elterliche und finanzielle Unterstützung meiner Eltern während meines Studiums bedanken, ohne die ich heute nicht promovieren könnte.

Mein besonderer Dank gilt Anika Laing, die in der Zeit nach der Geburt unseres Sohnes Benjamin die Betreuung der Trainingseinheiten und der Belastungsuntersuchungen der Probanden übernommen hat. Sie hat mit Kompetenz, Zuverlässigkeit und viel Engagement die Trainingsgruppe betreut, bis sie wieder von mir übernommen werden konnte. Weiterhin danke ich ihr für die Überlassung der Insulinwerte.

Ebenfalls möchte ich dem Studienzentrum in Surrey und den dort an EuRythDia mitwirkenden Mitarbeitern für die Überlassung der Melatonin- und Kortisolwerte danken.

Ich möchte mich bei meiner guten Freundin Frau Dr. Saskia Borregaard bedanken. Durch sie habe ich EuRythDia kennengelernt. Vielen Dank auch dafür, dass sie den Kontakt zu Herrn Prof. Böger hergestellt hat.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. Lars Lambrecht, der mich ermutigt hat, einen weiteren Anlauf für ein Promotionsvorhaben zu nehmen und mich angespornt hat, bei der Suche nach einem geeigneten Thema nicht aufzugeben.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die an der EuRythDia-Studie teilgenommen haben.

Hamburg, den 14.02.2018

Lebenslauf

-entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen-

Lebenslauf

-entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen-