

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut in der
Dr. Senckenbergischen Anatomie
Institut für Anatomie II (Experimentelle Neurobiologie)
Direktor: Prof. Dr. Thomas Deller

Chronobiologika und Malignomerkrankungen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dennis Wickenheisser

aus Siegburg

Frankfurt am Main, 2018

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Frank Nürnberger

Korreferent: Prof. Dr. Jörn Lötsch

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Mai 2019

Danksagung

Aus Datenschutzgründen entfernt

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung / Summary	6
1.1 Zusammenfassung	6
1.2 Summary	7
2. Einleitung	9
2.1 Biologische Rhythmen	9
2.2 Äußere Zeitgeber und Entrainment.....	11
2.3 Der Chronotyp - Die circadiane Komponente im diurnalen Rhythmus.....	12
2.4 Erfassung des Chronotyps	16
2.5 Biologische Rhythmen und Malignomerkrankungen.....	18
2.6 Erfassung der subjektiven Belastung von Patienten mit Malignomerkrankungen	21
2.7 Untersuchungsziele	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Untersuchungsablauf und Teilnehmer.....	23
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.3 Fragebogen.....	24
3.3.1 Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)	24
3.3.2 Distress-Thermometer	26
3.4 Auswertung.....	27
3.5 Verwendete statistische Verfahren	31
4. Ergebnisse	32
4.1 Malignome und ihre Beziehung zu den Chronobiologika	32
4.1.1 Interindividuelle Unterschiede der Chronobiologika zwischen den Malignomgruppen.....	33
4.1.2 Intraindividuelle Veränderungen der Chronobiologika innerhalb der Malignomgruppen zwischen der Zeit vor der Erkrankung und der aktuellen Situation	41
4.2 Chemotherapie und ihre Beziehung zu den Chronobiologika	49
4.2.1 Interindividuelle Unterschiede der Chronobiologika zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie	50

4.2.2 Intraindividuelle Veränderungen der Chronobiologika innerhalb der Chemotherapie-Gruppen von vor der Erkrankung zur aktuellen Situation.....	57
4.3 Distress unter Chemotherapie	60
4.3.1 Unterschiede im Distress zwischen den Malignomgruppen	60
4.3.2 Beziehung zwischen dem Distress und den Chronobiologika.....	64
4.3.3 Prädiktive Faktoren für einen hohen Distress unter Chemotherapie.....	76
4.4 Biologika	79
4.4.1 Studienpopulation.....	79
4.4.2 Berufstätigkeit und ihre Beziehungen.....	91
4.4.3 Biologika und ihre Beziehungen zu den Chronobiologika.....	95
4.5 Vergleich der Studiengruppe mit Referenzgruppe	102
4.5.1 Vergleich der Chronobiologika	102
4.5.2 Vergleich der Berufstätigkeit und Schichtarbeit	103
4.5.2 Zusammenhang zwischen Chronotyp und Social Jetlag bei Berufstätigen	108
5 Diskussion.....	112
5.1 Methodische Diskussion	112
5.2 Inhaltliche Diskussion.....	116
5.3 Schlusswort.....	123
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	125
7. Anhang	128
8. Literaturverzeichnis	134
9. Lebenslauf.....	143
10. Schriftliche Erklärung	144

1. Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden mittels Fragebogen chronobiologische - hier als Chronobiologika bezeichnet -, biologische und soziale Parameter von Patienten mit einer definierten Malignomerkrankung (Mamma-Karzinom, Kolon-Karzinom, Lymphom) bestimmt und auf Zusammenhänge überprüft. Die Chronobiologika wurden für die Zeit vor der Erkrankung sowie für den Zeitpunkt der Befragung erhoben und die Veränderungen berechnet. Die Parameter vor der Erkrankung wurden bei der Gruppe der Patienten mit Mamma-Karzinom mit einer repräsentativen Referenzgruppe (Gesundheitsmonitor des Jahres 2013 der Bertelsmann Stiftung) auf Unterschiede verglichen. Es wurde insbesondere untersucht, ob Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Chronobiologika und der unter der Chemotherapie empfundenen Belastung (= Distress) bestehen.

Dazu wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie bei 378 Personen anhand eines Fragebogens auf Basis des Munich ChronoType Questionnaires (MCTQ) Angaben zu ihrem Schlaf-Wach-Rhythmus, ihrer Malignomerkrankung, deren Therapie, der darunter empfundenen Belastung und dem Lebensstil ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Chronotyp, den Social Jetlag und das Schlafdefizit gelegt.

Es ließen sich nur wenige Unterschiede in den Chronobiologika zum Zeitpunkt vor der Erkrankung und dem aktuellen pathologischen Zustand, zwischen den Malignomgruppen, zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie sowie zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress finden.

Im Rahmen der Malignomerkrankung kam es zu Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus der Teilnehmer: So wurden Einschlaf- und Aufwachzeit sowie der Chronotyp früher in den Tagesverlauf verlegt. Der Social Jetlag und das Schlafdefizit verminderten sich. Die Einschlaflatenz wurde länger. Diese

Veränderungen fanden sich bevorzugt bei Patienten mit Mamma-Karzinom, Chemotherapie und hohem Distress. Der Distress war bei Frauen und jüngeren Personen stärker ausgeprägt.

Die Studienpopulation zeigte im Vergleich zur vorgenannten Referenzgruppe in allen Altersgruppen einen späteren Chronotyp, einen höheren Social Jetlag und einen höheren Anteil an Berufstätigen.

Die beschriebenen Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus ließen sich im Wesentlichen mit der veränderten Berufstätigkeit und dem subjektiven Distress im Rahmen der Erkrankung und ihrer Therapie erklären. So fanden sich die stärksten Veränderungen in den Chronobiologika bei Patienten mit hohem Distress und einer Aufgabe der Berufstätigkeit. Die Unterschiede zwischen der Referenzgruppe und der Gruppe der Patientinnen mit Mamma-Karzinom lassen sich tatsächlich mit einer Krankheitsprädisposition oder durch soziokulturelle Besonderheiten in der Studienpopulation gegenüber der Normalbevölkerung (Referenzgruppe) erklären.

1.2 Summary

In this study, chronobiological, biological and social parameters of patients with a defined malignoma (breast cancer, colon carcinoma or lymphoma) were measured and examined for interrelations.

Chronobiological parameters were collected for the time period before diagnosis and for the time of the survey. Afterwards, they were analyzed for changes. The parameters before diagnosis were compared to a representative reference group (Gesundheitsmonitor 2013, Bertelsmann Stiftung) and examined for differences. Particularly, correlations between chronobiological changes and the subjective distress of participants under chemotherapy were investigated.

In this multi-centric study, information collected from 378 patients using the Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) about their sleep-wake cycle, their oncological diagnosis and therapy, their subjective distress and lifestyle were analyzed. Focus was set on their chronotype, social jetlag and sleep deficit.

Only small differences in the chronobiological parameters were found between the time before diagnosis and their current pathological condition. This was also the case between different malignoma groups, between patients with and without chemotherapy and between participants with low and high distress.

The following changes in the circadian rhythm occurred in connection with the disease: Falling asleep time, waking up time and chronotype shifted to an earlier time of the day. Social jetlag and sleep deficit were reduced. The latency of falling asleep became longer. These changes were prominent in patients with breast cancer, patients undergoing chemotherapy and patients suffering of high distress. Distress was higher in female (vs male) and younger (vs older) participants.

The study group showed a later chronotype, higher social jetlag and higher level of employment in all age groups compared to the reference group.

The aforementioned changes in the sleep wake rhythm were largely explained with changed occupation and the subjective distress under chemotherapy. The biggest changes were found in patients with high distress and new unemployment. Differences between the study and reference groups in patients with breast cancer can be explained by a higher predisposition to diseases or sociocultural characteristics of the study group.

2. Einleitung

2.1 Biologische Rhythmen

Die meisten Prozesse in der Natur sind rhythmisch und folgen einer bestimmten Periodik. Der Tag-Nacht-Wechsel infolge der Erdrotation, die Jahreszeiten infolge der irdischen Kreisbahn um die Sonne oder die daraus resultierende Rhythmik des Pflanzenwachstums, die als Grundlage für jahreszeitliche Aktivitätsrhythmen (saisonale Rhythmen) vieler Tierarten dienen. Auch die inneren (endogenen) physiologischen Abläufe bei Lebewesen sind nicht gleichmäßig und konstant, sondern weisen rhythmische Schwankungen unterschiedlicher Periodendauer auf (z.B. Herzschlag, Atmung oder Membranpotential von Zellen). Diese Rhythmen lassen sich als Oszillationen bzw. Schwingungen beschreiben.

Eine Oszillation ist als periodische Schwankung einer Zustandsgröße definiert. Diese erreicht nach einer bestimmten Zeitspanne (Periodendauer) wieder ihren Ausgangszustand. Somit tritt ein bestimmter Zustand (Phase) mit einer bestimmten Häufigkeit (Frequenz) auf. Das Verhältnis zwischen zwei Oszillationen wird als Phasenwinkel ausgedrückt. Die Periodendauer kann bei biologischen Rhythmen unterschiedlich lang sein und reicht von Sekunden (z.B. Herzschlag), über Stunden (z.B. der Schlaf-Wach-Rhythmus) und Tage (z.B. der Menstruationszyklus der Frau) bis hin zu Monaten (z.B. Zyklus des Haarwachstums). Dauert die Periode eines biologischen Rhythmus 24 Stunden, so bezeichnet man ihn als diurnal. Ultradiane Rhythmen sind kürzer und infradiane länger als 24 Stunden.

Viele der Rhythmen, welche in der belebten Natur beobachtet werden können, insbesondere der diurnale Rhythmus, sind nicht lediglich der Spiegel äußerer Einflüsse auf ein Lebewesen (s.u. „Äußere Zeitgeber“), sondern werden maßgeblich in ihm generiert:

So wurde bereits 1729 beobachtet, dass sich die Blätter der Mimosa-Pflanze auch bei völliger Isolierung von äußeren Einflüssen weiterhin im Tagesgang öffnen und schließen (De Mairan 1729). Auch beim Menschen zeigt sich bei einer Abschirmung von äußeren Einflüssen bzw. dem Fehlen von äußeren Zeitmarken (z.B. Uhren, Tageslicht, feste Essenszeiten; „äußere Zeitgeber“) das Fortbestehen eines Tagesrhythmus mit einer Periodendauer von ca. 24 Stunden (Aschoff et al. 1986). Dieser endogene, im Inneren eines Lebewesens generierte Rhythmus wird als „circadian“ bezeichnet (Halberg et al. 1959).

Der circadiane Rhythmus wird von der „inneren Tageszeiten-Uhr“ erzeugt. Tageszeiten-Uhren kommen in nahezu jeder Zelle auf molekularer Ebene vor. Durch Rückkopplungsschleifen bei der Expression von sogenannten „Uhrengenen“ (z.B. CLOCK, BMAL, PER, CRY) entsteht in jeder einzelnen Zelle eine autonome Oszillation von ca. 24 Stunden. Diese einzelnen Uhrwerke („body clocks“ / Oszillatoren) werden aufeinander abgestimmt („interne Synchronisation“), wodurch der circadiane Gesamtrhythmus eines Organismus entsteht. Die meisten Uhrwerke sind von untergeordneter Bedeutung und werden eher gestellt. Sie üben auf die anderen Uhren kaum Einfluss aus („subsidiary clocks“). Andere Oszillatoren (s.u. „master clock(s)“) besitzen eine herausragende Bedeutung und sind in der Lage, die „subsidiary clocks“ zu stellen, also zu synchronisieren (Hastings et al. 2003).

Die „Master Clock“ (Hauptuhr) für den Tag-Nacht-Rhythmus befindet sich im Nucleus suprachiasmaticus (SCN), einem im Hypothalamus gelegenen paarigen Kerngebiet: Die interne Synchronisation, also das Stellen der subsidiary clocks, erfolgt über dessen Efferenzen zum vegetativen Nervensystem (vorwiegend über den Ncl. paraventricularis), den Kerngebieten für die Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus, sowie denen der zentralen Temperaturregulation (Regio preoptica). Die genauen Mechanismen der inneren Synchronisation sind jedoch noch nicht aufgeklärt (Buhr et al. 2010).

Der paarig angelegte SCN besteht aus ca. 20.000 parvozellulären Neuronen und lässt sich in einen ventralen Kern und eine dorsale Schale unterteilen: Der Kern liegt über dem Chiasma opticum, der Kreuzungsstelle beider Sehnerven,

und erhält dichte Afferenzen aus der Netzhaut (Endigung des Tractus retinohypothalamicus) sowie dem Hypothalamus. Aus ihm projizieren Efferenzen in die Schale, die zusätzlich Afferenzen aus anderen Teilen des Hypothalamus und dem limbischen System erhält. Ihre Neurone entsenden die überwiegende Anzahl der Efferenzen dieses Kerngebietes (Leak and Moore 2001, Lee et al. 2003).

Der SCN ist nicht nur die „Master Clock“, welche die übrigen Uhrwerke im Körper synchronisiert, sondern er wird in seiner Aktivität auch von äußeren Einflüssen (dem Licht) reguliert und in seiner Phasenlage korrigiert (s.u. Entrainment).

2.2 Äußere Zeitgeber und Entrainment

Wie bereits erwähnt folgen Lebewesen ihrem endogenen circadianen Rhythmus nur, wenn sie von allen äußeren, den biologischen Rhythmus beeinflussenden Reizen (Zeitgeber) isoliert werden. Daher spricht man unter diesen artifiziellen Bedingungen von einem freilaufenden Rhythmus. In der Natur sind Tiere und Menschen allerdings stets ihrer Umwelt und somit verschiedenen äußeren Einflüssen ausgesetzt. Diese äußeren Zeitgeber (Aschoff 1954) synchronisieren die Spontanfrequenz des circadianen Rhythmus mit der äußeren Zeitgeberfrequenz. Es findet also eine Kopplung statt, aus der der diurnale Rhythmus resultiert. Dieser Synchronisierungsvorgang wird als Entrainment bezeichnet (Aschoff and Wever 1962).

Der stärkste äußere Zeitgeber für den diurnalen Rhythmus des Menschen ist das Tageslicht. Hierdurch wird der circadiane Rhythmus an die Hell-/Dunkelperioden während der 24-stündigen Erdrotation gekoppelt. Entscheidend ist dabei neben der Stärke des Lichtes auch der Zeitpunkt der Lichtexposition. So passt sich die Aktivität an den Beginn der Lichtperiode an (DeCoursey 1961, Aschoff and Wever 1962). Gleichzeitig hat Licht zu den Enden der Wachzeit (am Morgen bzw. am Abend) eine stärkere Wirkung auf

das Entrainment, indem die Tagesperiode verkürzt (morgens) oder verlängert (abends) werden kann (Phase response-curve, PRC; Eastman and Martin 1999).

Die Ausschüttung des Melatonins aus der Epiphyse, einer kleinen Drüse im dorsalen Zwischenhirn, erfolgt abhängig vom 24-Stunden-Rhythmus des täglichen Lichtwechsels. Dabei wird Melatonin in Dunkelheit, also in der Nacht, ausgeschüttet (Korf et al. 1998, Reiter and Richardson 1992). Es wirkt sich hemmend auf die neuronale Aktivität im Gehirn aus und induziert über noch nicht hinreichend geklärte Verknüpfungen die nächtliche Tiefschlafphase. Welchen Stellenwert das Melatonin im Vergleich zum SCN beim Menschen für das Entrainment und die interne Synchronisation hat, kann noch nicht abschließend beurteilt werden (Pandi-Perumal et al. 2008).

2.3 Der Chronotyp - Die circadiane Komponente im diurnalen Rhythmus

Aus Tier-Experimenten ist bekannt, dass sich auch bei einzelnen Individuen innerhalb einer gleichen Art (Spezies) die diurnalen Rhythmen im Verhältnis zur äußeren Zeit unterscheiden, zum Beispiel durch einen unterschiedlichen Aktivitätsbeginn (Aschoff and Wever 1962). Diese interindividuellen Unterschiede im Phasenwinkel (zwischen dem diurnalen Rhythmus eines Individuums und der äußeren Zeit) bilden die Grundlage des Konzepts vom „Chronotyp“, das auch für den Menschen gültig ist (Duffy et al. 1999).

Zusätzlich kann beobachtet werden, dass folgender Zusammenhang besteht: Je länger die Periodendauer des circadianen Rhythmus unter freilaufenden Bedingungen ist, desto später wird das Individuum unter entraineten Bedingungen aktiv. Es handelt sich hierbei um einen späten Chronotyp (auch Abendtyp oder Eule genannt). Dagegen ist eine kurze Periodendauer unter freilaufenden Bedingungen mit frühem individuellen Aktivitätsbeginn unter entraineten Bedingungen Kennzeichen eines frühen Chronotyps (auch

Morgentyp oder Lerche genannt). Der regelmäßig (diurnal) wechselnde Beleuchtungszyklus passt dabei den individuellen freilaufenden Rhythmus an den 24-Stunden-Rhythmus des Tag-Nacht-Zyklus an, indem die kurze Periodendauer des frühen Chronotyps unter Tageslichtexposition verlängert und die lange Periodendauer des späten Chronotyps verkürzt wird (Goulet et al. 2007).

Ob diese interindividuellen Unterschiede im Phasenwinkel mit einer per se unterschiedlichen Periodendauer unter freilaufenden Bedingungen oder mit einer unterschiedlichen Empfindlichkeit für das Entrainment zusammenhängen, kann noch nicht abschließend gesagt werden. Jedenfalls sind unterschiedliche Chronotypen als Ausdruck von Unterschieden in der „Inneren Uhr“ anzusehen.

Charakteristika der Chronotypen

Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich Chronotypen nicht nur im Phasenwinkel ihrer Aktivität (bzw. Schlaf-Wach-Rhythmus) unterscheiden, sondern auch in vielen anderen Parametern:

So ist der Gipfel des Wachzustandes beim Morgentyp deutlich früher als beim Abendtyp (Akerstedt 1976). Die Leistungsfähigkeit wird über den Tag hinweg beim Morgentyp geringer und beim Abendtyp größer (Horne et al. 1980). Auch bei Merkmalen der Persönlichkeit sollen Unterschiede zwischen den Chronotypen bestehen: So zählen introvertierte Menschen eher zum Morgentyp, während sich extrovertierte Menschen eher beim Abendtyp finden (Wilson 1990).

Bei Untersuchungen von Suizidtendenzen beider Chronotypen konnte gezeigt werden, dass der Abendtyp über eine höhere Impulsivität verfügt (was zum bereits beschriebenen extrovertierten Lebensstil passt) und zu gewalttätigeren Suizidversuchen neigt als der Morgentyp (Selvi et al. 2011). Auch neigen Männer mit Abendtyp im Vergleich zum Morgentyp zu problematischem Verhalten, erzielen dafür aber aufgrund des späten Chronotyps und extrovertierten Verhaltens mehr Erfolge bei der Umwerbung von Frauen (Randler et al. 2012).

Der Lebensstil scheint bei früheren Chronotypen insgesamt gesünder und geregelter zu sein. Während sich beim Konsum verschiedener Lebensmittel wie Süßigkeiten, Obst, Salat und Fleisch keine Unterschiede finden lassen (Fleig and Randler 2009), sollen späte Chronotypen häufiger Raucher sein, sowie vermehrt Alkohol und koffeinhaltige Getränke konsumieren (Wittmann et al. 2006).

Geschlecht und Alter stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem Chronotyp: So neigen Frauen eher zur frühen und Männer zur späten Aktivität (Wilson 1990, Adan and Natale 2002, Randler et al. 2012). Mit dem Alter verfrüht sich der Chronotyp: Jüngere Menschen neigen im Zusammenhang mit ihren sozialen Aktivitäten eher zum abendlichen Chronotyp, während ältere Menschen zunehmend morgen-aktiv werden, wobei das kritische Alter für diesen Umschwung bei etwa 50 Jahren liegt (Tankova et al. 1994, Randler 2008).

Auch das Arbeitsverhältnis steht im Zusammenhang mit dem Chronotyp. So ist die individuelle Schlafzeit sehr unterschiedlich zwischen freien Tagen und Arbeitstagen. Ein Großteil der Probanden dieser Untersuchung, insbesondere späte Chronotypen, häufen während der Arbeitswoche ein großes Schlafdefizit an, welches sie an freien Tagen durch längeren Schlaf kompensieren müssen (Roenneberg et al. 2003, Wittmann et al. 2006, Roepke and Duffy 2010). Ferner sind sich spätere Chronotypen aufgrund der Kompensation am Wochenende dem erhöhten Schlafdefizit nicht bewusst, da sie bei entsprechender Befragung trotz objektiver Unterschiede denselben Schlafbedarf angeben wie ein früher Chronotyp (Roepke and Duffy 2010). Zudem hat das Schlafdefizit großen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Teilnehmer und beeinflusst die Lern- und Leistungsfähigkeit, das Gedächtnis und die Lebensqualität (Roenneberg et al. 2003).

Als noch problematischer präsentiert sich die Schichtarbeit: Während sich Spätschichten als verhältnismäßig unproblematisch für Morgen- und Abendtypen erweisen, zeigt eine Frühschicht beim Abendtyp und Nachtschicht beim Morgentyp die Entwicklung eines starken Schlafdefizits, welches sich

negativ auf sowohl physiologische als auch psychologische Funktionen des Menschen auswirkt (Griefahn 2002).

Im Urlaub, also ohne den Einfluss von Arbeit, geht der Abendtyp später zu Bett als während seiner Arbeitsperiode. Dagegen hat der Urlaub keinen signifikanten Einfluss auf den Schlaf des Morgentyps (Korczak et al. 2008). Einen eher positiven Einfluss übt dagegen die Zeitspanne aus, die man im Freien verbringt, da diese die Schlafdauer verlängert und somit das durch die Arbeit angesammelte Schlafdefizit verringern kann (Roenneberg et al. 2003).

Doch nicht nur die sozialen Umstände/Gegebenheiten üben einen Effekt auf den Chronotyp aus, sondern auch der geographische Standort und die Klimazone: So ist der Anteil an frühen Chronotypen in nördlichen und östlichen Breitengraden sowie den Tropen deutlich größer (Randler 2008).

Auch die Auswirkungen des Chronotyps auf die Lebensgewohnheiten des Menschen wurden bereits untersucht. Morgentypen haben am Tag eine insgesamt höhere Lichtexposition, während Abendtypen weniger Sonnenlicht wahrnehmen können (Goulet et al. 2007).

Somit konnte über die letzten Jahrzehnte im Rahmen der Forschung gezeigt werden, dass der Chronotyp in einem deutlichen Zusammenhang mit den Lebensumständen des Menschen steht und von der Umwelt und dem individuellen Lebensstil stark beeinflusst wird. Noch zu klären ist dabei die Frage, ob diese Charakteristika tatsächlich Eigenarten der Chronotypen oder nur äußeren Einflüssen geschuldet sind.

2.4 Erfassung des Chronotyps

Trotz physiologischer Unterschiede werden zur Erfassung des menschlichen Chronotyps in erster Linie eine Reihe verschiedener Fragebögen herangezogen. Diese wurden im Laufe der Jahrzehnte kontinuierlich weiterentwickelt und ermöglichen heutzutage eine relativ genaue Bestimmung des Chronotyps anhand einfacher Fragen.

Ein erster Fragebogen zur Erfassung der subjektiv besten Tagesform von Teilnehmern wurde bereits 1900 von O'Shea erstellt. 1976 entwickelten Horne und Östberg den Morning-Evening-Questionnaire (MEQ), der aus 19 Multiple-Choice Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten zu den subjektiven Schlafpräferenzen der Teilnehmer bestand. Beispiele dafür sind, um welche Uhrzeit die Teilnehmer an arbeitsfreien Tagen aufstehen würden, wann man ins Bett gehen würde, wenn man keine Termine hätte oder um welche Uhrzeit man bevorzugt seine Arbeitszeiten ansiedeln würde. Am Ende erhält man einen Score von 16 bis 86 Punkten, wobei ein Score von unter 41 Punkte für einen Abendtyp, ein Score von 42 bis 58 Punkte für einen Intermediärtyp und ein Score von über 59 Punkten für einen Morgentyp spricht. Der MEQ stellt bis heute den am meisten benutzten Fragebogen zur Bestimmung des Chronotyps dar, erfordert allerdings eine recht subjektive Selbsteinschätzung der Teilnehmer und lässt keine genaue Bestimmung des Chronotyps – bis auf die Einteilung in Morgen- und Abendtyp – zu, da es sich um einen dimensionslosen Score handelt.

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Fragebogen basiert auf dem Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ), der 2003 von Till Roenneberg und Martha Merrow an der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt wurde. Im Gegensatz zum MEQ erlaubt dieser eine weitaus objektivere Einstufung des Chronotyps durch die Erfragung definitiver Schlafparameter, wie z.B. der Einschlafzeit, Einschlaflatenz, Aufwachzeit und Aufstehlatenz, was es möglich macht, die Schlafdauer der Befragten zu berechnen und anschließend auf den Chronotyp zu schließen. Dazu dient die Schlafmitte an freien Tagen (MSF), also

der zeitliche Mittelpunkt zwischen Einschlaf- und Aufwachzeit oder die halbe Schlafdauer ab dem Zeitpunkt des Einschlafens. Hierbei handelt es sich um einen validen Wert zur Bestimmung des Chronotyps anhand des MCTQ (Zavada et al. 2005). Das Ergebnis entspricht einer Uhrzeit, was einen klaren Vorteil gegenüber dem MEQ darstellt, da so eine genaue Beschreibung des Chronotyps möglich ist. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass darüber hinaus auch Aussagen über den gesamten Schlaf-Wach-Rhythmus von Patienten möglich werden.

Die Schlafmitte an freien Tagen - im Gegensatz zu der Schlafmitte an Arbeitstagen (MSW) - wird für die Beschreibung des Chronotyps herangezogen, da diese frei von sozialen Verpflichtungen - wie der eigenen Berufsausübung - ist. Somit kommt dies dem vom circadianen System angestrebten Schlafzyklus am nächsten. Allerdings ist auch der MSF nicht unabhängig von Beeinflussung: Wie bereits zuvor beschrieben akkumulieren Arbeitnehmer an den Wochentagen aufgrund ihres Arbeitsverhältnisses ein zum Teil erhebliches Schlafdefizit. Das Schlafdefizit beschreibt hierbei die Differenz zwischen der kompletten Schlafdauer an freien Tagen zur Schlafdauer an Arbeitstagen. Dieses wird, wie auch bereits oben beschrieben, an freien Tagen, i.d.R. am Wochenende, durch eine längere Schlafdauer kompensiert. Somit wird auch der MSF indirekt durch die sozialen Verpflichtungen unter der Woche beeinflusst.

Ein Ansatz, diesen Effekt auszugleichen, findet sich in der sogenannten Schlafdefizit-korrigierten mittleren Schlafmitte an freien Tagen ($MSF_{SC} = \text{sleep-dept corrected}$). Die korrigierte Schlafmitte wird wie folgt bestimmt:

Zunächst errechnet man die durchschnittliche, wöchentliche Schlafdauer ($SD\emptyset$) mit der folgenden Formel:

$$SD\emptyset = \left(\frac{\text{Schlafdauer an Arbeitstagen} * 5 + \text{Schlafdauer an freien Tagen} * 2}{7} \right)$$

Dabei wird davon ausgegangen, dass der Arbeitnehmer an 5 Tagen in der Woche arbeitet und an 2 Tagen (dem Wochenende) frei hat. Anschließend lässt sich die korrigierte Schlafmitte mit der folgenden Formel berechnen:

$$\text{MSF}_{\text{sc}} = \text{MSF} - \left(\frac{\text{Schlafdauer an freien Tagen} - \text{SD}\emptyset}{2} \right)$$

Diese Korrektur in Form des MSF_{sc} bezieht sich allerdings, da von einer 5-tägigen Arbeitswoche mit zwei freien Tagen am Wochenende ausgegangen wird, ausschließlich auf Wochenendtage und kann nicht auf Urlaubs- oder Ferientage bezogen werden. In dieser Studie wurde ausschließlich der MSF verwendet (s. methodische Diskussion).

Ein weiterer wichtiger chronobiologischer Wert ist der Social Jetlag. Dieser beschreibt, wie stark sich die Schlafmitte zwischen Arbeitstagen und freien Tagen verschiebt und ist die Differenz zwischen beiden Werten (Wittmann et al. 2006).

2.5 Biologische Rhythmen und Malignomerkrankungen

Die Kenntnis der biologischen Rhythmen und ihrer Störungen ist in der Onkologie sowohl im Hinblick auf die Tumorentstehung als auch hinsichtlich der Therapie von großer Wichtigkeit. Für relevante Störungen des circadianen Rhythmus wurde dabei der Begriff der Chronodisruption geprägt: Demnach seien „Chronodisruptors exogene oder endogene Einflüsse oder Effektoren, die chronobiologisch aktiv sind und daher die zeitliche Organisation der physiologischen Funktion und Hierarchie stören können.“ (Erren et al. 2003, Erren et al. 2009).

Insbesondere im Fall von Schichtarbeitern wurde der Zusammenhang zwischen einer Chronodisruption und dem Risiko an einem Malignom zu erkranken untersucht. So konnte bei Schichtarbeitern ein erhöhtes Risiko aufgezeigt

werden, an Mamma-Karzinomen (Davis et al. 2001), an Kolon-Karzinomen (Schernhammer et al. 2013) oder an Non-Hodgkin-Lymphomen (Lahti et al. 2008) zu erkranken. Ein klarer Zusammenhang zum Chronotyp der Patienten konnte hierbei noch nicht nachgewiesen werden, da sowohl frühe als auch späte Chronotypen ein erhöhtes Malignomrisiko zeigen (Hansen et al. 2012, Papantoniou et al. 2015). Doch steht insbesondere ein hoher Social Jetlag im Sinne einer Chronodisruption im Zusammenhang mit einem erhöhten Tumorwachstum (Filipski et al. 2004, Filipski et al. 2009) und einem erhöhten Malignomrisiko (Davis et al. 2001, Schernhammer et al. 2003, Lahti et al. 2008). Wenngleich es schwierig ist, von einem klaren kausalen Zusammenhang zwischen einer Chronodisruption und einem erhöhten Malignomrisiko zu sprechen, da eventuell einflussnehmende Covariaten in vielen Studien kaum zu kontrollieren waren (Erren et al. 2008). Obwohl eindeutige Nachweise eines karzinogenen Effekts der Schichtarbeit beim Menschen noch fehlen, wurde Schichtarbeit im Oktober 2007 aufgrund deutlicher Hinweise in Tierexperimenten von der International Agency for Research on Cancer (IARC), einer Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), als wahrscheinliches Humankarzinogen eingestuft (Straif et al. 2007).

Doch wie wäre ein solcher Zusammenhang zwischen Chronodisruption und Malignomentstehung zu erklären? Insbesondere eine Deregulation der Expression von „Uhren-Genen“ sowie eine Unterdrückung der Melatonin-Ausschüttung in der Nacht durch regelmäßige nächtliche Lichtexposition stehen hier im Verdacht. So steuert die Expression dieser „Uhren-Gene“ nicht nur den gesamten circadianen Rhythmus des Körpers in Abhängigkeit von der Lichtexposition, sondern auch den Zellzyklus sowie die DNA-Reparatur peripherer Zellen (Beckett and Roden 2009). Das Hormon Melatonin wiederum ist nicht nur wichtig für die circadiane Regulation und den Schlaferhalt, sondern hemmt in Tierversuchen zudem die Entstehung und das Wachstum von malignen Tumorerkrankungen (Beckett and Roden 2009). Dass die Melatonin-Ausschüttung zudem im Zusammenhang mit dem Chronotyp steht wurde ebenfalls aufgezeigt (Bhatti et al. 2014). Auch bieten eine Suppression des Immunsystems sowie eine Erhöhung krebsfördernder Zytokine als Folge eines mit Schichtarbeit assoziierten Schlafdefizits physiologisch plausible

Erklärungsansätze für ein erhöhtes Malignomrisiko bei einer langfristigen Chronodisruption (Blask 2009).

Die zeitliche Organisation spielt jedoch nicht nur bei der Entstehung von Malignomerkrankungen eine Rolle, sondern auch bei ihrer Therapie. So ist die Toxizität einer Strahlentherapie bei Mäusen und Ratten von der Tageszeit abhängig. Die höchste Toxizität besteht während der aktiven Phase der Tiere (meist nachts), v.a. an den Stammzellen und Darmepithelien. Als Erklärung wird angenommen, dass der Teilungszyklus der Körperzellen ebenfalls einem diurnalen Rhythmus folgt und daher eine variable Vulnerabilität im Verlauf des Tages aufweist (Haus 2002). Diese Beobachtung gilt auch für den Menschen, da Malignompatienten, die z.B. eine Gamme-Knife-Radiochirurgie erfuhren, ein besseres Outcome und Überleben aufwiesen, wenn die Operation früher am Tag durchgeführt wurde. Möglicherweise ist dies in der Tatsache begründet, dass sich die Körperzellen am Nachmittag in der S-Phase ihrer Zellteilung befinden, die eine höhere Sensibilität für Strahlenschäden aufweist (Rahn et al. 2011).

Entsprechend gibt es Ansätze, Störungen der diurnalen Rhythmik entgegenzuwirken. So kann die regelmäßige Einnahme von Mahlzeiten über den Tag („Food-Entrainment“) einer Chronodisruption infolge eines chronischen Jetlags lindern und das Wachstum von Tumoren verlangsamen, was auf eine Verschiebung des Expressionszyklus der „Uhren-Gene“ zurückgeführt werden könnte (Filipski and Levi 2009). Auch durch eine medikamentöse Manipulation der circadianen Genexpression könnte präventiv auf die Entstehung von Krebserkrankungen eingewirkt werden (Gery and Koeffler 2010).

Ein weiterer Zusammenhang wurde zwischen der Cancer related fatigue (CAF), der Malignom-assoziierten Müdigkeit, und einer Störung des circadianen Rhythmus nachgewiesen. Therapeutisch könnten die Symptome durch eine Lichttherapie abgeschwächt werden (Liu et al. 2013).

Der diurnale Rhythmus hat demnach zahlreiche, noch nicht zur Gänze geklärte Bedeutungen bei der Entstehung und Therapie von Malignomerkrankungen.

2.6 Erfassung der subjektiven Belastung von Patienten mit Malignomerkrankungen

Onkologische Leiden gehen häufig mit einer großen psychosozialen Belastung für die betroffenen Patienten einher, woraus eine höhere Prävalenz an Depressionen im Vergleich zur Normalbevölkerung resultiert (van't Spijker et al. 1997). Dabei liegt die Prävalenz von Depressionen für Patienten mit Mamma-Karzinom (-Ca) bei 10-26%, für Kolon-Ca-Patienten bei 13-24,5% und für Lymphom-Patienten bei 17% (Newport and Nemeroff 1998).

Als Screeninginstrument für das Depressionsrisiko dienen verschiedene Fragebögen zur Selbsteinschätzung durch die Patienten. Häufig eingesetzt wird z.B. die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Diese 1983 von Zigmond und Snaith entwickelte Screeningmethode für Krankenhauspatienten basiert auf 14 Items mit einem Score von jeweils 0 bis 3. Der Test kann dabei in zwei Bereiche unterteilt werden: 7 Items dienen der Erfassung der Angst/Anxiety und 7 Items der Erfassung einer Depression. Somit ergibt sich ein Gesamtscore für jeden Bereich von 0 bis 21 mit folgender Kategorisierung: Normal 0-7, leicht 8-10, moderat 11-14, schwer 15-21 (Zigmond and Snaith 1983).

Ebenfalls häufig eingesetzt wird der PHQ-9, der auf Depressionen abzielende Abschnitt des Public Health Questionnaires. Jede der neun Fragen des Fragebogens erfasst eines der neun Kriterien im DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), einem psychiatrischen Klassifikationssystem zur Diagnose einer „Major Depression“. Jedes Item hat einen Score von 0 bis 3, der Gesamtscore liegt somit zwischen 0 und 27 und wird wie folgt kategorisiert: 0-4 mild, 5-9 moderate, 10-14 moderately severe, 15-27 severe depression. Der PHQ-9 kann auch zur Einschätzung der Schwere einer Depression verwendet werden (Kroenke et al. 2001).

Ein weiteres und noch schnelleres Instrument zum Screening der psychischen Belastung von Krebspatienten ist der Distress Thermometer des National

Comprehensive Cancer Network (NCCN), einem Zusammenschluss von 26 führenden Krebszentren in den USA. Er besteht aus einer visuellen Analogskala, die von 0 (No Distress) bis 10 (Extreme Distress) reicht. Er ist sowohl im Vergleich zum HADS als auch zum PHQ-9 valide zum Screening der psychischen Belastung von Krebspatienten (Goebel and Mehdorn 2011, Hegel et al. 2008). Die NCCN-Leitlinie von 2003/2004 empfiehlt basierend auf mehreren Studien einen Cut-off-Wert von 5 als Indikator dafür, dass Patienten auffällig belastet sind und Unterstützung benötigen. Bei einer Anwendung des Distress Thermometers in Deutschland wird ein Cut-off-Wert von 5 für eine hohe psychische Belastung empfohlen (Mehnert et al. 2006).

2.7 Untersuchungsziele

Durch die Auswertung chronobiologischer Parameter von Patienten mit einer definierten Malignomerkrankung (Mamma-, Kolon-Karzinom oder Lymphom) soll untersucht werden, ob bei ihnen Besonderheiten im Schlaf-Wach-Rhythmus – speziell dem Chronotyp – vor der Erkrankung bestanden (u.a. durch einen Vergleich mit einer Referenzgruppe), ob und wenn ja welche Veränderungen es durch die Erkrankung in den Chronobiologika gab und welche Zusammenhänge zum subjektiven Distress unter einer Chemotherapie bestehen.

3. Material und Methoden

3.1 Untersuchungsablauf und Teilnehmer

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main im Mai 2010 begutachtet und genehmigt (GNr. 117/10). Die Datenerhebung erfolgte beginnend im Mai 2010 über 6 Monate hinweg im Rahmen einer multizentrischen Studie, an der die Ambulanz des Brustkrebszentrums der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die Gastroenterologische Tumorambulanz sowie die Hämatonkologische Ambulanz des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main beteiligt waren. Ebenfalls beteiligt war die Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie Kebisch (in Gießen).

Insgesamt wurden 403 Patientinnen und Patienten mit Mamma-Karzinom, Kolon-Karzinom oder einer hämatonkologischen Erkrankung mittels Fragebogen (s. Kapitel 3.3) zu ihrem Schlaf-Wach-Rhythmus, ihrer Erkrankung und Therapie sowie dem Lebensstil befragt. Eingeschlossen wurden nur Teilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten und keine der Ausschlusskriterien aufwiesen (s. Kapitel 3.2). Ebenfalls nachträglich ausgeschlossen wurden 25 hämatonkologische Patienten, die nicht an einem Lymphom erkrankt waren. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie entweder in einer laufenden Therapie oder hatten diese bereits beendet und kamen zwecks Nachsorge in die Klinik. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig und erfolgte nach einer eingehenden schriftlichen und mündlichen Aufklärung der Teilnehmer sowie Unterzeichnung einer ausführlichen Einverständniserklärung (s. Abbildung A).

Die ausgefüllten Fragebögen sowie unterzeichneten Einverständniserklärungen wurden anschließend pseudonymisiert und statistisch ausgewertet.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten neben einem Alter von 18 bis 80 Jahren eine histopathologisch gesicherte Tumorerkrankung der Mamma, des Kolons oder des hämatopoetischen Systems. Diese Teilnehmer konnten sich dabei entweder in einer laufenden Therapiesituation oder in der Nachsorge nach abgeschlossener Therapie befinden.

Als Ausschlusskriterien galten eine fortgeschrittene palliative Therapiesituation, ein reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70%) sowie sprachliche, kognitive oder motorische Einschränkungen, die das selbstständige Ausfüllen des Fragebogens verhindert hätten.

Beim Karnofsky-Index handelt es sich um eine Skala zur Einschätzung der Fähigkeit zur Selbstversorgung von Patienten mit Malignomen, wobei ein Wert von 100% keine Einschränkung und von 0% Tod bedeutet. Patienten mit einem Index von 70% sind im Alltag auf Hilfestellungen angewiesen.

3.3 Fragebogen

3.3.1 Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

Der von den Teilnehmern ausgefüllte Fragebogen (s. Abbildung A) wurde vom Dr. Senckenbergischen Chronomedizinischen Institut auf Basis des Munich ChronoType Questionnaires (MCTQ) für verschiedene Studien ergänzt und umfasste 5 Seiten, teils mit Multiple Choice Fragen sowie eingeschränkten Freitextangaben:

Auf der ersten Seite wurden die chronobiologischen Parameter (Chronobiologika) mit Bezug auf die Zeit vor der Tumorerkrankung und auf der zweiten Seite mit Bezug auf die aktuelle Situation erfasst. Die Zeiträume

wurden dabei nicht näher definiert. Beide Seiten waren ferner in jeweils vier Bereiche unterteilt:

Der erste Bereich fragte nach der Berufstätigkeit der Teilnehmer und enthielt Angaben darüber, ob sie ein regelmäßiges Arbeitsverhältnis pflegten und wenn ja, an wie vielen Wochentagen sie dies taten. Der zweite Bereich fragte nach den Schlafgewohnheiten an freien Tagen sowie Arbeitstagen, darunter die Uhrzeit, um die die Teilnehmer zu Bett gingen, wie lange sie zum Einschlafen brauchten, um welche Uhrzeit sie aufwachten, ob sie dafür einen Wecker benötigten und zudem wie lange sie nach dem Aufwachen zum Aufstehen brauchten. Der dritte Bereich enthielt Fragen zur Aufenthaltsdauer bei Tageslicht im Freien, sowohl an freien Tagen wie auch an Arbeitstagen im Sommer und Winter. Im vierten Bereich wurde danach gefragt, ob die Teilnehmer seit längerer Zeit im Schichtdienst tätig waren.

Nachfolgend werden die betrachteten Chronobiologika definiert:

- Die Zubettgehzeit beschreibt, wann sich die Teilnehmer mit der Absicht einzuschlafen ins Bett begeben haben. Angabe als Uhrzeit.
- Die Einschlaflatenz beschreibt, wie lange die Teilnehmer nach dem Zubettgehen zum Einschlafen brauchten. Angabe in Minuten.
- Der Aufwachzeitpunkt gibt an, wann die Teilnehmer aufgewacht waren. Angabe als Uhrzeit.
- Die Aufstehdauer beschreibt, wie lange die Teilnehmer nach dem Aufwachen brauchten, um aus dem Bett aufzustehen. Angabe in Minuten.
- Die komplette Schlafdauer gibt den Zeitraum zwischen der Einschlafzeit (Zubettgehzeit + Einschlaflatenz) und der Aufwachzeit an. Angabe in Stunden.
- Die nachfolgenden drei Parameter gelten als Abgeleitete Chronobiologika:
 - Für den Chronotyp wurde die Schlafmitte an freien Tagen (MSF) anstelle der korrigierten Schlafmitte herangezogen (s. Methodische Diskussion). Angabe als Uhrzeit.

- Der Social Jetlag beschreibt die Differenz der Schlafmitte an freien Tagen zur Schlafmitte an Arbeitstagen. Angabe in Stunden.
- Das Schlafdefizit beschreibt die Differenz der Schlafdauer an freien Tagen zur Schlafdauer an Arbeitstagen. Angabe in Stunden.

Auf der dritten Seite und vierten Seite ging es um die grundlegenden biologischen Parameter (Biologika) der Teilnehmer sowie ihre Malignomerkkrankung, deren Therapie und die Krankheitsgeschichte:

Die dritte Seite wurde in drei Bereiche eingeteilt: Der erste Bereich erfragte Daten zur Person, darunter das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und der Familienstand. Der zweite Bereich fragte nach der Art der Tumorerkrankung der Teilnehmer, wann diese diagnostiziert wurde und welche Form der Therapie sie bisher und/oder aktuell erhalten hatten. Der dritte Bereich widmete sich der Krankheitsgeschichte der Teilnehmer, wobei gefragt wurde, ob eine oder mehrere chronische Erkrankungen bestanden, welcher Art diese waren und ob eine regelmäßige Medikation bestand.

Auf der vierten Seite wurden wiederum Informationen zum Lebensstil der Teilnehmer gesammelt. Zunächst ging es um die Ernährung (Anzahl an Mahlzeiten, Einnahmezeitpunkt, obst- oder fettreiche Ernährung), anschließend wurde das Rauchverhalten erfragt (Raucher/Nicht-Raucher, Anzahl an Zigaretten und wie viele Jahre bereits geraucht wurde), der Alkoholkonsum, der Konsum koffeinhaltiger Getränke sowie die sportliche Aktivität auf Wochenbasis.

3.3.2 Distress-Thermometer

Auf der fünften Seite des Fragebogens wurde mittels des NCCN Distress Thermometers schließlich die subjektive Belastung (Distress) der Teilnehmer während ihrer Chemotherapie erfragt. Dabei handelte es sich um eine visuelle Analogskala, die als Thermometer dargestellt wird, bei 0 (keine Belastung)

beginnt und bis 10 (extreme Belastung) steigt. Ferner wurde oben ein Thermometer mit Bezug auf eine aktuelle Chemotherapie und unten mit Bezug auf eine frühere Chemotherapie angeboten. Der Grund für diese Einteilung lag darin begründet, dass nicht alle Patienten zum Zeitpunkt der Befragung eine Chemotherapie erhielten, sondern manche ihre Chemotherapie zu einem früheren Zeitpunkt erhalten hatten und sich in der Nachsorge befanden.

3.4 Auswertung

Vorbereitung der Daten

Sämtliche erfassten und pseudonymisierten Daten wurden zunächst mittels Microsoft Excel in Form von Tabellen digitalisiert. Dazu wurden die Patienten aller beteiligten Einrichtungen zusammengeführt und entsprechend ihrer Krankheitsentitäten (Mamma-Karzinom, Kolon-Karzinom und Lymphome) eingeteilt. 25 Patienten der hämatologischen Gruppe, die nicht an einem Lymphom erkrankt waren (5 myelodysplastische und 13 myeloproliferative Syndrome sowie 7 ohne Angabe), wurden von der weiteren Auswertung ausgenommen.

Uhrzeiten sind in mitteleuropäischer Zeit (MEZ), Stundenangaben sowie Minutenangaben bei Uhrzeiten wiederum in dezimal angegeben (z.B. 23,75 = 23 Uhr und 45 Minuten). Bei Veränderungen im Minutenbereich sind die Minuten im Hexadezimalsystem (max. 60 Minuten) angegeben.

Zunächst wurden zusätzliche Parameter aus den Angaben der Teilnehmer berechnet: Für Arbeits- und freie Tage getrennt die Einschlafzeit (Zubettgehzeit + Einschlaflatenz), die Schlafmitte (inkl. des Chronotyps) und die Schlafdauer. Außerdem wurden der Social Jetlag, das Schlafdefizit sowie der Body Mass Index (BMI) bestimmt.

Anschließend wurde eine (Um-)Klassierung der Daten durchgeführt (s. Tabelle 1):

- Bei der Chemotherapie wurde zwischen Ja (= jemals eine Chemotherapie erhalten) und Nein (= niemals eine Chemotherapie erhalten) unterschieden.
- Das Alter wurde in drei Gruppen (um-)klassiert: Unter 51 Jahre, 51- 61 Jahre und über 60 Jahre.
- Der BMI wurde in vier Gruppen klassiert: Untergewicht BMI <18,5 kg/m², Normalgewicht BMI <25 kg/m², Übergewichtig BMI <30 kg/m², Adipositas BMI >30 kg/m².
- Das Rauchverhalten wurde in drei Gruppen (um-)klassiert: Nie geraucht, aktueller Raucher, früherer Raucher.
- Der Koffeinkonsum wurde in drei Gruppen (um-)klassiert: Koffeinabstinenz (kein Koffeinkonsum), gemäßigt (mehrmals wöchentlich) und stark (mehrmals täglich).
- Die Sportliche Aktivität wurde in drei Gruppen (um-)klassiert: Kein Sport, < 3x die Woche Sport und > 3x die Woche Sport.
- Der Chronotyp wurde in fünf Gruppen klassiert: Starker Frühtyp (0 – 2 Uhr), Leichter Frühtyp (2 – 3 Uhr), Intermediärtyp (3 – 4 Uhr), Leichter Spättyp (4 – 5 Uhr) und Starker Spättyp (5 – 7,5 Uhr)
- Der erhobene Distress wurde entsprechend der Empfehlung (s. Kapitel 2.6) in zwei Gruppen klassiert: Geringer Distress (0-4) und hoher Distress (5-10).

Die Veränderungen zwischen der vorherigen (Zeit vor der Erkrankung, erste Seite des Chronotyp-Fragebogens) und der aktuellen Situation (zweite Seite des Chronotyp-Fragebogens) wurden für alle Parameter bestimmt und kategorial eingeteilt:

- Chronobiologika (inkl. Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit) wurden in drei Gruppen klassiert: „Keine Veränderung“, „Aktuell früher/kürzer als vorher“ und „Aktuell später/länger als vorher“.
- Bei der Berufstätigkeit erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen: Kein Arbeitsverhältnis, Arbeitsverhältnis aufgegeben (vorher ja, aktuell nein),

Arbeitsverhältnis begonnen (vorher nein, aktuell ja) und Arbeitsverhältnis beibehalten (vorher ja, aktuell ja).

- Tätigkeit im Schichtdienst wurde wie „Berufstätigkeit“ eingeteilt.

Die nachfolgenden Daten wurden aufgrund mangelnder Relevanz für die Fragestellung bei der Auswertung nicht berücksichtigt: Anzahl an Arbeitstagen in der Woche (Seite 1 u. 2, 1.2), Aufenthalt im Freien (Seite 1 u. 2, 3), Alle Therapien außer Chemotherapie, Jahr der Diagnosestellung (Seite 3, 2.2), Art der Medikation (Seite 3, 3.2), Zeitpunkt und Häufigkeit der Mahlzeiten (Seite 4, 4.1, 4.2), Art der Ernährung (Seite 4, 4.3, 4.4).

Vergleiche

- Die erfassten und abgeleiteten Chronobiologika (Chronotyp, Social Jetlag, Schlafdefizit) wurden auf Unterschiede zwischen den drei Malignomgruppen hin untersucht. Dies betraf sowohl die Situation vor der Erkrankung als auch die aktuelle Situation. (s. Kap. 4.1.1; Tab. 2.1 und 2.2)
- Die erfassten und abgeleiteten Chronobiologika wurden auf (detaillierte) Veränderungen zwischen der vorherigen und aktuellen Situation hin untersucht und nach den Malignomgruppen stratifiziert. (s. Kap. 4.1.2; Tab. 2.1 und 2.2)
- Die erfassten und abgeleiteten Chronobiologika wurden auf Unterschiede zwischen der Gruppe der Teilnehmer mit und ohne Chemotherapie hin untersucht. Dies betraf sowohl die Situation vor der Erkrankung als auch die aktuelle Situation und die Veränderungen. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.2.; Tab. 3.1 und 3.2)
- Die Malignomgruppen wurden auf Unterschiede im Distress hin untersucht. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.3.1; Tab. 4.1)
- Es wurde untersucht, ob die Höhe des Distress (gering vs. hoch) einen Zusammenhang zu den Veränderungen der Chronobiologika aufweist.

Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.3.2; Tab. 4.2 und 4.3)

- Die Höhe des unklassierten Distress eines Teilnehmers wurde auf einen korrelativen Zusammenhang zu den Chronobiologika vor der Erkrankung hin ausgewertet. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.3.3; Tab. 4.4)
- Es wurde untersucht, ob Unterschiede in der Höhe des Distress (bei der aktuellen respektive früheren Chemotherapie) auch zwischen den einzelnen Kategorien der Biologika bestehen. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.3.3; Tab. 4.5)
- Die Veränderungen in der Berufstätigkeit wurden auf Unterschiede in den abgeleiteten Chronobiologika (vorher respektive aktuelle Situation) oder den Biologika hin ausgewertet. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.4.2; Tab. 5.1, Tab. 5.2, Tab. 5.3)
- Unterschiede in den Chronobiologika (vorher respektive aktuelle Situation, respektive Unterschied zwischen vorher und aktuell) zwischen den einzelnen Kategorien der Biologika wurden aufgefunden. Eine Stratifizierung nach Malignomgruppen fand nicht statt. (s. Kap. 4.4.3; Tab. 6.1 und Tab. 6.2)
- Um eine Aussage über die Repräsentativität der Teilnehmer dieser Studie zu ermöglichen, fand ein Vergleich der Chronobiologika (vor der Erkrankung; erste Seite des Chronotyp-Fragebogens) mit einer Referenzgruppe statt. Hierfür dienten die Daten aus dem Gesundheitsmonitor des Jahres 2013 (Gemo 2013) der Bertelsmann Stiftung. Der Vergleich wurde ausschließlich mit den Teilnehmerinnen aus der Gruppe mit Mamma-Karzinom durchgeführt, da es sich dabei um die größte und zugleich homogenste Gruppe innerhalb der Studienpopulation handelte. Die Daten der Referenzgruppe wurden auf die gleiche Art wie die der Studiengruppe aufbereitet. Bei den Paarvergleichen wurde nach Altersgruppen stratifiziert. Beim Chronotyp, Social-Jetlag und Schlafdefizit wurde ebenfalls nach dem Vorliegen einer

Berufstätigkeit unterschieden. (s. Kap. 4.5; Tab. 7.1, Tab. 7.2, Tab. 7.3 und Tab. 7.4)

3.5 Verwendete statistische Verfahren

Als Lageparameter wurde das arithmetische Mittel gewählt. Als Streuparameter diente der Interquartilsabstand (IQR). Dieser beschreibt die Differenz zwischen der 75. und 25. Perzentile. Somit liegen innerhalb des IQR 50% der Messwerte. Er ist robust und unempfindlich gegenüber Ausreißern. Anteile werden in Prozent dargestellt. Bei der Auswertung der Daten wurden lediglich nicht-parametrische Tests eingesetzt:

Bei Paar- bzw. Gruppenvergleichen wurden bei zwei abhängigen Gruppen (Paare) der Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test für verbundene Stichproben verwendet, bei zwei unabhängigen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben, bei mehr als 2 unabhängigen Gruppen der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben.

Verbundene Stichproben gab es im Rahmen dieser Studie lediglich bei der Betrachtung der Veränderungen der Chronobiologika von vor der Erkrankung mit denen der aktuellen Situation. Bei den übrigen Gruppen handelte es sich um unverbundene Stichproben. Post-hoc-Tests fanden keine Verwendung.

Korrelationen wurden mit der Spearman Rangkorrelation (Spearman rho) ausgeführt, da er sowohl für metrische als auch für ordinalskalierte Daten eingesetzt werden kann.

Die Signifikanz der Werte wurde wie folgt eingeteilt: <0,05 signifikant (*), <0,01 sehr signifikant (**), <0,001 hochsignifikant (***)

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS (Vers. 24). sowie Excel (Vers. 2010).

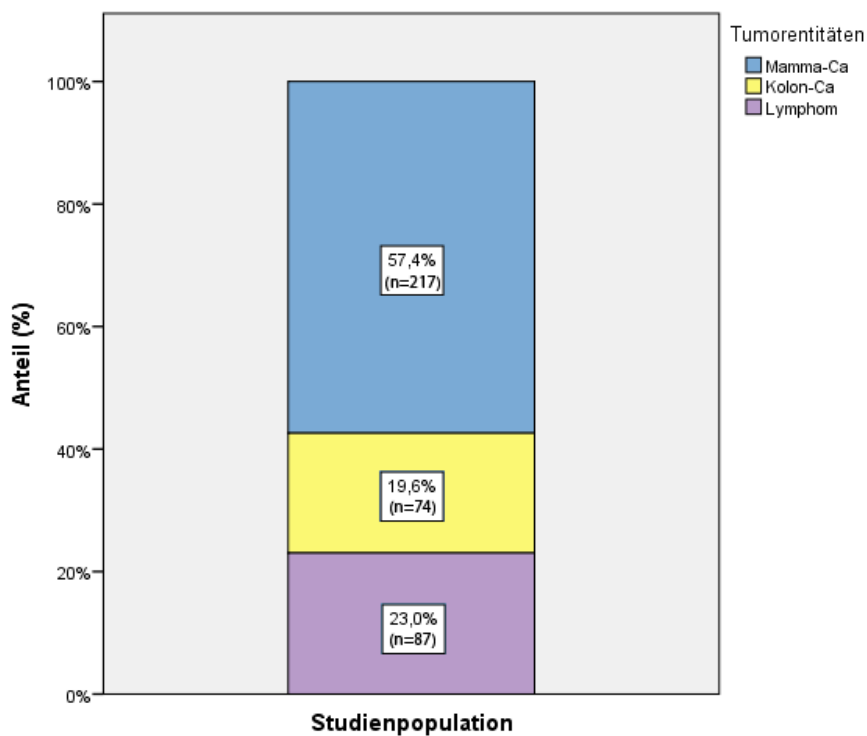
4. Ergebnisse

4.1 Malignome und ihre Beziehung zu den Chronobiologika

Von den 378 Teilnehmern dieser Studie wiesen 217 (57,4% der Studienpopulation) ein Mamma-Karzinom, 74 (19,6% der Studienpopulation) ein Kolon-Karzinom und 87 (23,0% der Studienpopulation) ein Lymphom auf (s. Abbildung 1.1, Tabelle 1).

Abbildung 1.1: Anteil der Tumorentitäten in der Studienpopulation

Prozentualer Anteil der Malignomgruppen an der Studienpopulation (n = 378).
Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm.



Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 2.1 (Gruppenvergleiche) und 2.2 (Häufigkeitsverteilungen) sowie Abbildungen 2, 3 und 4 zu entnehmen.

4.1.1 Interindividuelle Unterschiede der Chronobiologika zwischen den Malignomgruppen

Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen:

Unterschiede in den Chronobiologika bestanden bei den Teilnehmern der drei Malignomgruppen vor der Erkrankung als auch aktuell lediglich in der Aufstehdauer an Arbeits- bzw. freien Tagen:

So brauchten die Teilnehmer vor der Erkrankung an Arbeitstagen mit Mamma-Karzinom mit 8,62 Minuten am längsten und die Patienten mit Kolon-Karzinom mit 5,79 Minuten am kürzesten zum Aufstehen ($p=0,049$).

In der aktuellen Situation unterschieden sich die Patienten der drei Gruppen in der Aufstehdauer an freien Tagen, nicht mehr an Arbeitstagen, wobei die Patienten mit Mamma-Karzinom mit 14,29 Minuten am längsten und die Patienten mit Kolon-Karzinom mit 9,57 Minuten am kürzesten zum Aufstehen brauchten. ($p=0,028$).

Abgeleitete Chronobiologika:

Vor der Erkrankung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Malignomgruppen im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit.

In der aktuellen Situation fand sich lediglich im Social Jetlag ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der drei Malignomgruppen, wobei die Kolon-Ca Gruppe mit 0,35 Stunden einen deutlich geringeren Social Jetlag aufwies als die Lymphom-Gruppe mit 0,58 Stunden und die Mamma-Ca Gruppe mit 0,57 Stunden ($p=0,042$).

Abbildung 2: Chronotyp-Verteilung der Studienpopulation

Anteil der Teilnehmer an den Chronotyp-Untergruppen (Starker/Leichter Frühtyp, Intermediärtyp, Leichter/Starker Spättyp) in Prozent der Gesamtpopulation vor der Erkrankung (nicht schraffiert) sowie aktuell (schraffiert). Darstellung als Säulendiagramm.

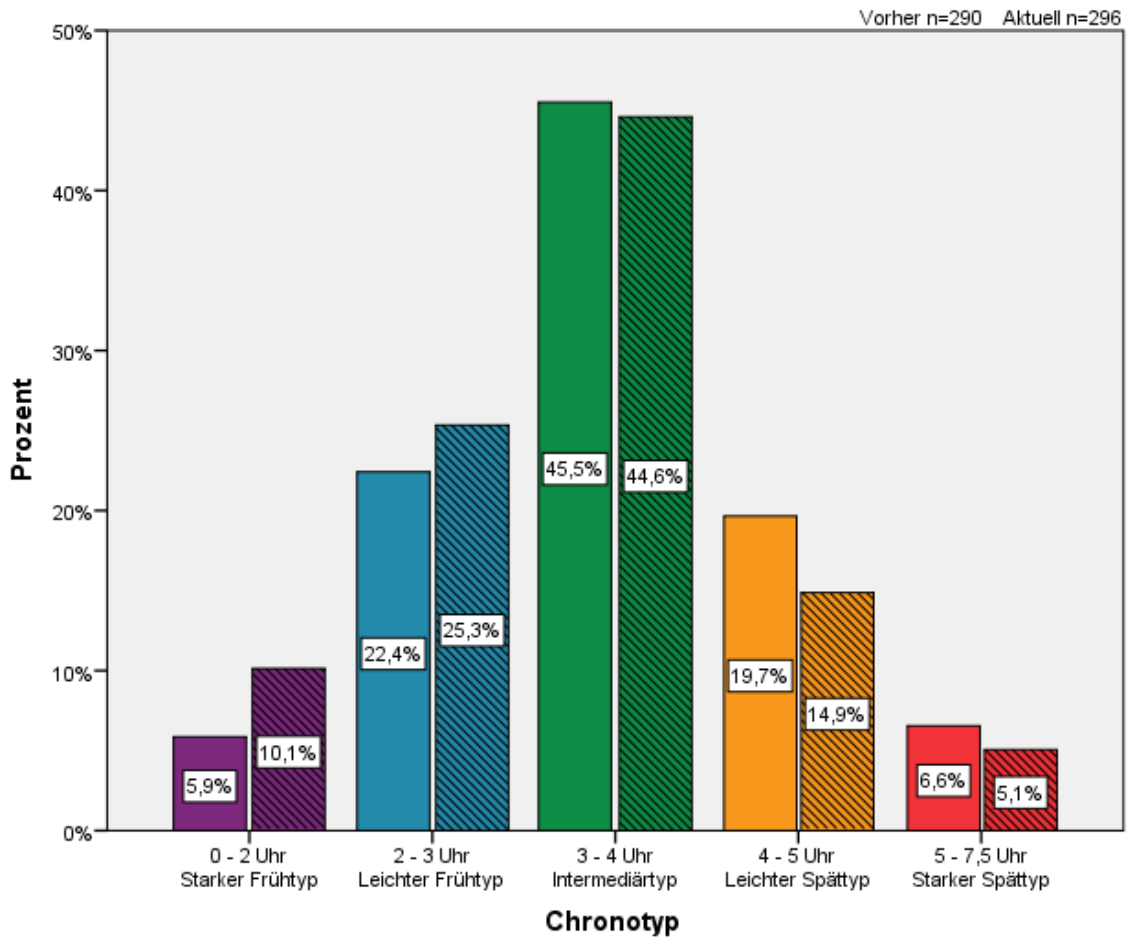
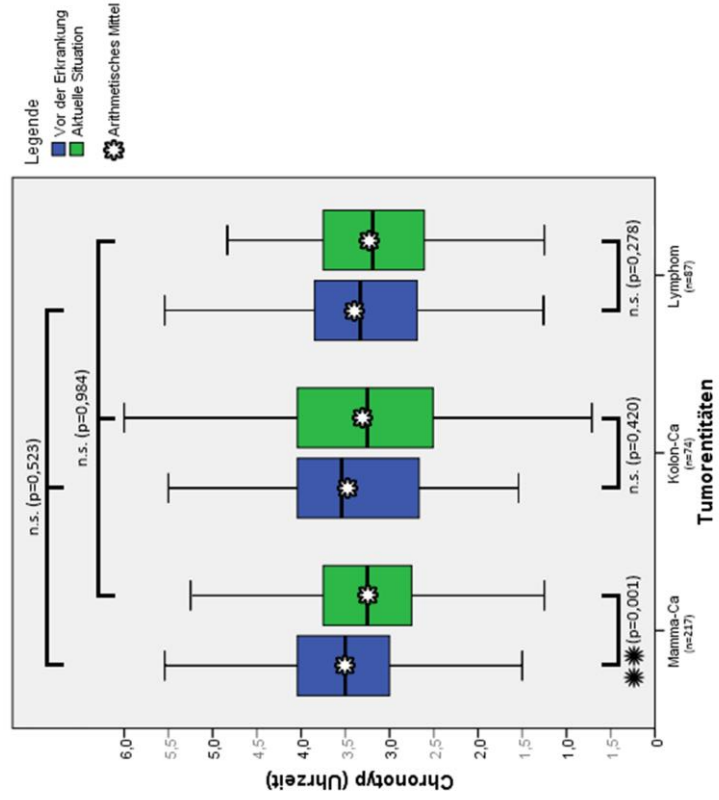


Abbildung 3: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag, Schlafdefizit zwischen den Malignomgruppen

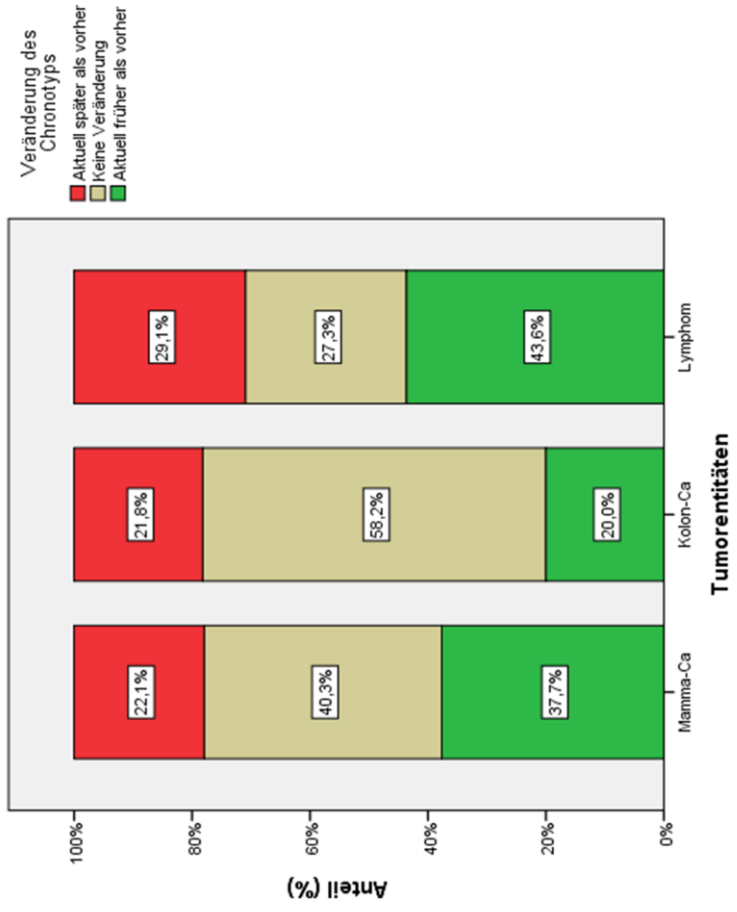
3.1 A, 3.2A, 3.3A) Vergleich des Chronotyps (3.1 A), Social Jetlags (3.2 A) und Schlafdefizits (3.3 A) zwischen den Malignomgruppen vor der Erkrankung (blau) und aktuell (grün). Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Darstellung erlaubt zudem das Ablesen der Veränderung von vor der Erkrankung zu aktuell. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

3.1 B, 3.2 B, 3.3 B) Vergleich der Veränderung Chronotyps (3.1 B), Social Jetlags (3.2 B) und Schlafdefizits (3.3 B) zwischen den drei Malignomgruppen als prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Mamma-Ca n=217, Kolon-Ca n=74, Lymphom n=87.

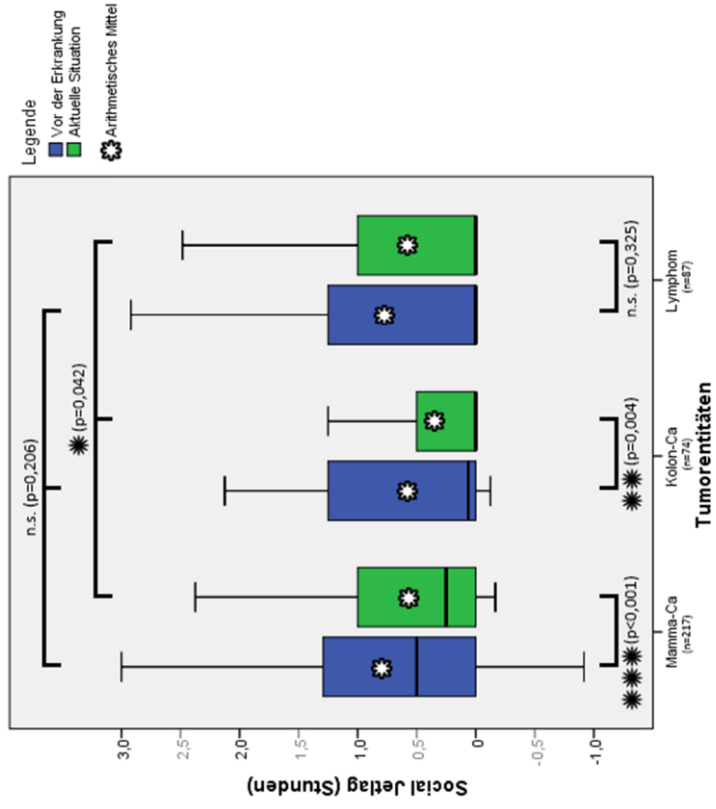
3.1 A)



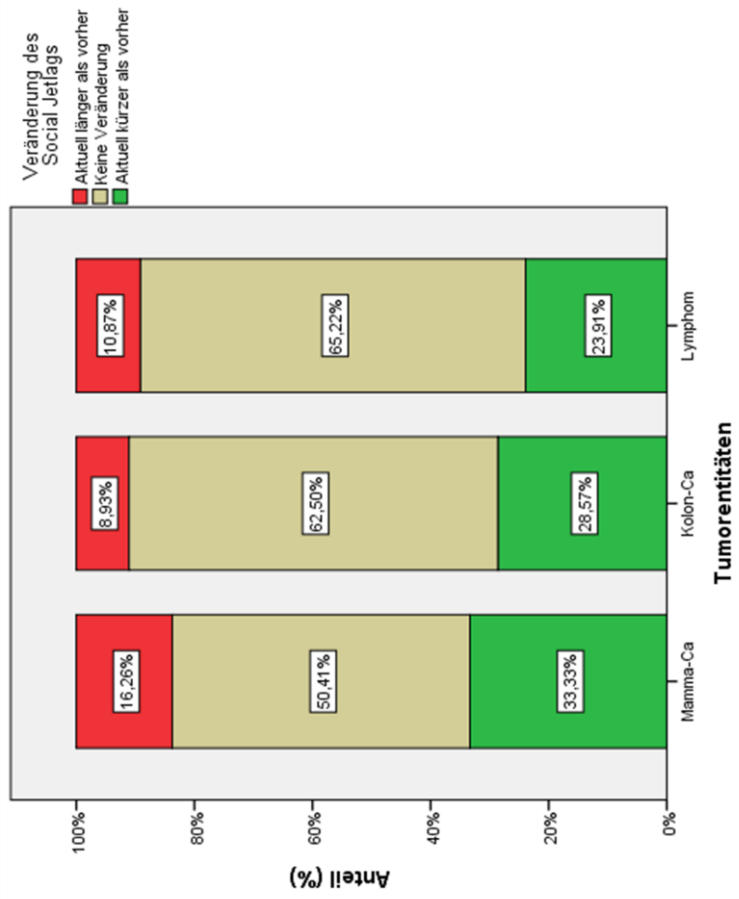
3.1 B)



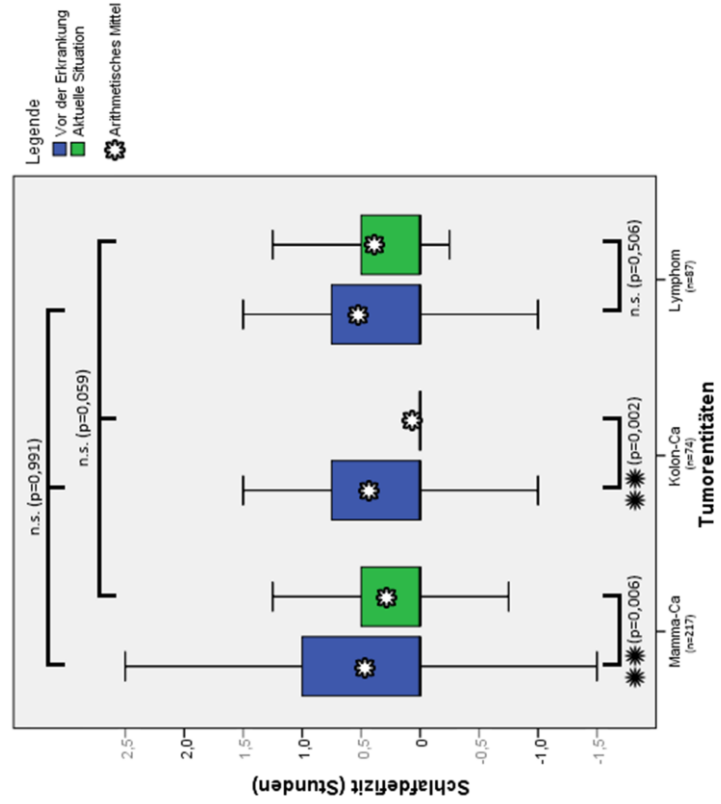
3.2 A)



3.2 B)



3.3 A)



3.3 B)

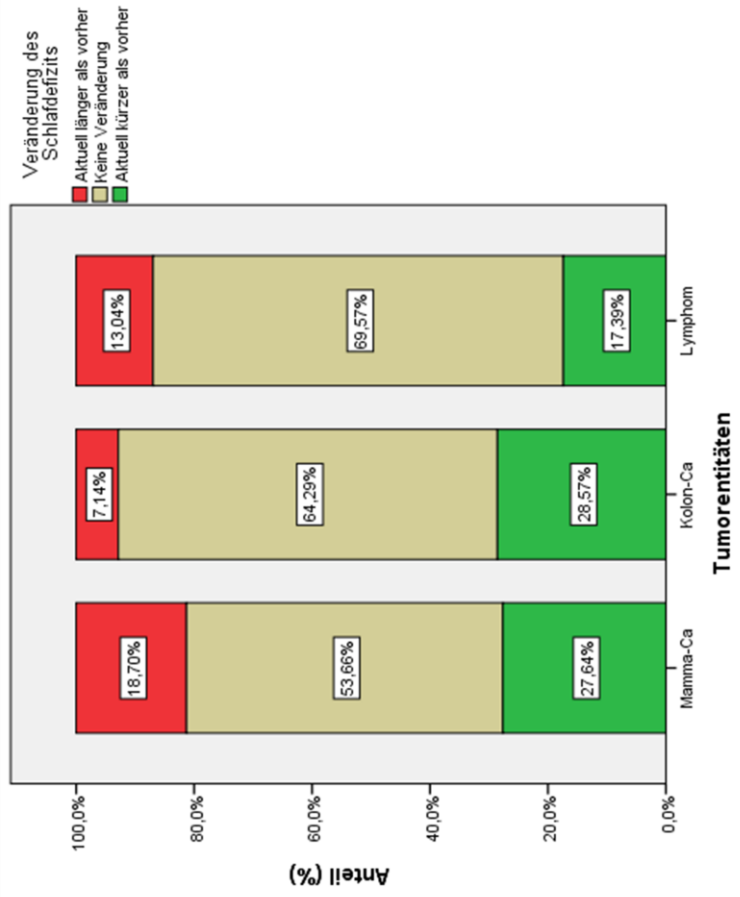


Tabelle 2.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Malignomgruppe (1)

Die Tabelle stellt die Chronobiologika vor und nach der Erkrankung sowie deren Veränderung samt deren Signifikanz (direkt darunter) dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Die rechte Spalte stellt dar, wie signifikant sich die Werte der jeweiligen Zeile zwischen den Malignomgruppen voneinander unterscheiden. Signifikante Veränderungen ($p < 0,005$) werden grün hervorgehoben.

	Malignomgruppen						Unterschiede zwischen den Malignomen (p-Wert)	
	Mamma-Ca (n=217)		Kolon-Ca (n=74)		Lymphom (n=87)			
	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR		
Freie Tage								
Zubetgezeit an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	23.29	1.00	23.17	1.50	23.01	1.30	p=0,069
	Veränderung (Stunden)	-32	.50	-20	.25	-10	.50	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p<0,001)		(p=0,022)		(p=0,162)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	22.98	1.00	22.99	2.00	22.93	1.50	p=0,828
Einschlafzeit an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten)	17.90	25.00	22.25	18.80	14.87	11.30	p=0,242
	Veränderung (Minuten)	5.74	5.00	.04	.00	1.38	.00	
	Signifikanz der Veränderungen? (p)	(p<0,001)		(p=0,904)		(p=0,226)		
	Aktuelle Situation (Minuten)	23.94	22.50	22.22	25.00	16.59	10.00	p=0,425
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	23.57	1.10	23.53	1.33	23.27	1.04	p=0,080
	Veränderung (Stunden)	-23	.33	-20	.31	-09	.44	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,001)		(p=0,041)		(p=0,147)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	23.33	1.52	23.26	1.83	22.99	1.27	p=0,093
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	7.42	1.50	7.27	1.50	7.47	1.00	p=0,553
	Veränderung (Stunden)	-28	.38	-16	.00	-02	.00	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,002)		(p=0,792)		(p=0,680)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	7.13	2.00	7.13	2.00	7.43	1.50	p=0,492
Aufstehdauer an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten)	12.42	12.50	9.50	10.50	9.68	.00	p=0,119
	Veränderung (Minuten)	2.19	.00	.14	.00	1.47	.00	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,016)		(p=0,937)		(p=0,082)		
	Aktuelle Situation (Minuten)	14.29	15.50	9.57	8.00	11.23	10.00	p=0,028
Komplette Schlafdauer an freien Tagen	Vor der Tumorerkrankung (Stunden)	7.89	1.68	7.78	1.29	8.17	1.47	p=0,201
	Veränderung (Stunden)	-10	.28	-01	.08	.05	.18	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,377)		(p=0,634)		(p=0,236)		
	Aktuelle Situation (Stunden)	7.76	2.00	7.77	1.79	8.23	1.43	p=0,099

Tabelle 2.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Malignomgruppe (2)

	Malignomgruppen						Unterschiede zwischen den Malignomen (p-Wert)	
	Mamma-Ca (n=217)		Kolon-Ca (n=74)		Lymphom (n=87)			
	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR		
Arbeitstage								
Zubettgehen an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit) Veränderung (Stunden) Signifikanz der Veränderung (p) Aktuelle Situation (Uhrzeit)	22.77 -0.30 (p<0,001) 22.53	1.00 0.50 1.00	22.68 -0.28 (p=0,045) 22.43	1.00 0.50 1.00	22.75 -0.12 (p=0,380) 22.68	1.00 0.13 1.00	p=0,926
Einschlafzeit an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten) Veränderung (Minuten) Signifikanz der Veränderungen? (p) Aktuelle Situation (Minuten)	15.90 5.05 (p<0,001) 20.43	25.00 5.00 22.50	18.16 0.47 (p=0,789) 17.15	17.50 0.00 19.38	14.99 2.48 (p=0,015) 15.45	15.00 0.00 13.13	p=0,307
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit) Veränderung (Stunden) Signifikanz der Veränderung (p) Aktuelle Situation (Uhrzeit)	23.02 -0.24 (p=0,003) 22.83	1.00 0.25 1.35	22.97 -0.28 (p=0,050) 22.70	0.77 0.52 1.15	22.97 -0.16 (p=0,304) 22.86	0.84 0.15 1.14	p=0,482 p=0,896
Aufwachtzeitpunkt an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit) Veränderung (Stunden) Signifikanz der Veränderung (p) Aktuelle Situation (Uhrzeit)	6.37 -0.05 (p=0,654) 6.39	1.00 0.00 1.08	6.04 0.06 (p=0,219) 6.44	1.50 0.31 2.50	6.29 0.15 (p=0,161) 6.69	1.50 0.00 1.56	p=0,814 p=0,233
Aufstehdauer an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten) Veränderung (Minuten) Signifikanz der Veränderung (p) Aktuelle Situation (Minuten)	8.62 2.33 (p<0,001) 11.14	6.50 0.00 12.00	5.79 1.08 (p=0,122) 6.38	9.00 0.00 9.00	7.10 1.50 (p=0,171) 8.29	7.60 0.00 7.10	p=0,049
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Stunden) Veränderung (Stunden) Signifikanz der Veränderung (p) Aktuelle Situation (Stunden)	7.36 0.15 (p=0,081) 7.51	1.18 0.44 1.65	7.08 0.29 (p=0,097) 7.73	1.56 0.81 2.19	7.38 0.27 (p=0,051) 7.71	1.35 0.50 1.54	p=0,221

Tabelle 2.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Malignomgruppe (2)

Abgeleitete Parameter	Malignomgruppen						Unterschiede zwischen den Malignomen (p-Wert)	
	Mamma-Ca (n=217)		Kolon-Ca (n=74)		Lymphom (n=87)			
	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR		
Chronotyp (MSF)	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	3.51	1.06	3.46	1.40	3.40	1.71	p=0,523
	Veränderung (Stunden)	-0.20 (p=0,001)	0.49	-0.14 (p=0,420)	0.00	-0.01 (p=0,278)	0.25	
	Signifikanz der Veränderung (p)							
Social Jetlag	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	3.25	1.04	3.30	1.57	3.24	1.55	p=0,984
	Vor der Tumorerkrankung (Stunden)	0.72	1.38	0.59	1.25	0.68	1.50	p=0,206
	Veränderung (Stunden)	-0.24 (p<0,001)	0.25	-0.26 (p=0,004)	0.31	-0.07 (p=0,325)	0.00	
Schlafdefizit	Signifikanz der Veränderung (p)							
	Aktuelle Situation (Stunden)	0.57	0.97	0.35	0.50	0.58	1.25	p=0,042
	Vor der Tumorerkrankung (Stunden)	0.47	1.00	0.44	0.88	0.53	0.75	p=0,991
	Veränderung (Stunden)	-0.24 (p=0,006)	0.25	-0.35 (p=0,002)	0.40	-0.09 (p=0,506)	0.00	
	Signifikanz der Veränderung (p)							
	Aktuelle Situation (Stunden)	0.28	0.50	0.09	0.00	0.40	0.50	p=0,059

4.1.2 Intraindividuelle Veränderungen der Chronobiologika innerhalb der Malignomgruppen zwischen der Zeit vor der Erkrankung und der aktuellen Situation

Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen:

Im Rahmen der Erkrankung kam es bei Betrachtung der Gruppenvergleiche zu folgenden Veränderungen (s. Tabelle 2.1):

Die Patienten der Mamma-Karzinom Gruppe – welche die meisten Veränderungen der Chronobiologika aufwiesen – gingen an freien Tagen 0,32 Stunden früher ins Bett als zuvor, brauchten 5,74 Minuten länger zum Einschlafen, schiefen 0,23 Stunden früher ein, wachten 0,28 Stunden früher auf und brauchten 2,19 Minuten länger zum Aufstehen. An Arbeitstagen gingen sie 0,30 Stunden früher ins Bett, brauchten 5,05 Minuten länger zum Einschlafen, schiefen 0,24 Stunden früher ein und brauchten 2,33 Minuten länger zum Aufstehen.

In der Kolon-Karzinom Gruppe – welche bereits weitaus weniger Veränderungen zeigte - verfrühten sich nur die Zubettgehzeit an freien Tagen um 0,20 Stunden und Arbeitstagen um 0,28 Stunden sowie der Einschlafzeitpunkt an freien Tagen um 0,20 Stunden und Arbeitstagen um 0,28 Stunden.

In der Lymphom-Gruppe – welche am wenigsten Veränderungen zeigte - verlängerte sich ausschließlich die Einschlafzeit an Arbeitstagen um 2,48 Minuten.

Ob und in welcher Art Veränderungen vorlagen, war bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen je nach Parameter und Malignomgruppe unterschiedlich (s. Tabelle 2.2): Eine Mehrheit der Teilnehmer zeigte keine Veränderungen in ihren Chronobiologika. Veränderungen wurden am seltensten für die Aufstehdauer berichtet (Ø 73.7% freie Tage, Ø 74.1% Arbeitstage ohne Veränderung), während Einschlafzeit (Ø 48.1% freie Tage, Ø 49% Arbeitstage ohne Veränderung) und komplette Schlafdauer (Ø 47.3% freie Tage, 44,4% Arbeitstage ohne Veränderung) am seltensten unverändert blieben.

Abgeleitete Chronobiologika:

Bei Betrachtung der Gruppenvergleiche (s. Tabelle 2.1) zeigte sich das folgende Bild:

Der Chronotyp verfrühte sich nur in der Mamma-Karzinom Gruppe um 0,20 Stunden ($p=0,001$). Social Jetlag und Schlafdefizit verringerten sich sowohl in der Mamma-Karzinom (jeweils 0,24 Stunden) als auch in der Kolon-Karzinom Gruppe (0,26 Stunden respektive 0,35 Stunden). In der Lymphom-Gruppe fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

In den Häufigkeitsverteilungen (s. Tabelle 2.2) war ersichtlich, dass einzig in der Lymphom-Gruppe mit 43,6% eine Mehrheit der Patienten eine Verfrühung des Chronotyps erfuhr. Ansonsten zeigten die größeren Anteile der Teilnehmer keine Veränderungen im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit.

Abbildung 4: Veränderungen der Chronobiologika an freien und Arbeitstagen

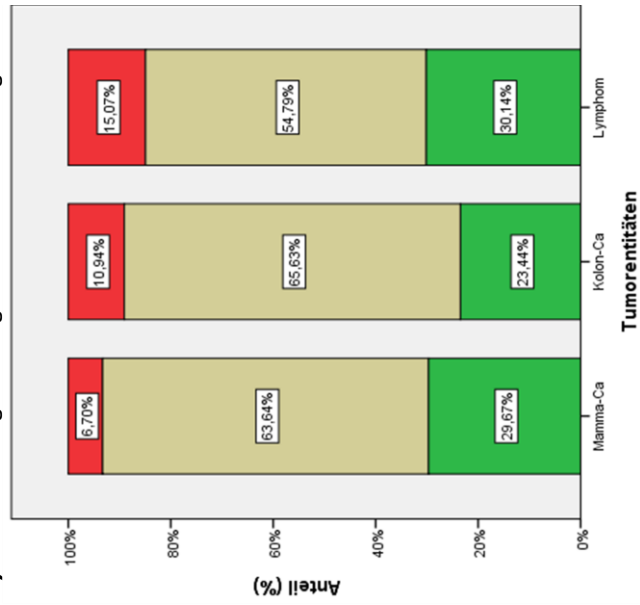
4.1) Vergleich der Veränderungen der chronobiologischen Parameter an freien Tagen in den drei Malignomgruppen [4.1 A) Zubettgehzeit, 4.1 B) Einschlafzeit, 4.1 C) Aufwachzeitpunkt, 4.1 D) Aufstehdauer, 4.1 E) Aufstehdauer, 4.1 F) Komplette Schlafdauer]. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Mamma-Ca n=217, Kolon-Ca n=74, Lymphom n=87.

4.2) Vergleich der Veränderungen der chronobiologischen Parameter an Arbeitstagen in den drei Malignomgruppen [4.1 A) Zubettgehzeit, 4.1 B) Einschlafzeit, 4.1 C) Aufwachzeitpunkt, 4.1 D) Aufstehdauer, 4.1 E) Aufstehdauer, 4.1 F) Komplette Schlafdauer]. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Mamma-Ca n=217, Kolon-Ca n=74, Lymphom n=87.

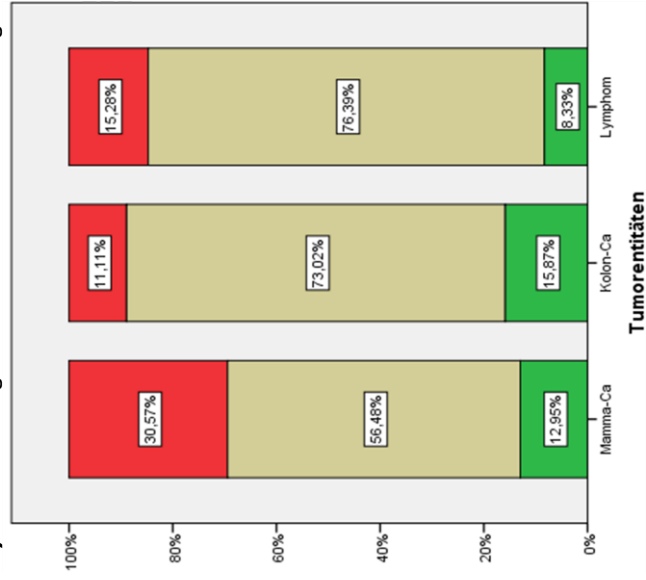
4.1) (1)

■ Aktuell später als vorher
 ■ Keine Veränderung
 ■ Aktuell früher als vorher

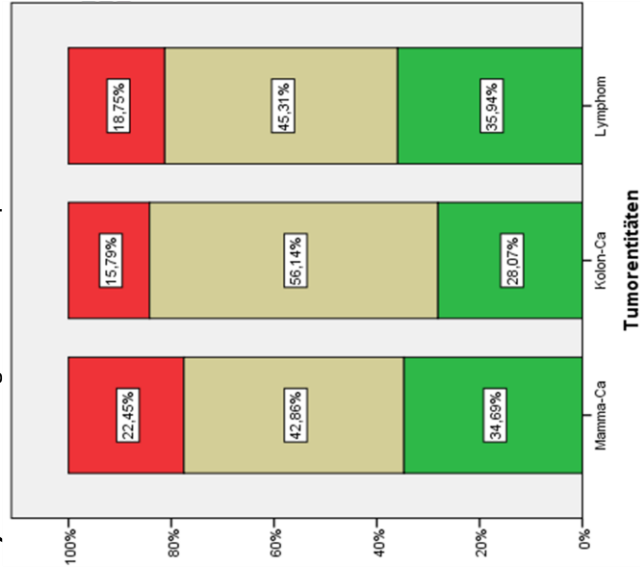
A) Veränderung Zubettgehzeit an freien Tagen



B) Veränderung Einschlafzeit an freien Tagen



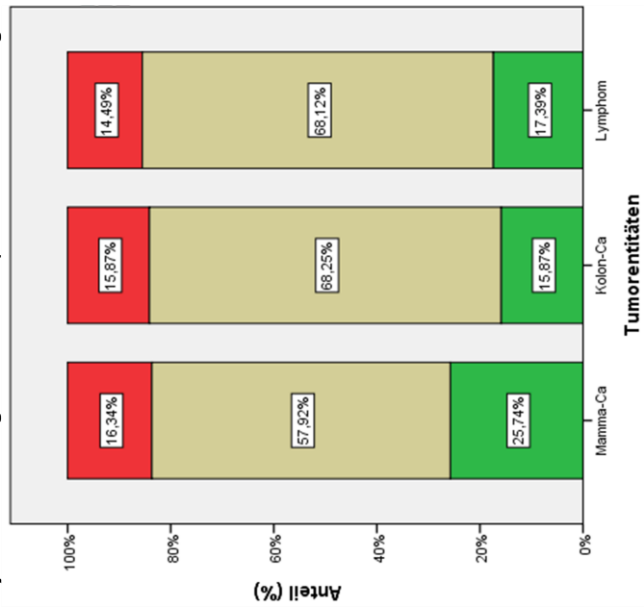
C) Veränderung Einschlafzeitpunkt an freien Tagen



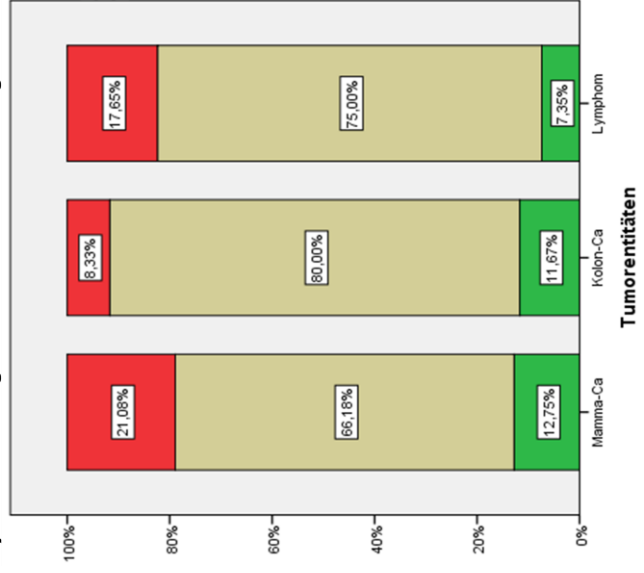
4.1) (2)



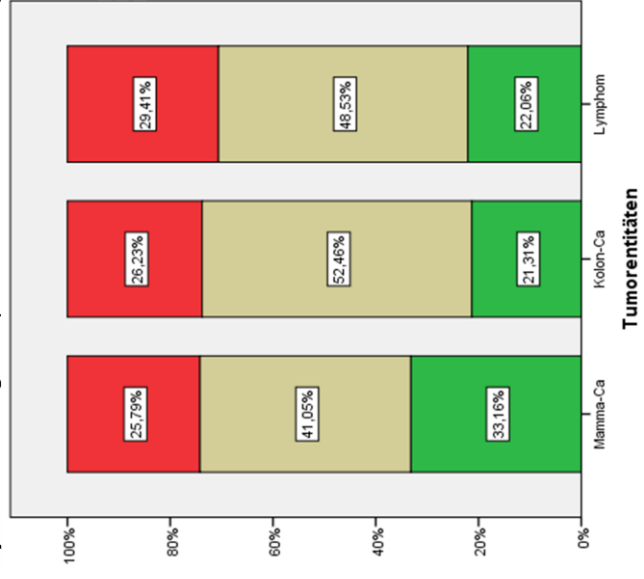
D) Veränderung Aufwachzeitpunkt an freien Tagen



E) Veränderung Aufstehdauer freien Tagen



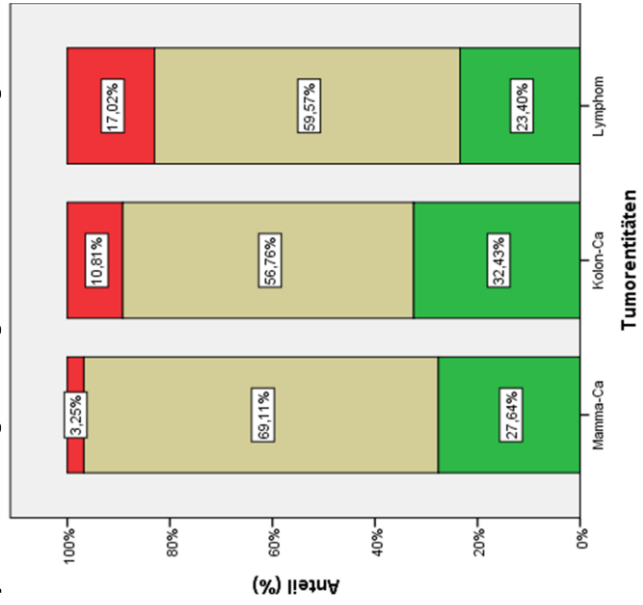
F) Veränderung komplette Schlafdauer freie Tage



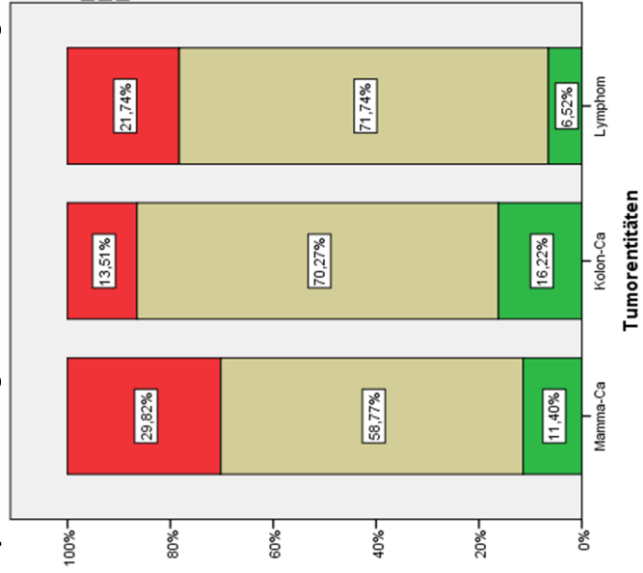
4.2 (1)



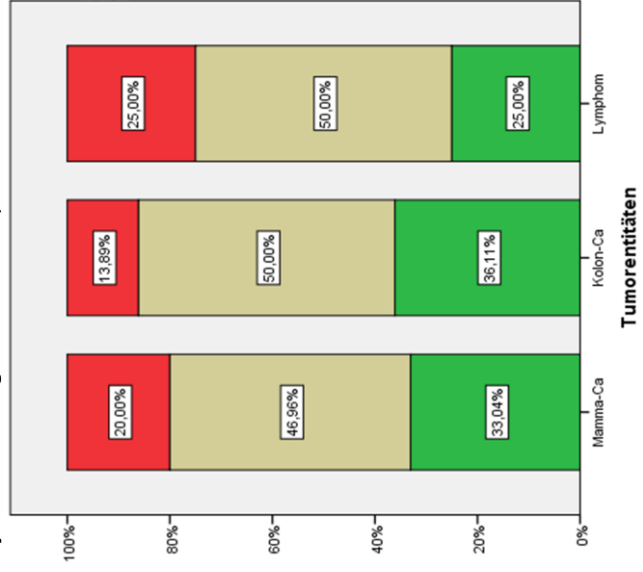
A) Veränderung Zubettgehzeit an Arbeitstagen



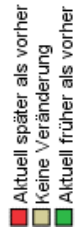
B) Veränderung Einschlafzeit an Arbeitstagen



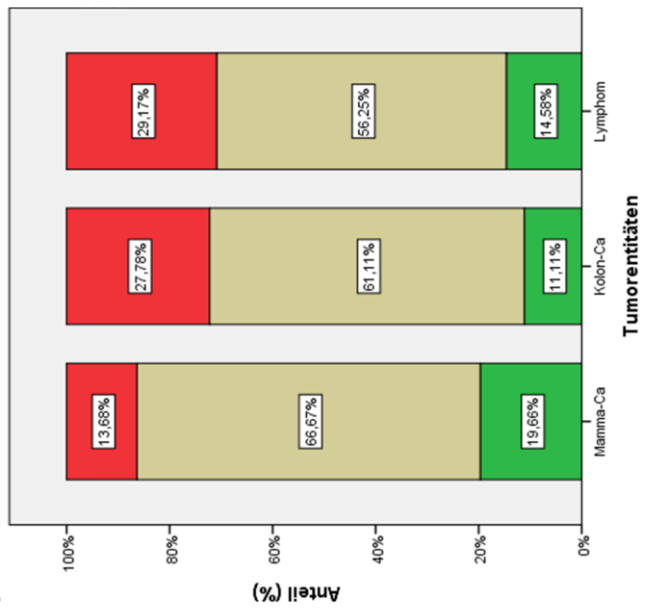
C) Veränderung Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen



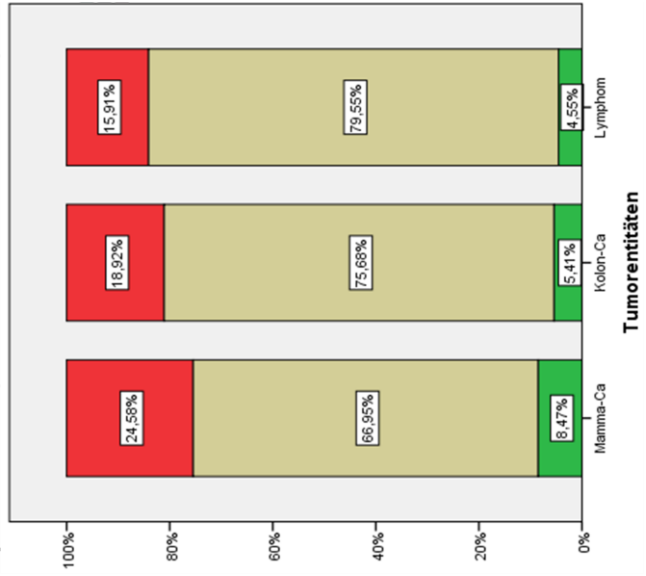
4.2) (2)



D) Veränderung Aufwachzeitpunkt an Arbeitstagen



E) Veränderung Aufstehdauer an Arbeitstagen



F) Veränderung komplette Schlafdauer Arbeitstage

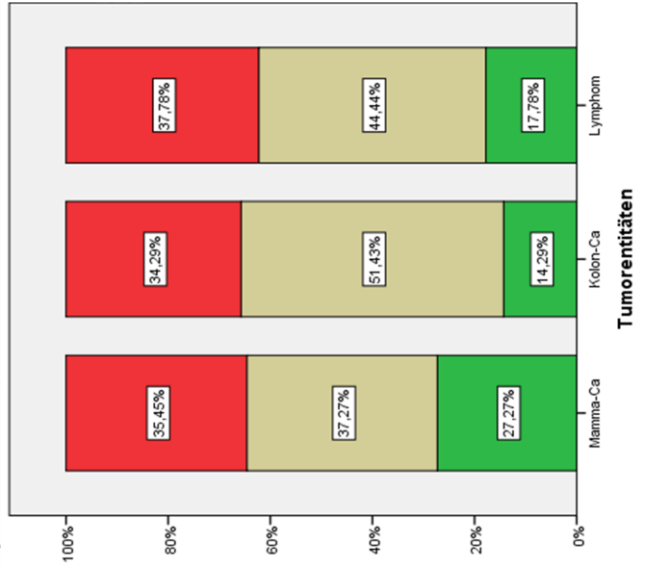


Tabelle 2.2: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika nach Malignomentität (1)

Die Tabelle stellt die Veränderungen der Chronobiologika in Form von prozentualen Anteilen der jeweiligen Malignomgruppe dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Die rechte Spalte stellt die Durchschnittswerte der jeweiligen Zeile dar. Der größte Anteil einer Gruppe wird grün hervorgehoben.

	Malignomgruppen										Mittelwert der Anteile pro Zeile	
	Mamma-Ca (n=217)			Kolon-Ca (n=74)			Lymphom (n=87)			Anzahl		
	Anteil	Anzahl		Anteil	Anzahl		Anteil	Anzahl				
Freie Tage												
Zubettgehenzeit an freien Tagen												
		Aktuell später als vorher	14	6.7%		7	10.9%		11	15.1%		
		Keine Veränderung	133	63.6%		42	65.6%		40	54.8%		61.4%
		Aktuell früher als vorher	62	29.7%		15	23.4%		22	30.1%		
Einschlafzeit an freien Tagen												
		Aktuell länger als vorher	59	30.6%		7	11.1%		11	15.3%		
		Keine Veränderung	109	56.5%		46	73.0%		55	76.4%		68.6%
		Aktuell kürzer als vorher	25	13.0%		10	15.9%		6	8.3%		
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen												
		Aktuell später als vorher	44	22.4%		9	15.8%		12	18.8%		
		Keine Veränderung	84	42.9%		32	56.1%		29	45.3%		48.1%
		Aktuell früher als vorher	68	34.7%		16	28.1%		23	35.9%		
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen												
		Aktuell später als vorher	33	16.3%		10	15.9%		10	14.5%		
		Keine Veränderung	117	57.9%		43	68.3%		47	68.1%		64.8%
		Aktuell früher als vorher	52	25.7%		10	15.9%		12	17.4%		
Aufstehdauer an freien Tagen												
		Aktuell länger als vorher	43	21.1%		5	8.3%		12	17.6%		
		Keine Veränderung	135	66.2%		48	80.0%		51	75.0%		73.7%
		Aktuell kürzer als vorher	26	12.7%		7	11.7%		5	7.4%		
Komplette Schlafdauer an freien Tagen												
		Aktuell länger als vorher	49	25.8%		16	26.2%		20	29.4%		
		Keine Veränderung	78	41.1%		32	52.5%		33	48.5%		47.3%
		Aktuell kürzer als vorher	63	33.2%		13	21.3%		15	22.1%		

Tabelle 2.2: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika nach Malignomentität (2)

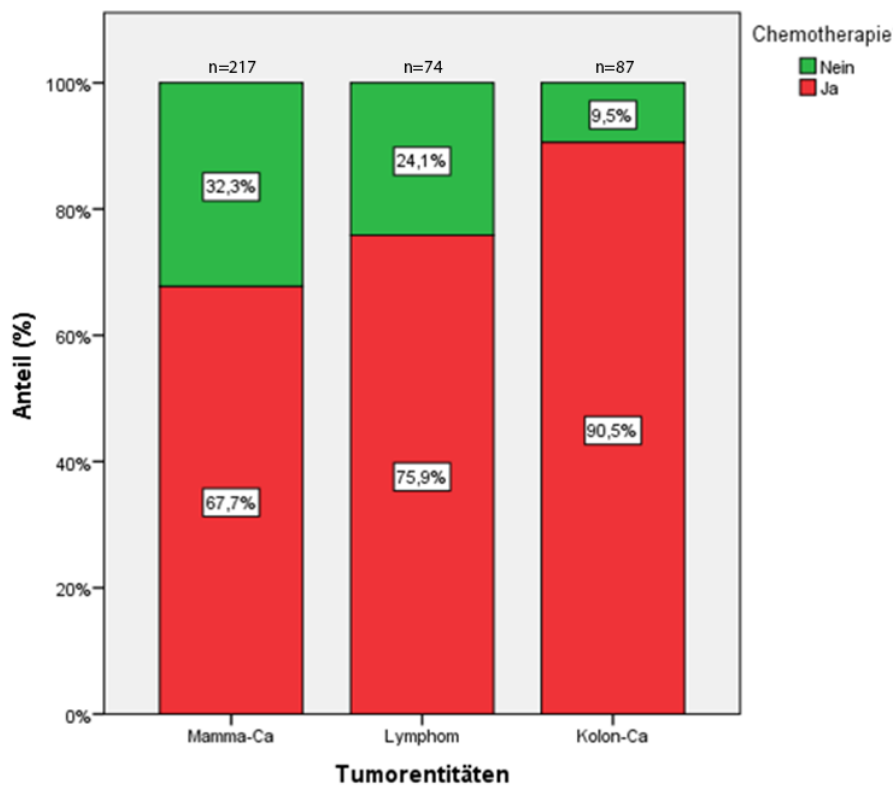
Arbeitstage	Malignomgruppen								Mittelwert der Anteile pro Zeile
	Mamma-Ca (n=217)		Kolon-Ca (n=74)		Lymphom (n=87)		Anzahl	Anzahl	
	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl			
Zubettgehen an Arbeitstagen	3.3%	4	10.8%	4	17.0%	8	61.8%		
	Aktuell später als vorher	85	56.8%	21	59.6%	28			
	Keine Veränderung	34	32.4%	12	23.4%	11			
	Aktuell früher als vorher	34	13.5%	5	21.7%	10			
Einschlafzeit an Arbeitstagen	58.8%	67	70.3%	26	71.7%	33	66.9%		
	Aktuell länger als vorher	13	16.2%	6	6.5%	3			
	Keine Veränderung	23	13.9%	5	25.0%	10			
	Aktuell kürzer als vorher	54	50.0%	18	50.0%	20	49.0%		
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen	33.0%	38	36.1%	13	25.0%	10			
	Aktuell später als vorher	16	27.8%	10	29.2%	14			
	Keine Veränderung	78	61.1%	22	56.3%	27	61.3%		
	Aktuell früher als vorher	23	11.1%	4	14.6%	7			
Aufstehendauer an Arbeitstagen	24.6%	29	18.9%	7	15.9%	7			
	Aktuell länger als vorher	79	75.7%	28	79.5%	35	74.1%		
	Keine Veränderung	10	5.4%	2	4.5%	2			
	Aktuell kürzer als vorher	39	34.3%	12	37.8%	17			
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen	37.3%	41	51.4%	18	44.4%	20	44.4%		
	Aktuell länger als vorher	30	14.3%	5	17.8%	8			
	Keine Veränderung								
	Aktuell kürzer als vorher								
Abgeleitete Parameter									
Chronotyp (MSF)	22.1%	35	21.8%	12	29.1%	16	41.9%		
	Aktuell später als vorher	62	58.2%	32	27.3%	15			
	Keine Veränderung	58	20.0%	11	43.6%	24			
	Aktuell früher als vorher	20	8.9%	5	10.9%	5			
Social Jetlag	50.4%	62	62.5%	35	65.2%	30	59.4%		
	Aktuell länger als vorher	41	28.6%	16	23.9%	11			
	Keine Veränderung	23	7.1%	4	13.0%	6			
	Aktuell kürzer als vorher	66	64.3%	36	69.6%	32	62.5%		
Schlafdefizit	27.6%	34	28.6%	16	17.4%	8			
	Aktuell länger als vorher								
	Keine Veränderung								
	Aktuell kürzer als vorher								

4.2 Chemotherapie und ihre Beziehung zu den Chronobiologika

Insgesamt erhielten 280 Teilnehmer eine Chemotherapie (147 Mamma-Ca, 67 Kolon-Ca, 66 Lymphom) und 98 keine Chemotherapie (70 Mamma-Ca, 7 Kolon-Ca, 21 Lymphom). Somit erhielten mit 90,5% die meisten Kolon-Ca Patienten eine Chemotherapie, gefolgt von den Lymphom-Patienten mit 75,9% und den Mamma-Ca Patienten mit 67,7%.

Abbildung 1.2

Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Chemotherapie bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 3.1 (Gruppenvergleiche) und 3.2 (Häufigkeitsverteilungen) sowie Abbildung 5 zu entnehmen.

4.2.1 Interindividuelle Unterschiede der Chronobiologika zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie

Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen:

Einzig vor der Erkrankung fand sich im Einschlafzeitpunkt sowie der Aufstehdauer an freien Tagen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie, wobei die Chemotherapie-Gruppe mit 23,56 Uhr später einschlief sowie mit 10,55 Minuten weniger Zeit zum Aufstehen brauchte als die Gruppe ohne Chemotherapie mit 23,32 Uhr respektive 13,46 Minuten. Ansonsten wiesen die Chronobiologika keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie auf.

Abgeleitete Chronobiologika:

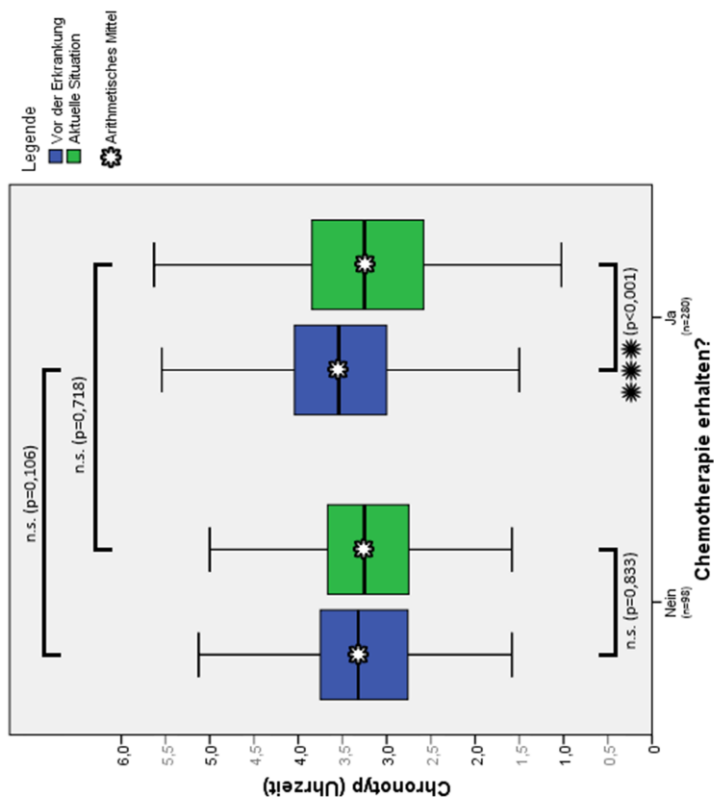
Die Gruppen mit und ohne Chemotherapie unterschieden sich in Hinblick auf den Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit weder vor der Erkrankung statistisch signifikant voneinander noch in der aktuellen Situation.

Abbildung 5: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag, Schlafdefizit zwischen den Chemotherapie-Gruppen

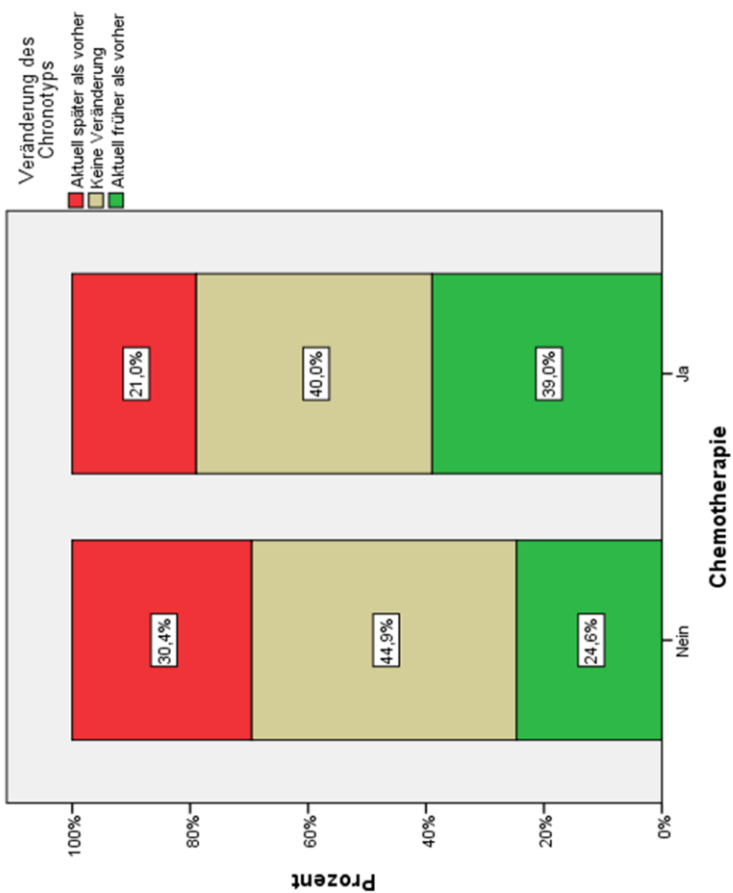
5.1 A, 5.2 A, 5.3 A Vergleich des Chronotyps (5.1 A), Social Jetlags (5.2 A) und Schlafdefizits (5.3 A) zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie vor der Erkrankung (blau) und aktuell (grün). Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Darstellung erlaubt zudem das Ablesen der Veränderung von vor der Erkrankung zu aktuell. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

5.1 B, 5.2 B, 5.3 B Vergleich der Veränderung des Chronotyps (5.1 B), Social Jetlags (5.2 B) und Schlafdefizits (5.3 B) zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie als prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Chemotherapie Nein n=98, Chemotherapie Ja n=280.

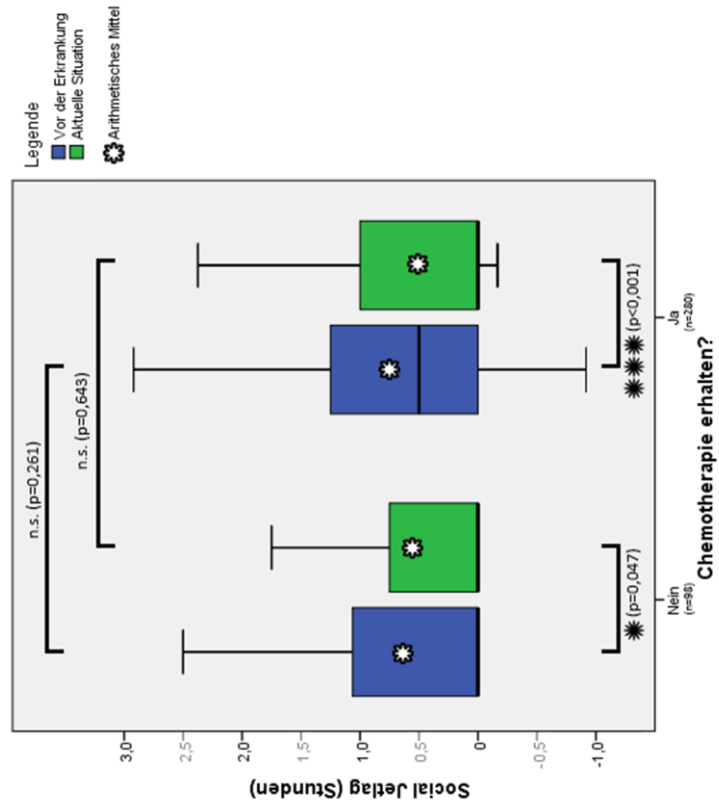
3.1 A)



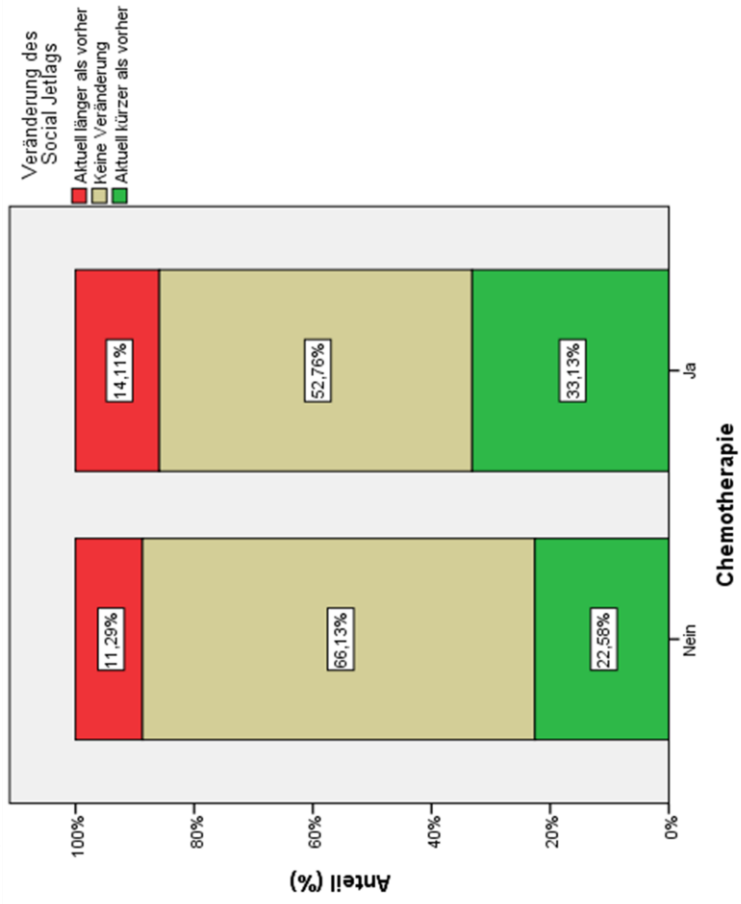
3.1 B)



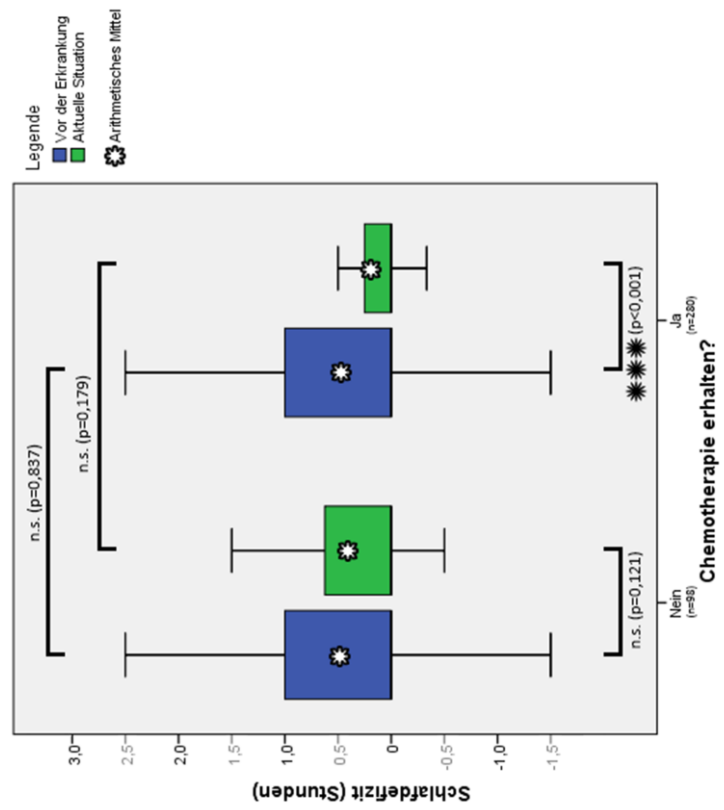
3.2 A)



3.2 B)



3.3 A)



3.3 B)

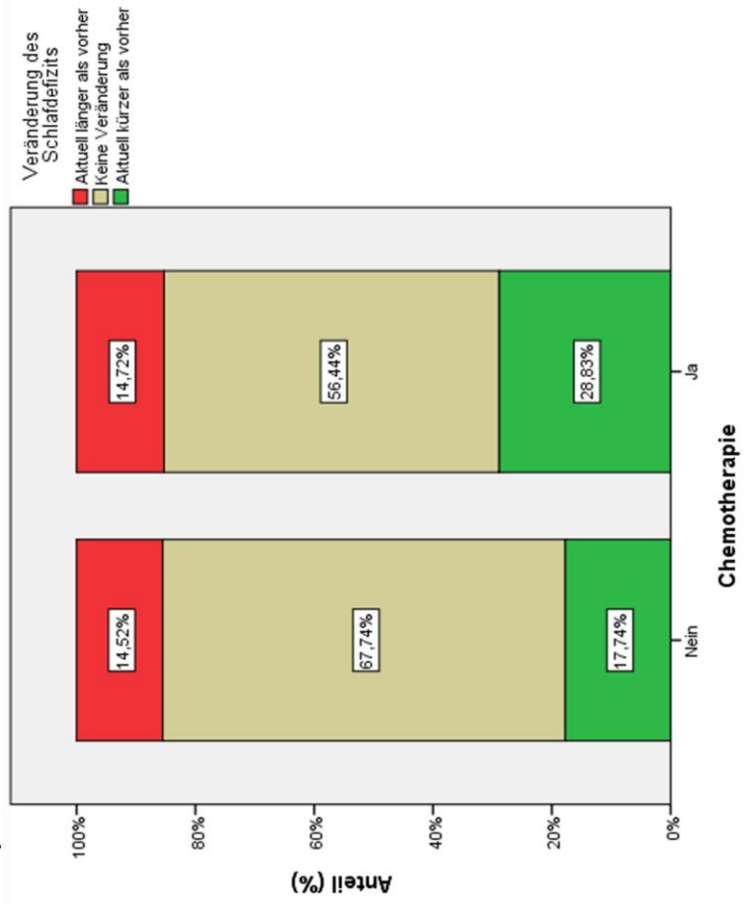


Tabelle 3.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Chemotherapie (1)

Die Tabelle stellt die Chronobiologika vor und nach der Erkrankung sowie deren Veränderung samt deren Signifikanz (direkt darunter) in den Gruppen mit und ohne Chemotherapie dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Die rechte Spalte stellt dar, wie signifikant sich die Werte der jeweiligen Zeile zwischen den Malignomgruppen voneinander unterscheiden. Signifikante Veränderungen ($p < 0,005$) werden grün hervorgehoben.

	Chemotherapie erhalten				Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert)
	Nein (n=98)		Ja (n=280)		
	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	
Freie Tage					
Zubettgehenzeit an freien Tagen	23.03	1.50	23.27	1.50	p=0,089
Veränderung (Stunden)	-.02	.00	-.32	.50	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,574)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	23.03	1.25	22.95	1.50	p=0,502
Einschlafzeit an freien Tagen	16.73	15.00	18.53	25.00	p=0,459
Veränderung (Minuten)	3.92	3.00	3.60	.00	
Signifikanz der Veränderungen? (p)	(p=0,005)		(p=0,003)		
Aktuelle Situation (Minuten)	20.68	25.00	22.45	22.50	p=0,273
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen	23.32	1.42	23.56	1.15	p=0,050
Veränderung (Stunden)	.02	.00	-.27	.50	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,981)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	23.28	1.45	23.24	1.56	p=0,674
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen	7.39	1.38	7.41	1.13	p=0,541
Veränderung (Stunden)	-.19	.00	-.21	.00	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,311)		(p=0,007)		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	7.22	2.00	7.19	2.00	p=0,88
Aufstehendauer an freien Tagen	13.46	10.00	10.55	10.00	p=0,016
Veränderung (Minuten)	.80	.00	1.97	.00	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,568)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Minuten)	14.26	12.00	12.28	10.00	p=0,287
Komplette Schlafdauer an freien Tagen	8.07	1.40	7.88	1.61	p=0,326
Veränderung (Stunden)	-.23	.33	.01	.34	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,121)		(p=0,552)		
Aktuelle Situation (Stunden)	7.86	1.54	7.87	1.89	p=0,852

Tabelle 3.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Chemotherapie (2)

Arbeitsstage		Chemotherapie erhalten				Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert)
		Nein (n=98)		Ja (n=280)		
		Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	
Zubettgehen an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	22.65	1.00	22.78	.80	p=0,222
	Veränderung (Stunden)	-0.14	.00	-0.30	.50	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,036)		(p<0,001)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	22.51	1.00	22.55	1.00	p=0,687
Einschlafzeit an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten)	14.77	13.80	16.57	17.50	p=0,166
	Veränderung (Minuten)	2.45	1.25	4.01	.00	
	Signifikanz der Veränderungen? (p)	(p=0,007)		(p=0,002)		
	Aktuelle Situation (Minuten)	15.93	25.00	19.66	24.38	p=0,387
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	22.89	.83	23.04	.92	p=0,135
	Veränderung (Stunden)	-0.12	.02	-0.27	.46	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,352)		(p=0,001)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	22.74	.96	22.84	1.36	p=0,450
Aufwachzeitpunkt an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)	6.34	1.21	6.28	1.00	p=0,512
	Veränderung (Stunden)	-0.04	.00	0.03	.00	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,824)		(p=0,261)		
	Aktuelle Situation (Uhrzeit)	6.35	1.21	6.51	2.00	p=0,724
Aufstehdauer an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Minuten)	9.15	7.30	7.32	7.50	p=0,147
	Veränderung (Minuten)	0.75	.00	2.34	.00	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,365)		(p<0,001)		
	Aktuelle Situation (Minuten)	10.69	12.80	9.26	7.00	p=0,397
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen	Vor der Tumorerkrankung (Stunden)	7.42	1.11	7.27	1.22	p=0,422
	Veränderung (Stunden)	0.13	.19	0.23	.50	
	Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,213)		(p=0,004)		
	Aktuelle Situation (Stunden)	7.58	1.54	7.60	1.75	p=0,914

Tabelle 3.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Chemotherapie (3)

Abgeleitete Parameter	Chemotherapie erhalten				Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert)
	Nein (n=98)		Ja (n=280)		
	Mittelwert	IQR	Mittelwert	IQR	
Chronotyp (MSF)	3.34	1.33	3.53	1.19	p=0,106
Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit) Veränderung (Stunden)	-0.10	0.06	-0.17	0.38	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,833)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	3.26	0.92	3.25	1.38	p=0,718
Social Jetlag	0.62	1.44	0.72	1.33	p=0,261
Vor der Tumorerkrankung (Stunden) Veränderung (Stunden)	-0.13	0.00	-0.24	0.25	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,047)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Stunden)	0.55	0.81	0.51	1.00	p=0,643
Schlafdefizit	0.49	1.00	0.47	1.00	p=0,837
Vor der Tumorerkrankung (Stunden) Veränderung (Stunden)	-0.17	0.00	-0.26	0.42	
Signifikanz der Veränderung (p)	(p=0,121)		(p<0,001)		
Aktuelle Situation (Stunden)	0.42	0.63	0.21	0.25	p=0,179

4.2.2 Intraindividuelle Veränderungen der Chronobiologika innerhalb der Chemotherapie-Gruppen von vor der Erkrankung zur aktuellen Situation

Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen:

Bei Betrachtung der Gruppenvergleiche (Tabelle 3.1) zeigte sich das nachfolgende Bild:

Die Gruppe mit Chemotherapie verzeichnete umfassende, statistisch signifikante Veränderungen der meisten Chronobiologika, wogegen sich in der Gruppe ohne Chemotherapie nur wenige Veränderungen ergaben.

In der Gruppe mit Chemotherapie wurde an freien Tagen die Zubettgehzeit um 0,32 Stunden früher, die Einschlaflatenz um 3,6 Minuten länger, der Einschlafzeitpunkt um 0,27 Stunden früher, der Aufwachzeitpunkt um 0,21 Stunden früher und die Aufstehdauer um 1,97 Minuten später.

An Arbeitstagen wiederum wurde die Zubettgehzeit um 0,30 Stunden früher, die Einschlaflatenz um 4,01 Minuten länger, der Einschlafzeitpunkt um 0,27 Stunden früher, die Aufstehdauer um 2,34 Minuten später und die komplette Schlafdauer um 0,23 Stunden länger.

In der Gruppe ohne Chemotherapie wurde an freien Tagen nur die Einschlaflatenz an freien Tagen um 3,92 Minuten länger. An Arbeitstagen wurden lediglich die Zubettgehzeit um 0,14 Stunden früher sowie die Einschlaflatenz um 2,45 Minuten länger.

In den Häufigkeitsverteilungen (s. Tabelle 3.2) war ersichtlich, dass der Großteil der Teilnehmer (zwischen 40 und 75%) keine Veränderungen der erfassten Parameter erfuhr.

Abgeleitete Chronobiologika:

Bei Betrachtung der Gruppenvergleiche (Tabelle 3.1) zeigte sich das nachfolgende Bild:

Nur in der Gruppe mit Chemotherapie kam es zu einer signifikanten Veränderung im Chronotyp mit einer Verfrühung um 0,17 Stunden ($p < 0,001$) sowie des Schlafdefizits mit einer Verminderung um 0,26 Stunden ($p < 0,001$).

Im Falle des Social Jetlags konnte jedoch in beiden Gruppen eine Verminderung beobachtet werden, die bei den Teilnehmern mit Chemotherapie allerdings deutlicher ausfiel: So verminderte sich der Social Jetlag in der Gruppe mit Chemotherapie um 0,24 Stunden ($p < 0,001$), in der Gruppe ohne Chemotherapie aber nur um 0,13 Stunden ($p = 0,047$).

Mit Blick auf die Häufigkeitsverteilungen (s. Tabelle 3.2) zeigten sich bei einem Großteil der Teilnehmer keine Veränderungen im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit.

Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika nach Chemotherapie

Die Tabelle stellt die Veränderungen der Chronobiologika in Form von prozentualen Anteilen der jeweiligen Chemotherapiegruppen dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Die rechte Spalte stellt die Durchschnittswerte der Prozentwerte der jeweiligen Zeile dar. Der größte Anteil einer Gruppe wird grün hervorgehoben.

		Chemotherapie erhalten			
		Nein (n=98)		Ja (n=280)	
		Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl
Freie Tage					
Zubettgehzeit an freien Tagen	Aktuell später als vorher	10.3%	9	8.9%	23
	Keine Veränderung	72.4%	63	58.7%	152
	Aktuell früher als vorher	17.2%	15	32.4%	84
Einschlaflatenz an freien Tagen	Aktuell länger als vorher	25.9%	22	22.6%	55
	Keine Veränderung	67.1%	57	63.0%	153
	Aktuell kürzer als vorher	7.1%	6	14.4%	35
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen	Aktuell später als vorher	23.5%	19	19.5%	46
	Keine Veränderung	55.6%	45	42.4%	100
	Aktuell früher als vorher	21.0%	17	38.1%	90
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen	Aktuell später als vorher	14.9%	13	16.2%	40
	Keine Veränderung	67.8%	59	59.9%	148
	Aktuell früher als vorher	17.2%	15	23.9%	59
Aufstehdauer an freien Tagen	Aktuell länger als vorher	9.5%	8	21.0%	52
	Keine Veränderung	73.8%	62	69.4%	172
	Aktuell kürzer als vorher	16.7%	14	9.7%	24
Komplette Schlafdauer an freien Tagen	Aktuell länger als vorher	20.2%	17	28.9%	68
	Keine Veränderung	45.2%	38	44.7%	105
	Aktuell kürzer als vorher	34.5%	29	26.4%	62
Arbeitstage					
Zubettgehzeit an Arbeitstagen	Aktuell später als vorher	7.1%	4	7.9%	12
	Keine Veränderung	73.2%	41	61.6%	93
	Aktuell früher als vorher	19.6%	11	30.5%	46
Einschlaflatenz an Arbeitstagen	Aktuell länger als vorher	24.5%	13	25.0%	36
	Keine Veränderung	67.9%	36	62.5%	90
	Aktuell kürzer als vorher	7.5%	4	12.5%	18
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen	Aktuell später als vorher	23.5%	12	18.6%	26
	Keine Veränderung	52.9%	27	46.4%	65
	Aktuell früher als vorher	23.5%	12	35.0%	49
Aufwachzeitpunkt an Arbeitstagen	Aktuell später als vorher	17.9%	10	20.7%	30
	Keine Veränderung	66.1%	37	62.1%	90
	Aktuell früher als vorher	16.1%	9	17.2%	25
Aufstehdauer an Arbeitstagen	Aktuell länger als vorher	13.2%	7	24.7%	36
	Keine Veränderung	77.4%	41	69.2%	101
	Aktuell kürzer als vorher	9.4%	5	6.2%	9
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen	Aktuell länger als vorher	30.2%	16	38.0%	52
	Keine Veränderung	45.3%	24	40.1%	55
	Aktuell kürzer als vorher	24.5%	13	21.9%	30
Abgeleitete Parameter					
Chronotyp (MSF)	Aktuell später als vorher	30.4%	21	21.0%	41
	Keine Veränderung	44.9%	31	40.0%	78
	Aktuell früher als vorher	24.6%	17	39.0%	76
Social Jetlag	Aktuell länger als vorher	11.3%	7	14.1%	23
	Keine Veränderung	66.1%	41	52.8%	86
	Aktuell kürzer als vorher	22.6%	14	33.1%	54
Schlafdefizit	Aktuell länger als vorher	14.5%	9	14.7%	24
	Keine Veränderung	67.7%	42	56.4%	92
	Aktuell kürzer als vorher	17.7%	11	28.8%	47

4.3 Distress unter Chemotherapie

205 Teilnehmer (73,2% der Patienten mit Chemotherapie) machten Angaben über ihren Distress im Rahmen einer früheren Chemotherapie. Dabei gaben 61 Patienten einen geringen Distress (0-4) an und 144 Patienten einen hohen Distress (5-10). 120 Teilnehmer (42,9% der Patienten mit Chemotherapie) gaben ihren Distress im Rahmen einer aktuellen Chemotherapie an. 58 Patienten hatten einen geringen Distress (0-4) und 62 Patienten einen hohen Distress (5-10).

4.3.1 Unterschiede im Distress zwischen den Malignomgruppen

Die nachfolgenden Daten sind Tabelle 4.1 sowie Abbildung 6 zu entnehmen.

Der Distress der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, unterschied sich zwischen den drei Malignomgruppen nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen zeigte sich das nachfolgende Bild: Die Mehrheit der Patienten, die eine Chemotherapie zu einem früheren Zeitpunkt hatten, gab in allen drei Malignomgruppen einen hohen Distress (5-10) an. Mit 75,9% gaben dabei insbesondere die Mamma-Karzinom Patientinnen einen hohen Distress an, gefolgt von den Lymphom-Patienten mit 68,6% und den Kolon-Karzinom Patienten mit 57,1%.

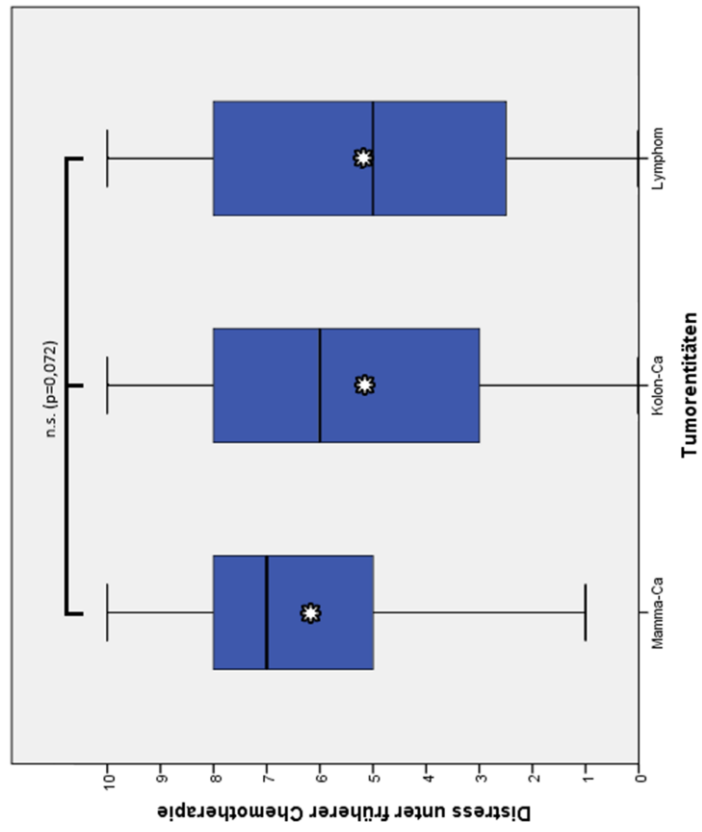
Unter einer aktuellen Chemotherapie gab hingegen nur die Mehrheit der Mamma-Karzinom Patienten mit 56,2% einen hohen Distress an. Die Mehrheiten der Lymphom und Kolon-Karzinom Patienten gaben mit 56,3% bzw. 54,8% eher einen geringen Distress (0-4) an.

Abbildung 6: Vergleich des Distress zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie

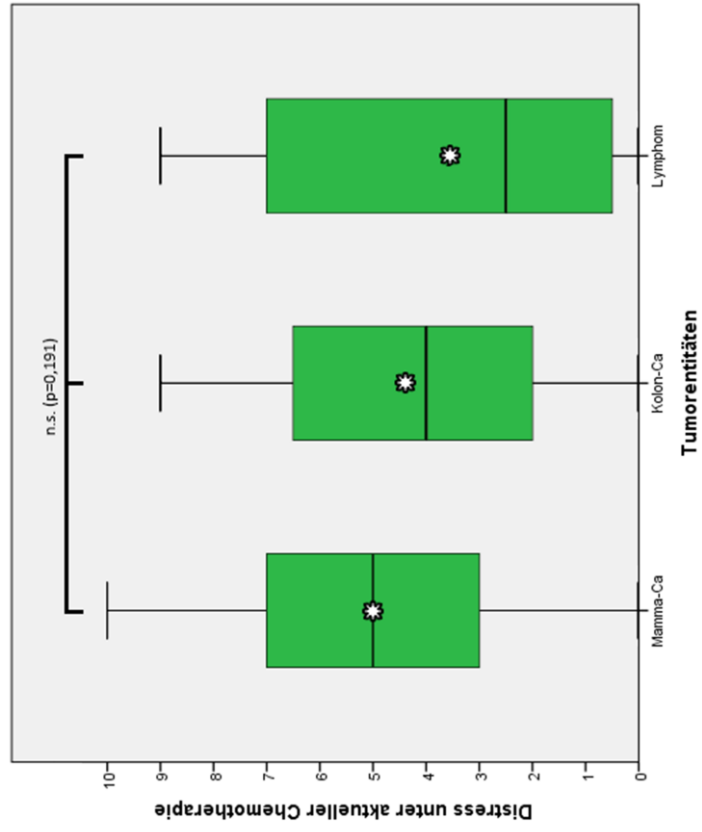
6 A, 6 B) Vergleich des Distress zwischen den Malignomgruppen unter einer früheren (6 A) und aktuellen Chemotherapie (6 B). Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

6 C, 6 D) Vergleich des Distress zwischen den Malignomgruppen als prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Mamma-Ca n=185, Kolon-Ca n=73, Lymphom n=67.

A)



B)



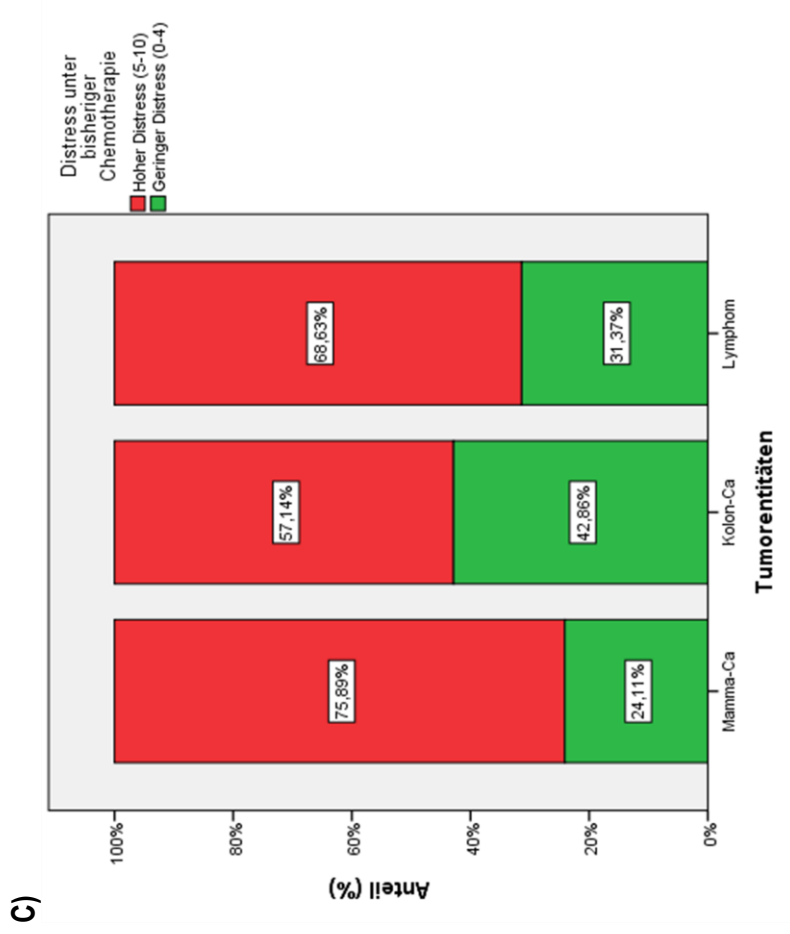
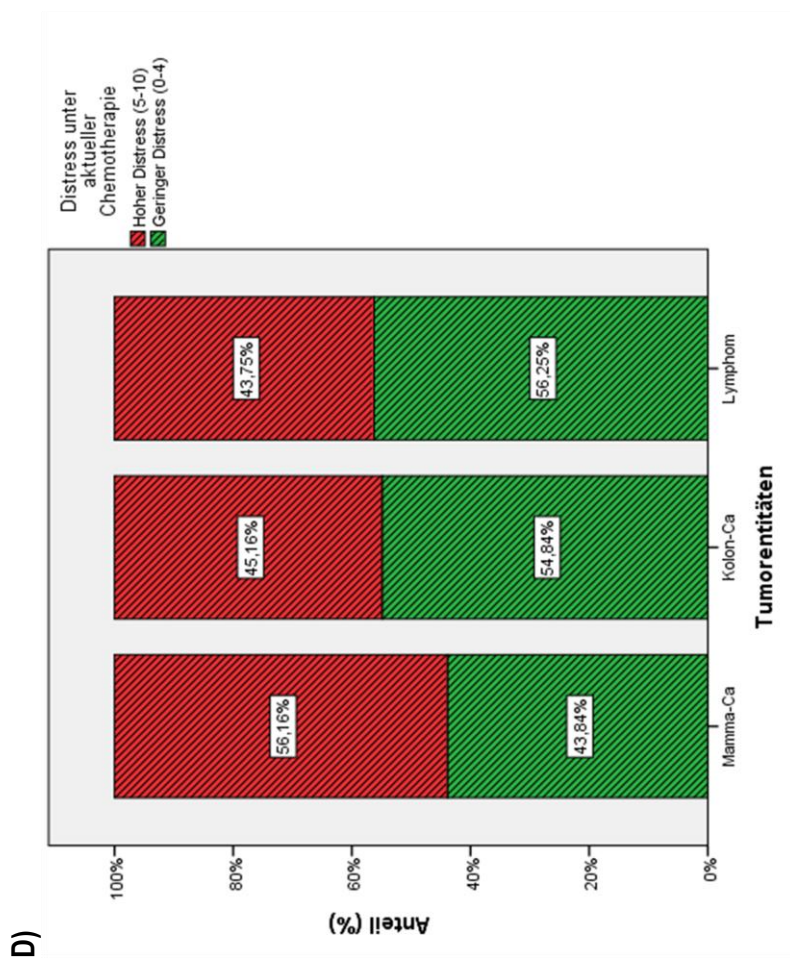


Tabelle 4.1: Gruppenvergleich und Häufigkeitsverteilung des Distress nach Malignomgruppen stratifiziert

Gruppenvergleich des Distress (Mittelwert, IQR) zwischen den drei Malignomgruppen bei einer früheren und aktuellen Chemotherapie. Die rechte Spalte stellt die Signifikanz des Unterschiedes im Distress zwischen den drei Gruppen dar. Darunter dargestellt finden sich die Häufigkeitsverteilungen des geringen und hohen Distress als prozentualer Anteil sowie absolute Anzahl bei einer früheren und aktuellen Chemotherapie.

Der größte Anteil einer Gruppe wird grün hervorgehoben.

	Malignomgruppen												Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert)			
	Mamma-Ca						Kolon-Ca							Lymphom		
	Mittelwert	IQR	Anzahl	Mittelwert	IQR	Anzahl	Mittelwert	IQR	Anzahl	Mittelwert	IQR	Anzahl		Anteil	Anzahl	
Mittlerer Distress																
Distress aktuelle Chemotherapie	5.0	5.0	73	4.3	6.0	31	3.6	7.5	16							p=0,191
Distress frühere Chemotherapie	6.4	4.0	112	5.4	5.0	42	5.5	5.8	51							p=0,072
Häufigkeitsverteilung																
Distress aktuelle Chemotherapie	56.2%	41		45.2%	14		43.8%	7								
Hoher Distress (5-10)																
Geringer Distress (0-4)	43.8%	32		54.8%	17		56.3%	9								
Distress frühere Chemotherapie	75.9%	85		57.1%	24		68.6%	35								
Hoher Distress (5-10)																
Geringer Distress (0-4)	24.1%	27		42.9%	18		31.4%	16								

4.3.2 Beziehung zwischen dem Distress und den Chronobiologika

Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 4.2 und 4.3 sowie Abbildung 7 zu entnehmen.

Interindividuelle Unterschiede der abgeleiteten Chronobiologika:

Zwischen den Patienten mit geringem und hohem Distress gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit, weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation.

Intraindividuelle Veränderungen der abgeleiteten Chronobiologika innerhalb der Distress-Gruppen zwischen der Zeit vor der Erkrankung und der aktuellen Situation:

Lediglich in der Gruppe mit hohem Distress unter Chemotherapie veränderte sich der Chronotyp signifikant, nicht aber in der Gruppe mit geringem Distress. Dies traf sowohl auf die Patienten unter einer früheren Chemotherapie zu, bei denen sich der Chronotyp bei hohem Distress um 0,21 Stunden verfrühte ($p=0,005$), als auch auf die Patienten unter einer aktuellen Chemotherapie, bei denen sich der Chronotyp bei hohem Distress um 0,19 Stunden verfrühte ($p=0,027$).

Im Falle des Social Jetlags kam es sowohl bei geringem als auch bei hohem Distress zu einer signifikanten Verminderung, wobei diese bei hohem Distress ausgeprägter war. So erfuhren die Patienten unter einer früheren Chemotherapie bei geringem Distress eine Verminderung des Social Jetlags um 0,22 Stunden ($p=0,042$) und bei hohem Distress eine Verminderung um 0,24 Stunden ($p=0,004$). Unter einer aktuellen Chemotherapie wiederum ergab sich bei hohem Distress eine Verminderung des Social Jetlags um 0,38 Stunden ($p=0,026$) und bei geringem Distress eine Verminderung um 0,30 Stunden ($p<0,001$).

Das Schlafdefizit veränderte sich bei einer früheren Chemotherapie ausschließlich in der Gruppe mit hohem Distress signifikant und verminderte sich um 0,25 Stunden ($p=0,019$). Bei einer aktuellen Chemotherapie hingegen wurde das Schlafdefizit sowohl bei einem geringen als auch einem hohem Distress signifikant kleiner. Dabei fiel die Verminderung des Schlafdefizits mit

0,43 Stunden ($p=0,006$) bei geringem Distress stärker aus als bei einem hohen Distress mit einer Verminderung um 0,34 Stunden ($p=0,046$).

In den Häufigkeitsverteilungen zeigte sich bei hohem Distress bei einer Mehrheit der Teilnehmer eine Verfrühung des Chronotyps (45 bzw. 45,5%). Ansonsten kam es mehrheitlich zu keinen Veränderungen der abgeleiteten Chronobiologika.

An freien Tagen zeigt eine knappe Mehrheit der Patienten mit 37,4% bei einer früheren Chemotherapie mit hohem Distress eine Verkürzung der kompletten Schlafdauer.

An Arbeitstagen hingegen wurde die komplette Schlafdauer für die Mehrheit der Patienten mit hohem und geringem Distress länger (37,2 – 47,6%). Davon ausgenommen war die Gruppe mit geringem Distress bei einer früheren Chemotherapie, da diese zum Großteil (58,8%) keine Veränderungen zeigte.

Der Einschlafzeitpunkt an freien Tagen wurde bei hohem Distress unter einer früheren oder aktuellen Chemotherapie früher (41,4 bzw. 48,2%). Für Arbeitstage galt dies nur bei einer aktuellen Chemotherapie (47,8%).

Abbildung 7: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit zwischen den Distress-Gruppen bei früherer bzw. aktueller Chemotherapie

7.1 A, 7.2 A, 7.3 A) Vergleich des Chronotyps (7.1 A), Social Jetlags (7.2 A) und Schlafdefizits (7.3 A) zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress bei einer früheren Chemotherapie vor der Erkrankung (blau) und aktuell (grün). Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Darstellung erlaubt zudem das Ablesen der Veränderung von vor der Erkrankung zu aktuell. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

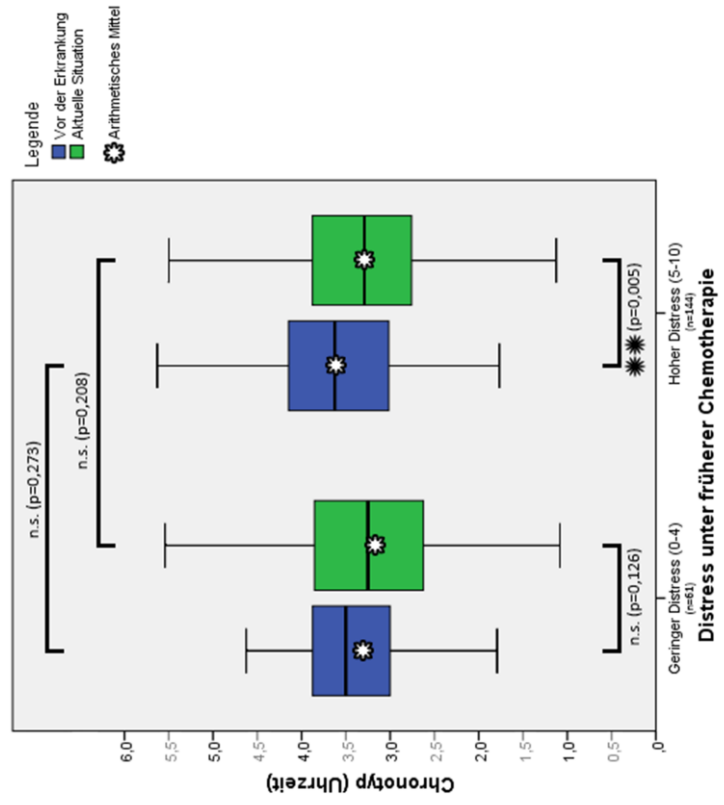
7.1 B, 7.2 B, 7.3 B) Vergleich des Chronotyps (7.1 B), Social Jetlags (7.2 B) und Schlafdefizits (7.3 B) zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress bei einer aktuellen Chemotherapie vor der Erkrankung (blau) und aktuell (grün). Darstellung als Boxplot. Bezüglich der übrigen Erklärung s. oben.

7.1 C, 7.2 C, 7.3 C) Vergleich der Veränderung Chronotyps (7.1 C), Social Jetlags (7.2 C) und Schlafdefizits (7.3 C) zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress bei einer früheren Chemotherapie als prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Geringer Distress n=61, Hoher Distress n=144.

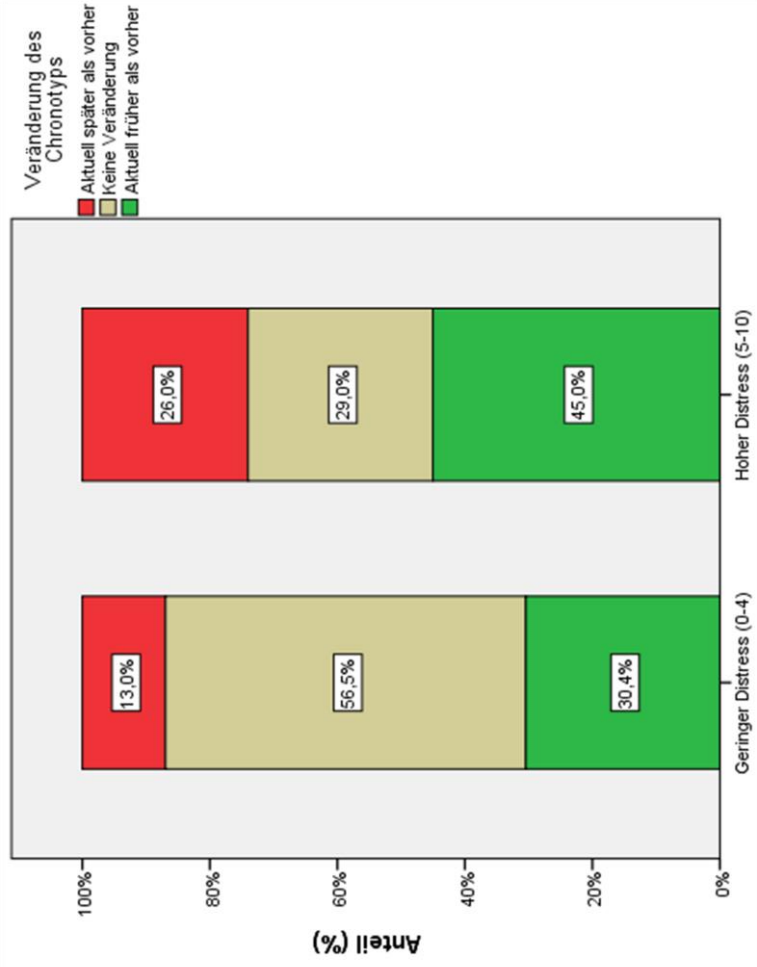
7.1 D, 7.2 D, 7.3 D) Vergleich der Veränderung Chronotyps (7.1 D), Social Jetlags (7.2 D) und Schlafdefizits (7.3 D) zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress bei einer aktuellen Chemotherapie als prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm. Größe der Populationen: Geringer Distress n=58, Hoher Distress n=62.

7.1) Frühere Chemotherapie

A

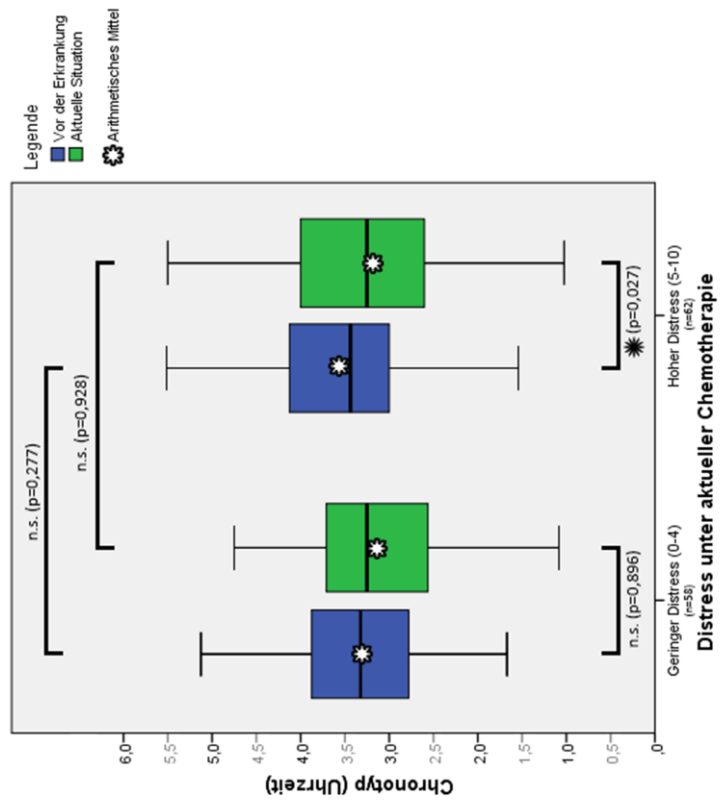


C

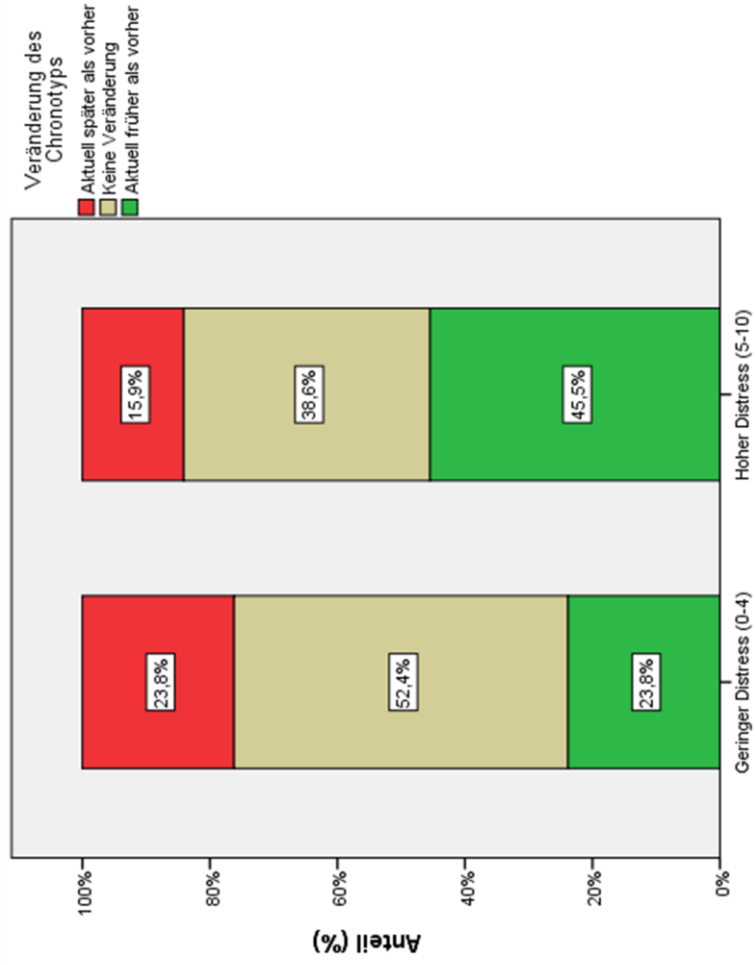


7.1) Aktuelle Chemotherapie

B

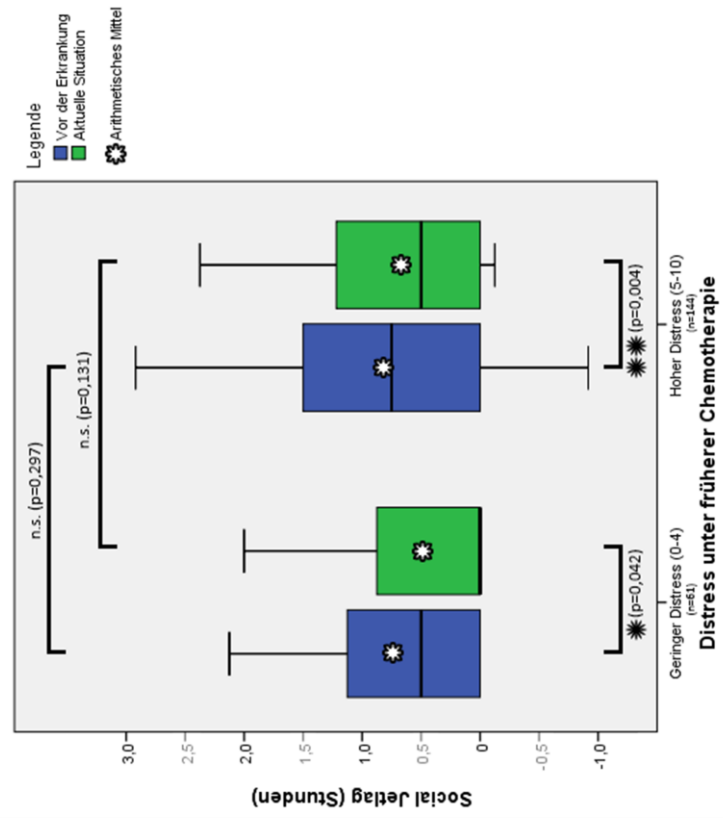


D

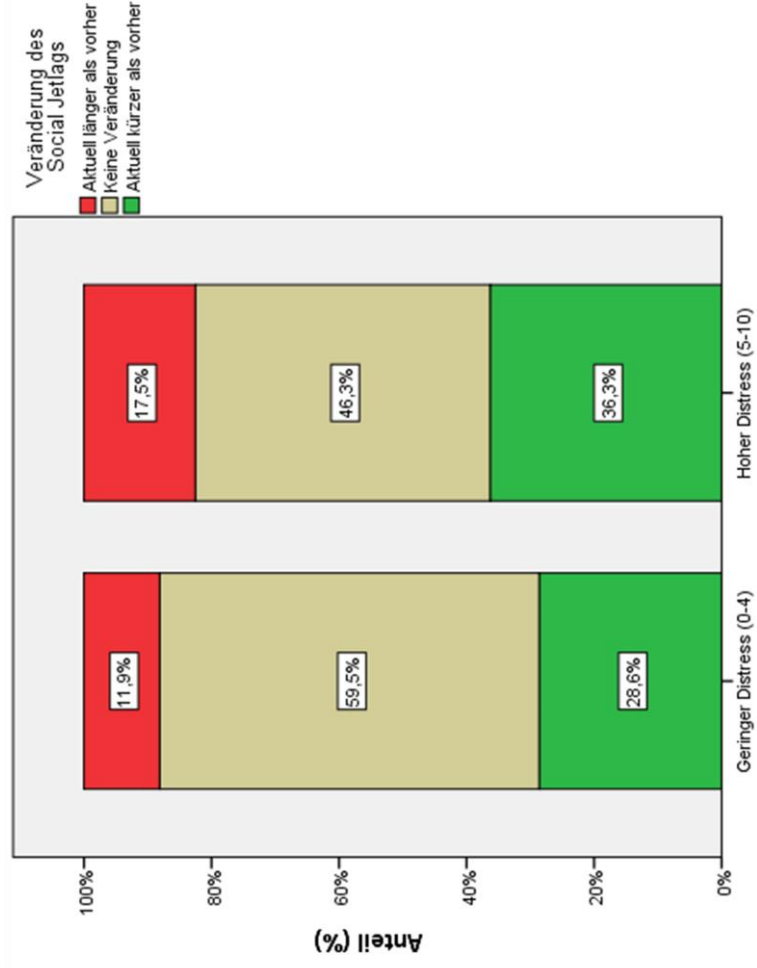


7.2) Frühere Chemotherapie

A

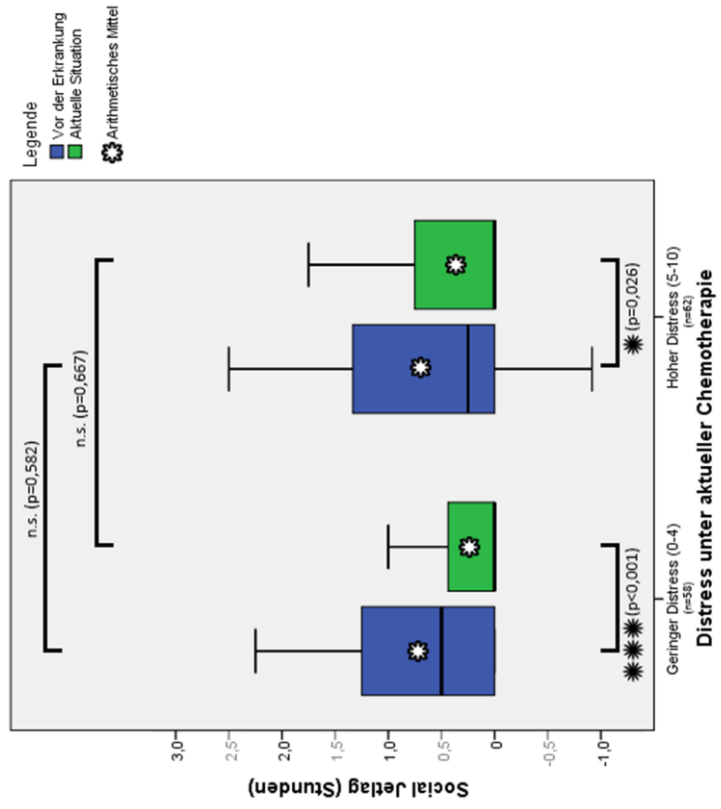


C

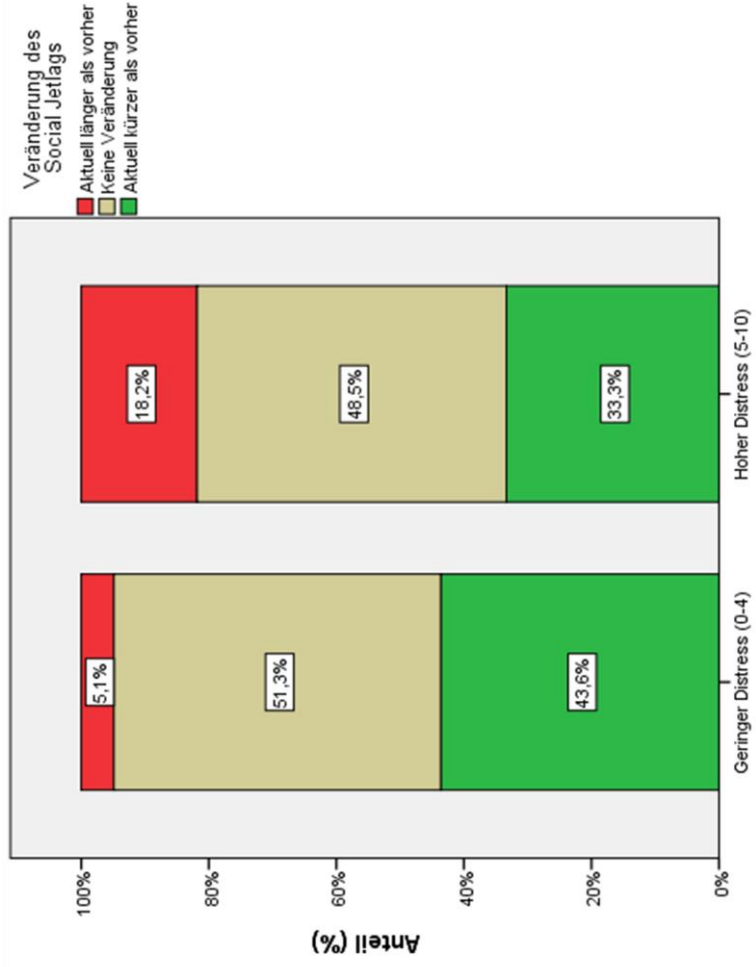


7.2) Aktuelle Chemotherapie

B

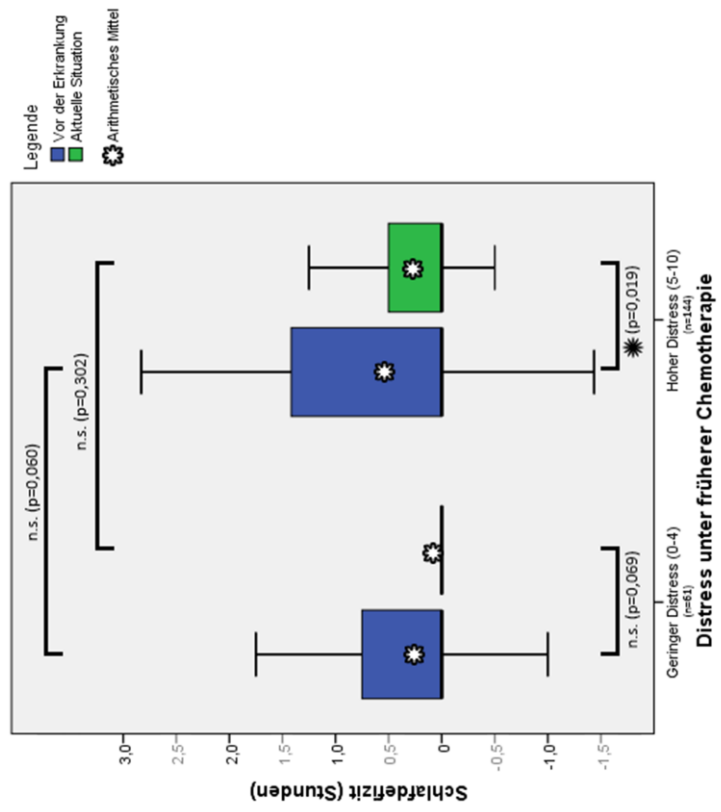


D

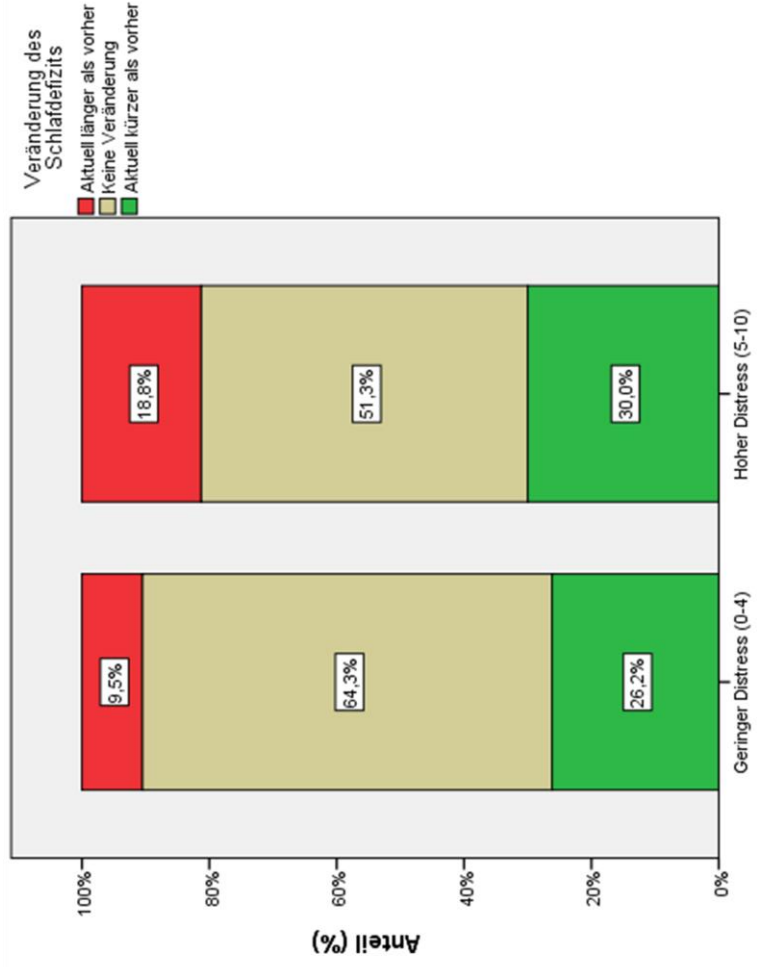


7.3) Frühere Chemotherapie

A

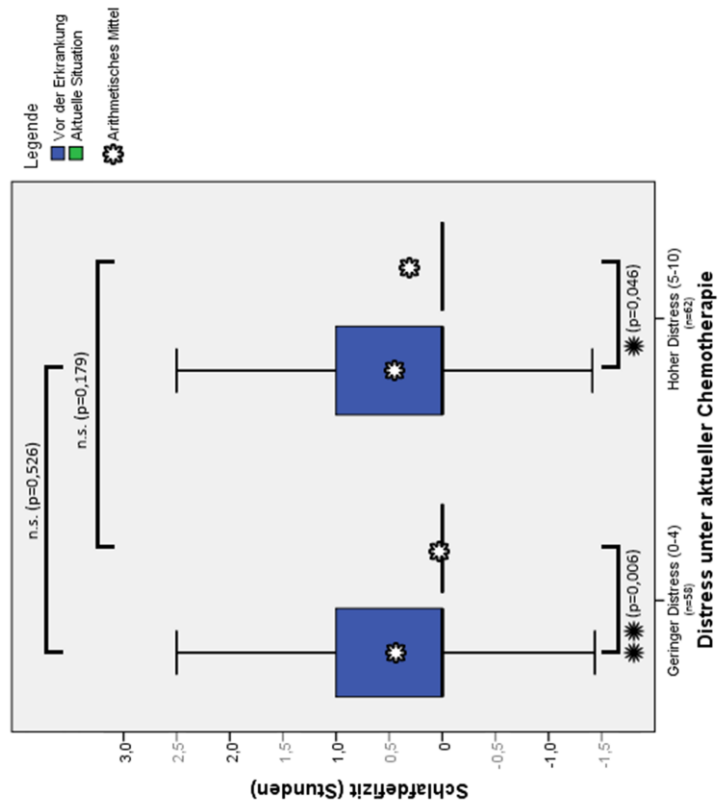


C



7.3) Aktuelle Chemotherapie

B



D

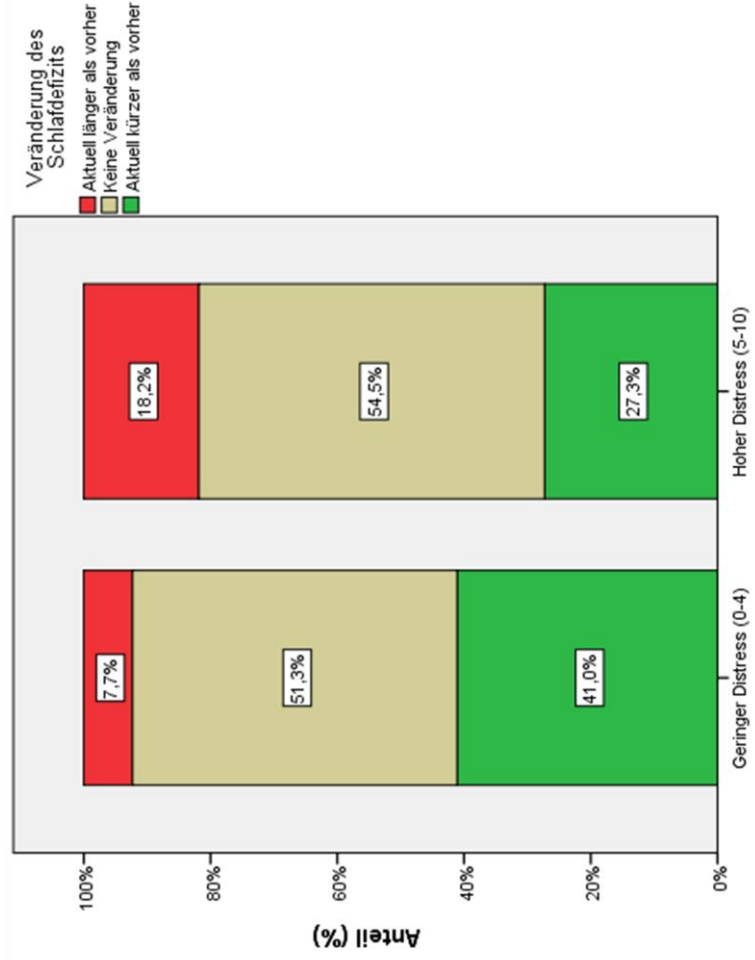


Tabelle 4.2: Gruppenvergleich und Häufigkeitsverteilung der abgeleiteten Chronobiologika nach Distress-Gruppen stratifiziert

Gruppenvergleich des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Distress bei einer früheren und aktuellen Chemotherapie. Die rechte Spalte stellt jeweils die Signifikanz des Unterschiedes der Chronobiologika zwischen den beiden Gruppen dar.

Signifikante Veränderungen ($p < 0,005$) werden grün hervorgehoben. Darunter dargestellt finden sich die Häufigkeitsverteilungen der Veränderungen in den Chronobiologika als prozentualer Anteil sowie absolute Anzahl bei einer früheren und aktuellen Chemotherapie. Der größte Anteil einer Gruppe wird grün hervorgehoben.

Mittelwerte	Distress frühere Chemotherapie (n=61)				Distress aktuelle Chemotherapie (n=62)				Unterschiede zwischen den Distress-Gruppen (p-Wert)
	Geringer Distress (0-4)		Hoher Distress (5-10)		Geringer Distress (0-4)		Hoher Distress (5-10)		
	Mittelwert	IOR	Mittelwert	IOR	Mittelwert	IOR	Mittelwert	IOR	
Chronotyp (MSF)	3.35	1.31	3.63	1.21	3.33	1.22	3.55	1.50	p=0,277
Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)									
Veränderung (Stunden)	-13	.31	-21	.49	-11	.11	-19	.63	
Signifikanz der Veränderung (p)	p=0,126		p=0,005		p=0,896		p=0,027		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	3.15	1.20	3.35	1.09	3.14	1.34	3.22	1.04	p=0,928
Social Jetlag	0.70	1.29	0.83	1.50	0.69	1.37	0.62	1.75	p=0,582
Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)									
Veränderung (Stunden)	-22	1.13	-24	1.06	-30	1.03	-38	1.75	
Signifikanz der Veränderung (p)	p=0,042		p=0,004		p<0,001		p=0,026		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	0.49	0.50	0.66	0.72	0.25	0.53	0.37	0.75	p=0,667
Schlafdefizit	0.26	1.71	0.56	1.31	0.46	1.31	0.47	1.42	p=0,526
Vor der Tumorerkrankung (Uhrzeit)									
Veränderung (Stunden)	-24	1.00	-25	1.48	-43	1.31	-34	.00	
Signifikanz der Veränderung (p)	p=0,069		p=0,019		p=0,006		p=0,046		
Aktuelle Situation (Uhrzeit)	0.13	0.00	0.27	0.00	0.03	0.06	0.28	0.00	p=0,179
Häufigkeitsverteilung									
Chronotyp (MSF)	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	
Aktuell später als vorher	13.0%	6	26.0%	26	23.8%	10	15.9%	7	
Keine Veränderung	56.5%	26	29.0%	29	52.4%	22	38.6%	17	
Aktuell früher als vorher	30.4%	14	45.0%	45	23.8%	10	45.5%	20	
Social Jetlag	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	
Aktuell später als vorher	11.9%	5	17.5%	14	5.1%	2	18.2%	6	
Keine Veränderung	59.5%	25	46.3%	37	51.3%	20	48.3%	16	
Aktuell früher als vorher	28.6%	12	36.3%	29	43.6%	17	33.3%	11	
Schlafdefizit	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	
Aktuell später als vorher	9.5%	4	18.8%	15	7.7%	3	18.2%	6	
Keine Veränderung	64.3%	27	51.2%	41	51.3%	20	54.5%	18	
Aktuell früher als vorher	26.2%	11	30.0%	24	41.0%	16	27.3%	9	

Tabelle 4.3: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen in den Distress-Gruppen (1)

Die Tabelle stellt die Veränderungen der Chronobiologika in Form von prozentualen Anteilen der jeweiligen Distressgruppen bei früherer und aktueller Chemotherapie dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Der größte Anteil einer Gruppe wird grün hervorgehoben.

	Frühere Chemotherapie						Aktuelle Chemotherapie										
	Geringer Distress (0-4)			Hoher Distress (5-10)			Geringer Distress (0-4)			Hoher Distress (5-10)							
	Anteil	Anzahl		Anteil	Anzahl		Anteil	Anzahl		Anteil	Anzahl						
Freie Tage																	
Zubettgehenzeit an freien Tagen	6.8%	4	Aktuell später als vorher	11.1%	15	9.3%	5	5.1%	3	74.6%	44	51.1%	69	57.4%	31	52.5%	31
	18.6%	11	Aktuell früher als vorher	37.8%	51	33.3%	18	42.4%	25								
Einschlafzeit an freien Tagen	12.5%	7	Aktuell länger als vorher	30.7%	39	20.0%	10	28.3%	15	75.0%	42	55.1%	70	62.0%	31	56.6%	30
	12.5%	7	Aktuell kürzer als vorher	14.2%	18	18.0%	9	15.1%	8								
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen	15.4%	8	Aktuell später als vorher	25.0%	32	16.3%	8	14.3%	8	59.6%	31	33.6%	43	46.9%	23	37.5%	21
	25.0%	13	Aktuell früher als vorher	41.4%	53	36.7%	18	48.2%	27								
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen	5.4%	3	Aktuell später als vorher	17.1%	22	13.7%	7	20.0%	11	73.2%	41	54.3%	70	60.8%	31	50.9%	28
	21.4%	12	Aktuell früher als vorher	28.7%	37	25.5%	13	29.1%	16								
Aufstehdauer an freien Tagen	16.7%	9	Aktuell länger als vorher	26.0%	34	14.0%	7	22.0%	13	75.9%	41	61.1%	80	66.0%	33	67.8%	40
	7.4%	4	Aktuell kürzer als vorher	13.0%	17	20.0%	10	10.2%	6								
Komplette Schlafdauer an freien Tagen	16.7%	9	Aktuell länger als vorher	28.5%	35	26.5%	13	32.7%	17	63.0%	34	34.1%	42	49.0%	24	44.2%	23
	20.4%	11	Aktuell kürzer als vorher	37.4%	46	24.5%	12	23.1%	12								

Tabelle 4.3: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen in den Distress-Gruppen (2)

Arbeitsstage	Frühere Chemotherapie						Aktuelle Chemotherapie																		
	Geringer Distress (0-4)		Hoher Distress (5-10)		Geringer Distress (0-4)		Hoher Distress (5-10)		Geringer Distress (0-4)		Hoher Distress (5-10)														
	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl													
Zubetgezeit an Arbeitstagen	10.5%	4	8.5%	7	16.1%	5	4.2%	1	65.8%	25	58.5%	48	54.2%	13	23.7%	9	32.9%	27	29.0%	9	41.7%	10			
Einschlafzeit an Arbeitstagen	5.4%	2	32.5%	26	19.4%	6	36.4%	8	81.1%	30	55.0%	44	67.7%	21	45.5%	10	13.5%	5	12.5%	10	18.2%	4			
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen	10.8%	4	24.7%	19	23.3%	7	21.7%	5	64.9%	24	39.0%	30	50.0%	15	30.4%	7	24.3%	9	36.4%	28	47.8%	11			
Aufwachzeitpunkt an Arbeitstagen	22.9%	8	15.7%	13	42.9%	12	18.2%	4	62.9%	22	62.7%	52	46.4%	13	59.1%	13	14.3%	5	21.7%	18	10.7%	3	22.7%	5	
Aufstehdauer an Arbeitstagen	22.9%	8	20.7%	17	17.2%	5	27.3%	6	77.1%	27	69.5%	57	69.0%	20	59.1%	13	0.0%	0	9.8%	8	13.8%	4	13.6%	3	
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen	32.4%	11	37.2%	29	46.4%	13	47.6%	10	58.8%	20	32.1%	25	42.9%	12	28.6%	6	8.8%	3	30.8%	24	10.7%	3	23.8%	5	

4.3.3 Prädiktive Faktoren für einen hohen Distress unter Chemotherapie

Die nachfolgenden Daten sind Tabelle 4.4 und 4.5 zu entnehmen.

Chronobiologika: Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Chronobiologika vor der Malignomerkrankung – einschließlich des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits – und dem Distress unter einer früheren oder aktuellen Chemotherapie aufgezeigt werden. Einzig die Einschlaf latenz an freien Tagen vor der Erkrankung korrelierte negativ (-0,165) mit dem Distress unter einer früheren Chemotherapie ($p=0,024$), nicht aber einer aktuellen Chemotherapie.

Biologika: Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Distress unter einer früheren oder aktuellen Chemotherapie sowie dem Alter, Berufstätigkeit, Familienstand, BMI, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Koffeinkonsum oder der sportlichen Aktivität der Teilnehmer aufgezeigt werden. Einzig im Falle des Geschlechts gab es einen signifikanten Unterschied im Distress zwischen Frauen und Männern, wobei die weiblichen Patienten einen höheren mittleren Distress angegeben haben als die männlichen Patienten, sowohl unter einer früheren Chemotherapie (weiblich 6,3 > männlich 5,1) als auch einer aktuellen Chemotherapie (weiblich 5,0 > männlich 3,3).

Tabelle 4.4: Korrelationen zwischen den Chronobiologika vor der Erkrankung und dem Distress unter Chemotherapie

Dargestellt wird die Signifikanz der Korrelationen zwischen den Chronobiologika vor der Erkrankung mit dem Distress unter einer früheren (links) sowie aktuellen (rechts) Chemotherapie. Ausschließlich signifikante Korrelationen werden genannt und grün hervorgehoben.

Korrelationen (Spearman-Rho)		Korrelation zum Distress unter einer früheren Chemotherapie (p-Wert)	Korrelation zum Distress unter einer aktuellen Chemotherapie (p-Wert)
Freie Tage			
Zubettgehzeit	vor der Tumorerkrankung	p=0,587	p=0,924
Einschlafzeit	vor der Tumorerkrankung	p=0,024 (-,165)	p=0,782
Einschlafzeitpunkt	vor der Tumorerkrankung	p=0,672	p=0,759
Aufwachzeitpunkt	vor der Tumorerkrankung	p=0,631	p=0,581
Aufstehdauer	vor der Tumorerkrankung	p=0,144	p=0,180
Komplette Schlafdauer	vor der Tumorerkrankung	p=0,938	p=0,281
Arbeitstage			
Zubettgehzeit	vor der Tumorerkrankung	p=0,435	p=0,267
Einschlafzeit	vor der Tumorerkrankung	p=0,158	p=0,897
Einschlafzeitpunkt	vor der Tumorerkrankung	p=0,902	p=0,447
Aufwachzeitpunkt	vor der Tumorerkrankung	p=0,911	p=0,761
Aufstehdauer	vor der Tumorerkrankung	p=0,409	p=0,390
Komplette Schlafdauer	vor der Tumorerkrankung	p=0,770	p=0,450
Abgeleitete Parameter			
Chronotyp (MSF)	vor der Tumorerkrankung	p=0,518	p=0,335
Social Jetlag	vor der Tumorerkrankung	p=0,381	p=0,226
Schlafdefizit	Vor der Tumorerkrankung	p=0,675	p=0,669

Tabelle 4.5: Distressneigung in Abhängigkeit von den Biologika der Studiengruppe

Dargestellt wird der mittlere Distress unter früherer (links) und aktueller (rechts) Chemotherapie in Abhängigkeit von den Biologika der Studienpopulation. Die Untergruppen der Biologika werden untereinander dargestellt, die Signifikanz im Unterschied zwischen den Untergruppen jeweils darunter. Die rechte Spalte dient der Darstellung der Anzahl an Teilnehmern, die die jeweilige Untergruppe bilden.

		Distress frühere Chemotherapie	Distress aktuelle Chemotherapie	Anzahl
		Mittelwert	Mittelwert	
Alter	< 51 J.	6.4	4.7	104
	51 - 60 J.	6.4	5.3	95
	> 60 J.	5.4	4.3	178
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,054	p=0,334	
Geschlecht	männlich	5.1	3.3	91
	weiblich	6.3	5.0	284
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,010	p=0,014	
Berufstätigkeit	Kein Arbeitsverhältnis	6.2	5.4	115
	Arbeitsverhältnis begonnen	6.3	4.7	9
	Arbeitsverhältnis beibehalten	5.8	3.5	149
	Arbeitsverhältnis aufgegeben	6.0	4.6	98
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,839	p=0,118	
Familienstand	Allein lebend	5.3	4.4	81
	Allein erziehend	6.3	3.8	17
	Partnerschaft ohne Kinder	5.8	4.2	134
	Partnerschaft mit Kinder	6.4	5.5	141
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,229	p=0,184	
BMI	Untergewicht	4.4	4.0	9
	Normalgewicht	6.1	4.4	182
	Übergewicht	6.2	4.7	107
	Adipositas	5.8	5.3	74
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,540	p=0,607	
Rauchverhalten	Nie geraucht	6.4	4.8	192
	Aktueller Raucher	5.3	5.0	48
	Früherer Raucher	5.7	4.3	129
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,230	p=0,655	
Alkoholkonsum	Einmal die Woche oder weniger	6.0	4.6	272
	Mehrmals die Woche	6.2	4.8	83
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,600	p=0,802	
Koffeinkonsum	Koffeinabstinenter (kein Koffeinkonsum)	5.4	4.5	32
	Gemäßigt (mehrmals wöchentlich)	6.2	4.3	69
	Stark (mehrmals täglich)	6.0	4.8	264
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,594	p=0,760	
Sportliche Aktivität	Kein Sport	5.4	4.7	115
	<3x die Woche	6.0	4.6	142
	>3x die Woche	6.6	4.9	103
Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (p-Wert)		p=0,066	p=0,916	

4.4 Biologika

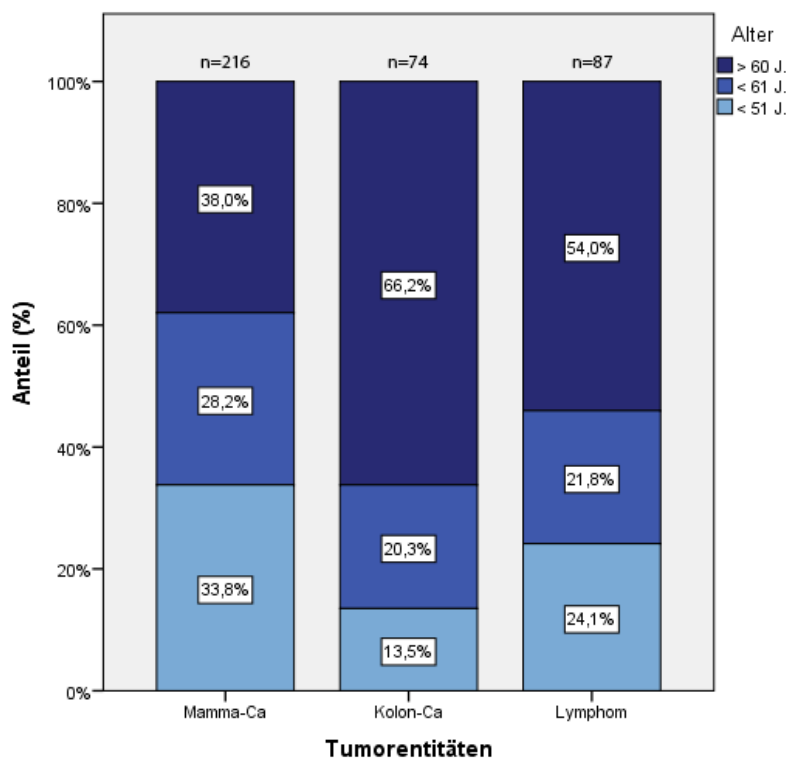
4.4.1 Studienpopulation

Die nachfolgenden Daten sind Tabelle 1 sowie den Abbildungen 1 zu entnehmen.

Alter: Insgesamt waren 178 Patienten 61 Jahre alt oder älter (82 Mamma-Ca, 49 Kolon-Ca, 47 Lymphom), 95 Patienten zwischen 60 und 51 Jahren alt (61 Mamma-Ca, 15 Kolon-Ca, 19 Lymphom) und 104 Patienten 50 Jahre alt oder jünger (73 Mamma-Ca, 10 Kolon-Ca, 21 Lymphom). Während in der Mamma-Ca Gruppe nur 38% der Patienten über 60 Jahre alt waren, waren 66,2% der Kolon-Ca Patienten und 54% der Lymphom-Patienten über 60 Jahre alt. Somit hatte die Mamma-Ca Gruppe mit Abstand am wenigsten Patienten im Alter über 60.

Abbildung 1.3

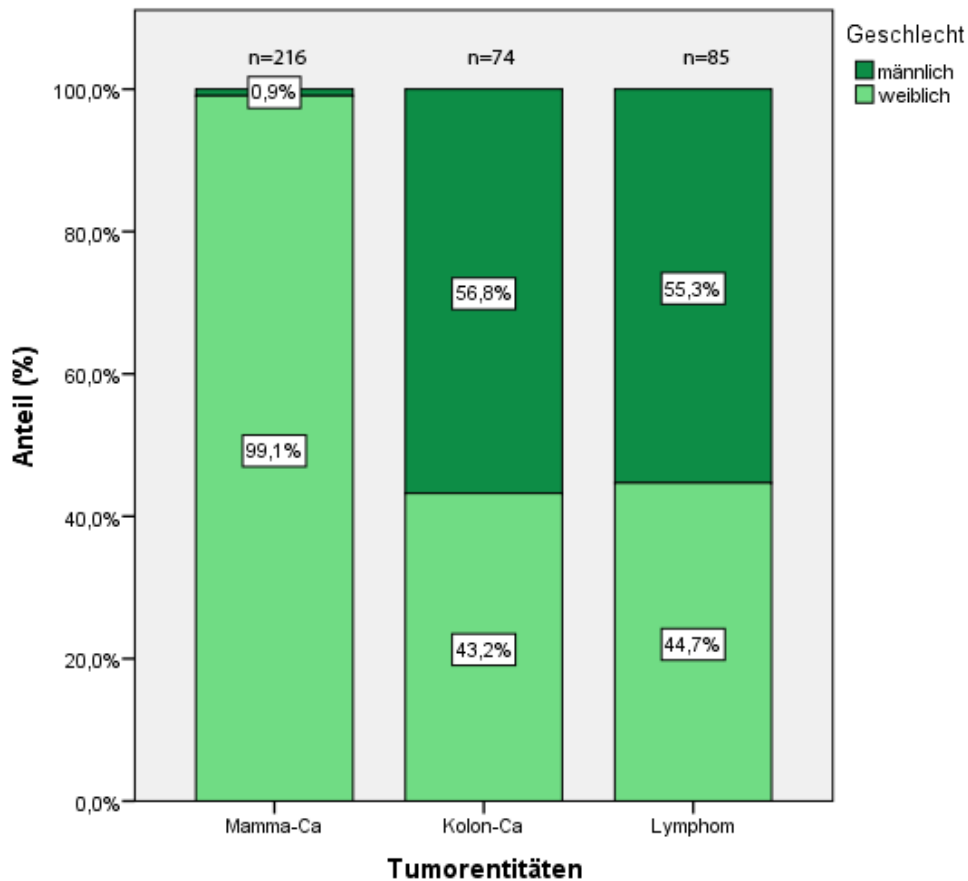
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Alter bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Geschlecht: Im Rahmen dieser Studie wurden 91 Männer und 284 Frauen eingeschlossen. Die Mamma-Karzinom Gruppe umfasste 214 Frauen (99,07%) und 2 Männer (0,93%), die Kolon-Karzinom Gruppe 42 Männer (56,76%) und 32 Frauen (43,24%) und die Lymphom-Gruppe 47 Männer (55,29%) und 38 Frauen (44,71%).

Abbildung 1.4

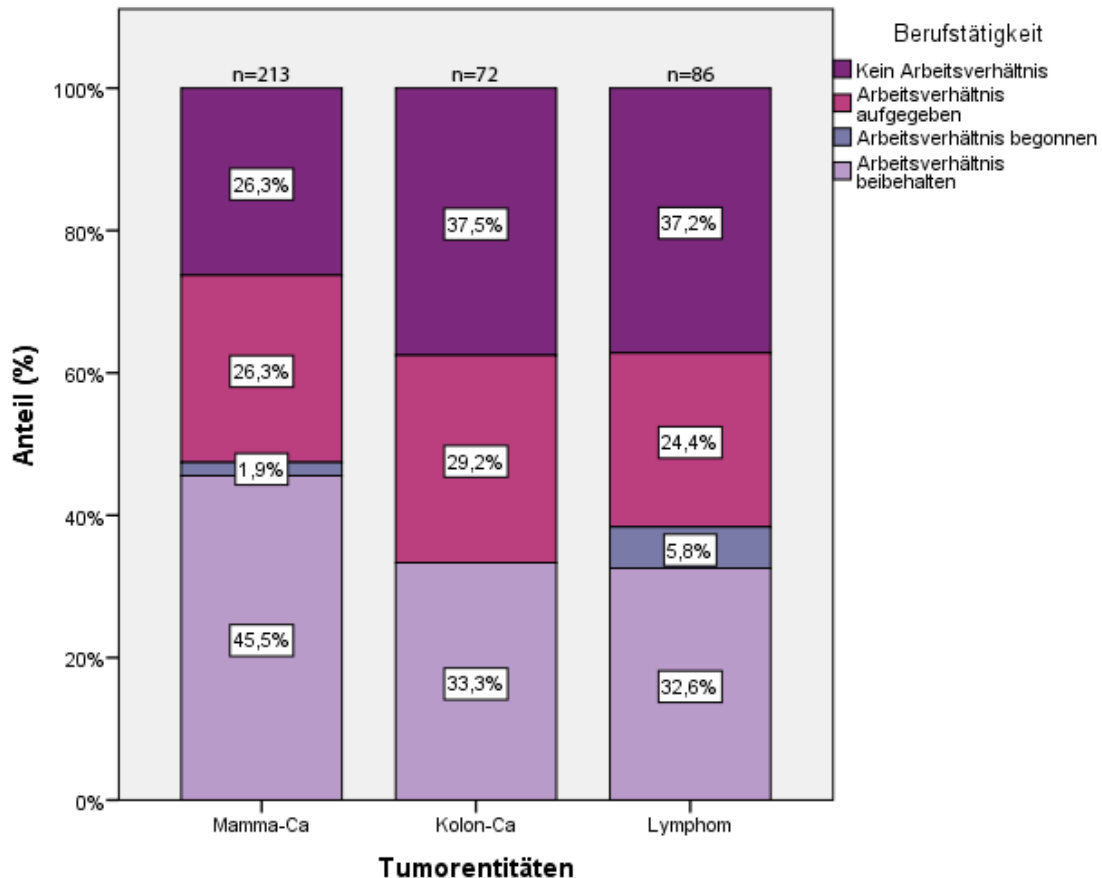
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Geschlecht bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Berufstätigkeit: 115 Patienten gingen weder vor der Tumorerkrankung noch in der aktuellen Situation einer regelmäßigen Arbeit nach (= Kein Arbeitsverhältnis, 56 Mamma-Ca, 27 Kolon-Ca, 32 Lymphom), 9 Patienten begannen ein neues Arbeitsverhältnis (4 Mamma-Ca, 0 Kolon-Ca, 5 Lymphom), 149 Patienten haben ihr Arbeitsverhältnis beibehalten (97 Mamma-Ca, 24 Kolon-Ca, 28 Lymphom) und 98 Patienten ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben (56 Mamma-Ca, 21 Kolon-Ca, 21 Lymphom).

Abbildung 1.5

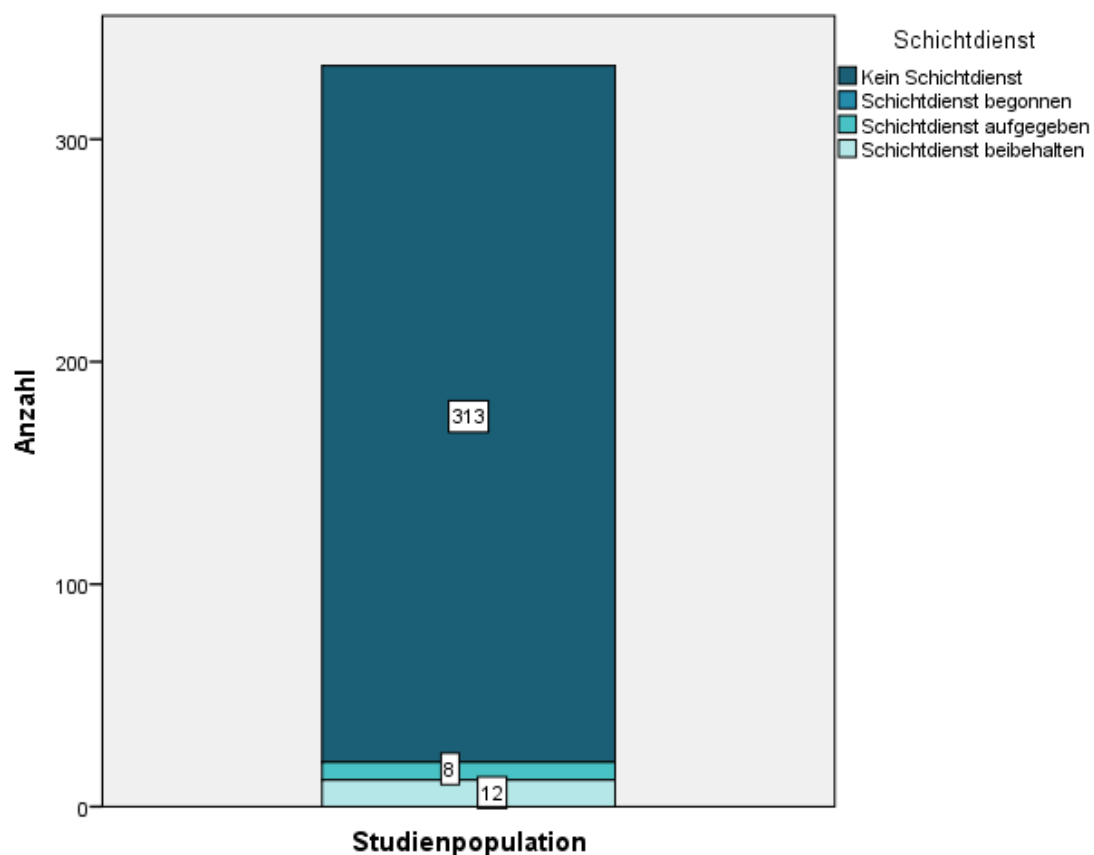
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Berufstätigkeit bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Schichtdienst: 313 Patienten arbeiteten weder vor der Tumorerkrankung noch in der aktuellen Situation im Schichtdienst (179 Mamma-Ca, 60 Kolon-Ca, 74 Lymphom). 8 Patienten haben ihren zuvor ausgeübten Schichtdienst aufgegeben (7 Mamma-Ca, 2 Kolon-Ca, 3 Lymphom) und 12 Patienten beibehalten (7 Mamma-Ca, 2 Kolon-Ca, 3 Lymphom). Kein Patient hat mit neuer Schichtarbeit begonnen. Somit standen 313 Patienten ohne Schichtdienst 20 Patienten mit Schichtdienst gegenüber. Aus diesem Grund war eine statistisch aussagekräftige Auswertung der Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und den Malignomen sowie Chronobiologika nicht möglich.

Abbildung 1.6

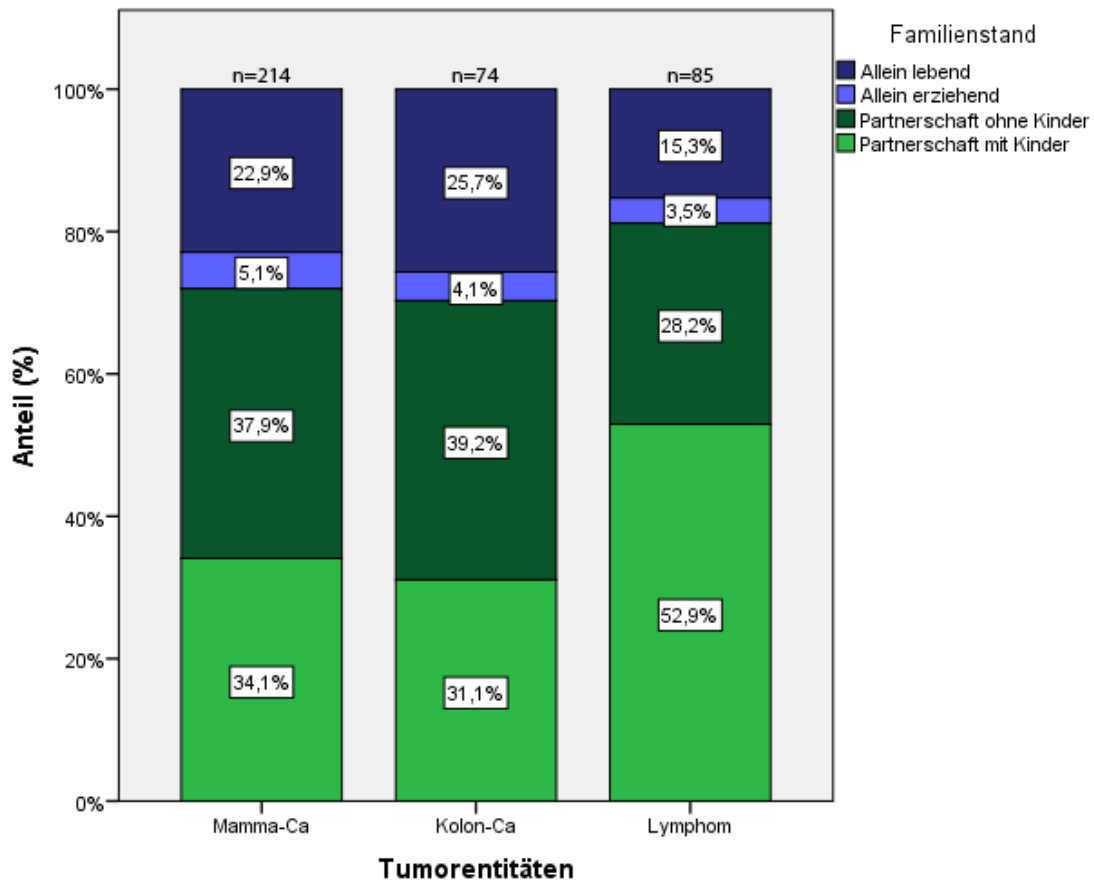
Veränderung des Schichtdienstes in absoluter Anzahl an Teilnehmern. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm



Familienstand: 81 Patienten waren alleinlebend (49 Mamma-Ca, 19 Kolon-Ca, 13 Lymphom), 17 alleinerziehend (11 Mamma-Ca, 3 Kolon-Ca, 3 Lymphom), 134 in einer Partnerschaft ohne Kinder (81 Mamma-Ca, 29 Kolon-Ca, 24 Lymphom) und 141 in einer Partnerschaft mit Kindern lebend (73 Mamma-Ca, 23 Kolon-Ca, 45 Lymphom).

Abbildung 1.7

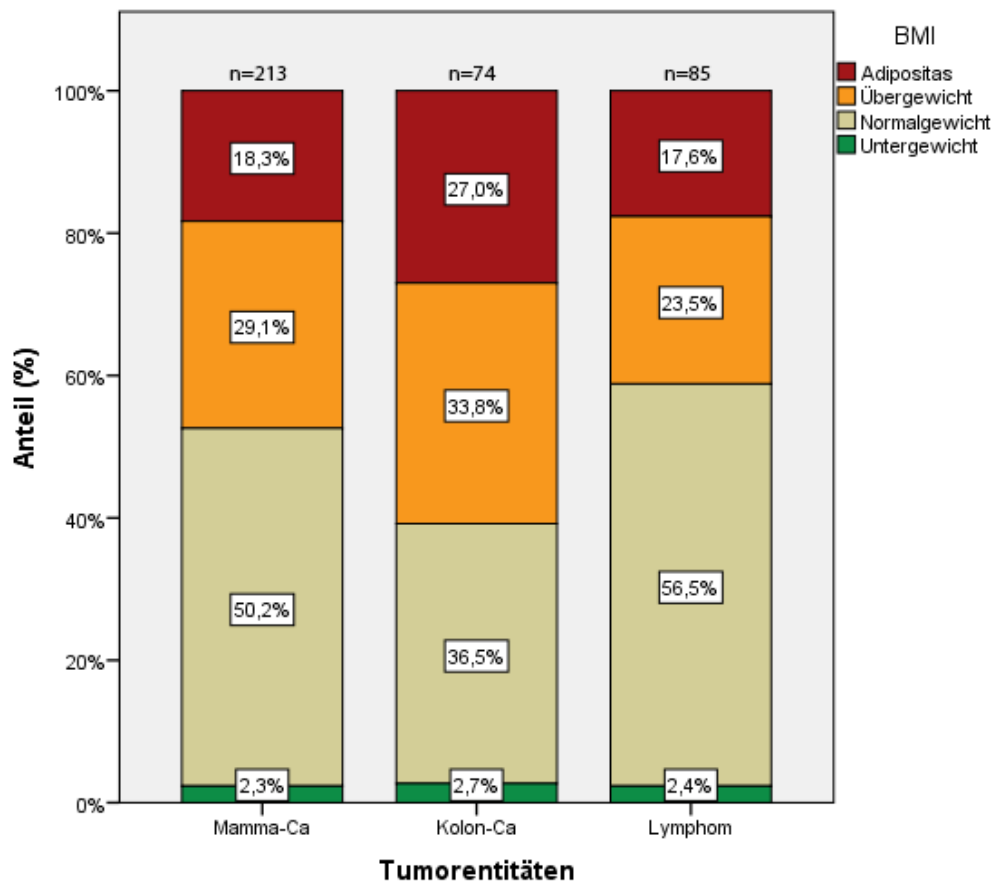
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Familienstand bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



BMI: 9 Teilnehmer waren untergewichtig (5 Mamma-Ca, 2 Kolon-Ca, 2 Lymphom), 182 normalgewichtig (107 Mamma-Ca, 27 Kolon-Ca, 48 Lymphom), 107 übergewichtig (62 Mamma-Ca, 25 Kolon-Ca, 20 Lymphom) und 74 adipös (39 Mamma-Ca, 20 Kolon-Ca, 15 Lymphom).

Abbildung 1.8

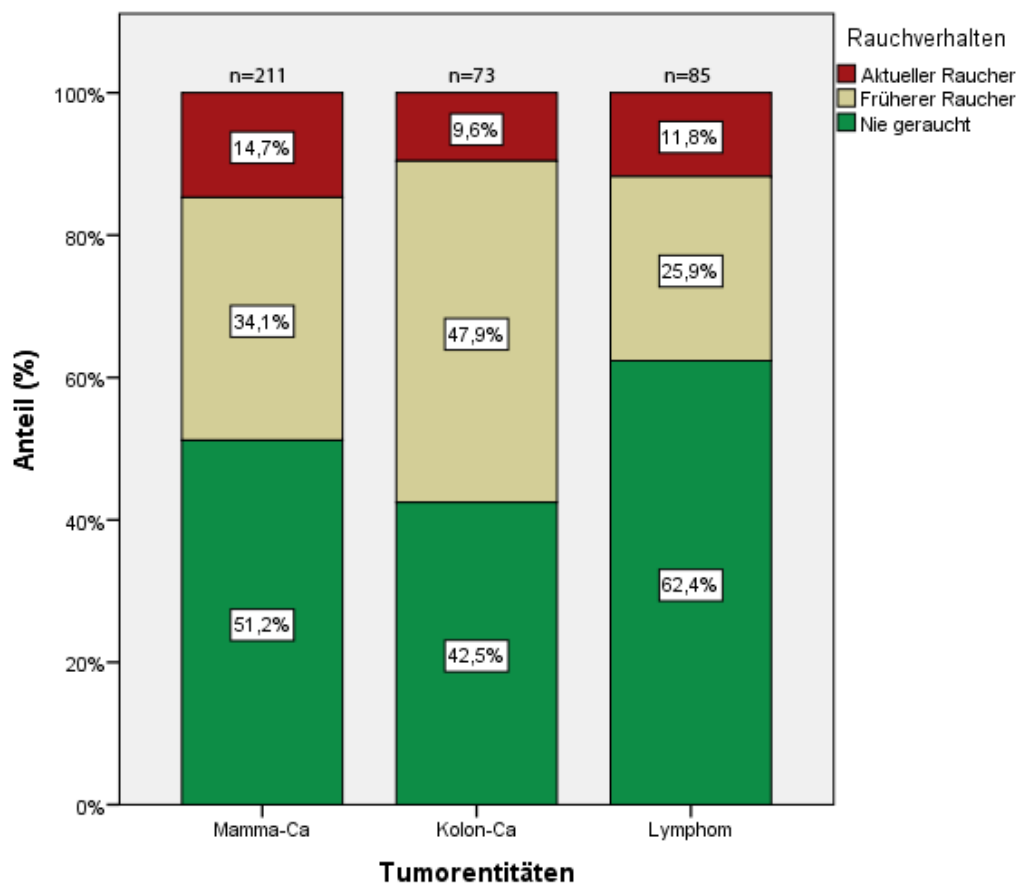
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach BMI bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Rauchverhalten: 192 Teilnehmer hatten in ihrem Leben nie geraucht (108 Mamma-Ca, 31 Kolon-Ca, 53 Lymphom), 129 waren frühere Raucher (72 Mamma-Ca, 35 Kolon-Ca, 22 Lymphom) und 48 aktuelle Raucher (31 Mamma-Ca, 7 Kolon-Ca, 10 Lymphom).

Abbildung 1.9

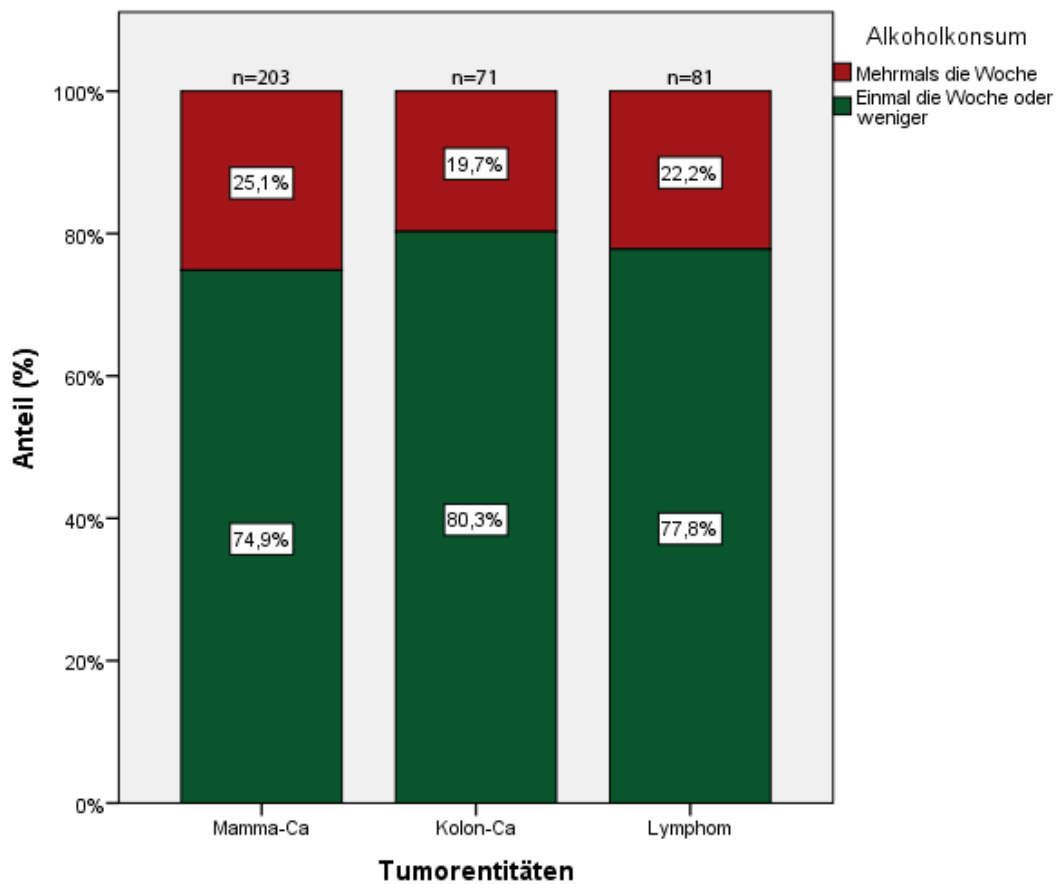
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Rauchverhalten bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Alkoholkonsum: 272 Teilnehmer konsumierten nicht mehr als einmal die Woche Alkohol (152 Mamma-Ca, 57 Kolon-Ca, 63 Lymphom), während 83 Teilnehmer mehrmals die Woche Alkohol zu sich nahmen (51 Mamma-Ca, 14 Kolon-Ca, 18 Lymphom).

Abbildung 1.10

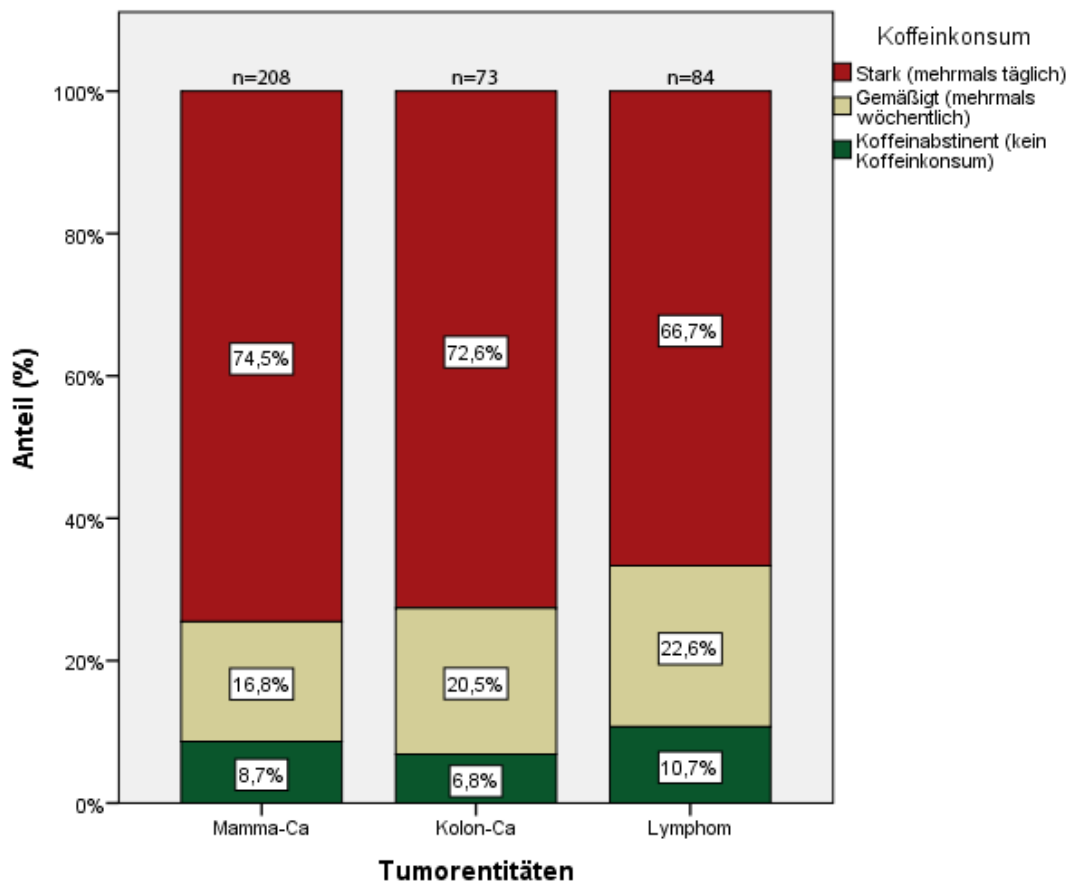
Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Alkoholkonsum bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Koffeinkonsum: 264 Teilnehmer zählten zur Gruppe der starken Konsumenten (155 Mamma-Ca, 53 Kolon-Ca, 56 Lymphom), 69 zur gemäßigten Konsumgruppe (35 Mamma-Ca, 15 Kolon-Ca, 19 Lymphom) und 32 Teilnehmer zu den Koffeinabstinenten (18 Mamma-Ca, 5 Kolon-Ca, 9 Lymphom).

Abbildung 1.11

Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach Koffeinkonsum bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.



Sportliche Aktivität: 115 Teilnehmer betreiben keinerlei Sport (53 Mamma-Ca, 40 Kolon-Ca, 20 Lymphom), 142 Teilnehmer 3-mal oder weniger die Woche (100 Mamma-Ca, 20 Kolon-Ca, 22 Lymphom) und 103 mehr als 3-mal die Woche (55 Mamma-Ca, 11 Kolon-Ca, 37 Lymphom).

Abbildung 1.12

Prozentuale Zusammensetzung der Teilnehmer nach sportlicher Aktivität bei den drei Malignomgruppen. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die einzelnen Malignomgruppen durch eine eigene Säule dargestellt sind.

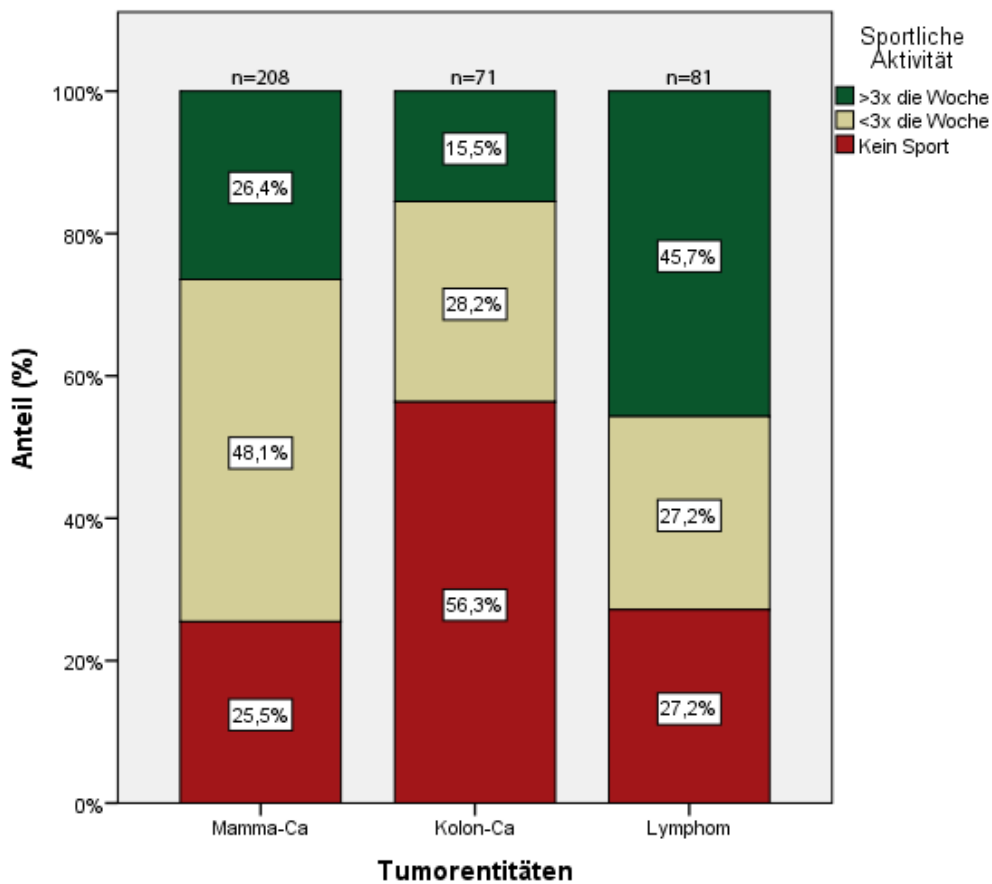


Tabelle 1: Studienpopulation und ihre Biologika (1)

Die Tabelle stellt die Biologika / Charakteristika der Studienpopulation in ihrer Gesamtheit und nach Malignomgruppe stratifiziert dar. Angabe des prozentualen Anteils sowie der absoluten Anzahl an Teilnehmern der jeweiligen Gruppe.

	Gesamtpopulation		Malignomgruppen						
	Alle		Mamma-Ca		Kolon-Ca		Lymphom		
	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	
Malignomkrankungen	100%	378							
Chemotherapie erhalten	Nein								
	Ja								
Biologika									
Alter	< 51 J.	104	27.6%	73	13.5%	10	24.1%	21	24.1%
	51 -60 J.	95	25.2%	61	28.2%	15	21.8%	19	21.8%
	> 60 J.	178	47.2%	82	38.0%	49	66.2%	47	54.0%
Geschlecht	männlich	91	24.3%	2	0.9%	42	56.8%	47	55.3%
	weiblich	284	75.7%	214	99.1%	32	43.2%	38	44.7%
Berufstätigkeit	Kein Arbeitsverhältnis	115	31.0%	56	26.3%	27	37.5%	32	37.2%
	Arbeitsverhältnis aufgegeben	98	26.4%	56	26.3%	21	29.2%	21	24.4%
	Arbeitsverhältnis begonnen	9	2.4%	4	1.9%	0	0.0%	5	5.8%
	Arbeitsverhältnis beibehalten	149	40.2%	97	45.5%	24	33.3%	28	32.6%
Schichtarbeit	Kein Schichtdienst	313	94.0%	179	92.7%	60	95.2%	74	96.1%
	Schichtdienst aufgegeben	8	2.4%	7	3.6%	1	1.6%	0	0.0%
	Schichtdienst begonnen	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Schichtdienst beibehalten	12	3.6%	7	3.6%	2	3.2%	3	3.9%
Familienstand	Allein lebend	81	21.7%	49	22.9%	19	25.7%	13	15.3%
	Allein erziehend	17	4.6%	11	5.1%	3	4.1%	3	3.5%
	Partnerschaft ohne Kinder	134	35.9%	81	37.9%	29	39.2%	24	28.2%
	Partnerschaft mit Kinder	141	37.8%	73	34.1%	23	31.1%	45	52.9%

Tabelle 1: Studienpopulation und ihre Biologika (2)

	Gesamtpopulation				Malignomgruppen							
	Alle		Anzahl		Mamma-Ca		Kolon-Ca		Lymphom			
	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl	Anteil (Spalte)	Anzahl		
Malignomkrankungen	100%	378			57.4%	217	19.6%	74	23.0%	87		
Chemotherapie erhalten			Nein		32.3%	70	9.5%	7	24.1%	21		
			Ja		67.7%	147	90.5%	67	75.9%	66		
Biologika												
BMI	2.4%	9	Untergewicht	2.3%	5	2.7%	2	2.4%	2	2		
	48.9%	182	Normalgewicht	50.2%	107	36.5%	27	56.5%	27	48		
	28.8%	107	Übergewicht	29.1%	62	33.8%	25	23.5%	25	20		
	19.9%	74	Adipositas	18.3%	39	27.0%	20	17.6%	20	15		
Rauchverhalten	52.0%	192	Nie geraucht	51.2%	108	42.5%	31	62.4%	31	53		
	13.0%	48	Aktueller Raucher	14.7%	31	9.6%	7	11.8%	7	10		
	35.0%	129	Früherer Raucher	34.1%	72	47.9%	35	25.9%	35	22		
Alkoholkonsum	76.6%	272	Einmal die Woche oder weniger	74.9%	152	80.3%	57	77.8%	57	63		
	23.4%	83	Mehrmals die Woche	25.1%	51	19.7%	14	22.2%	14	18		
Koffeinkonsum	8.8%	32	Koffeinabstinent (kein Koffeinkonsum)	8.7%	18	6.8%	5	10.7%	5	9		
	18.9%	69	Gemäßigt (mehrmals wöchentlich)	16.8%	35	20.5%	15	22.6%	15	19		
	72.3%	264	Stark (mehrmals täglich)	74.5%	155	72.6%	53	66.7%	53	56		
Sportliche Aktivität	31.9%	115	Kein Sport	25.5%	53	56.3%	40	27.2%	40	22		
	39.4%	142	<3x die Woche	48.1%	100	28.2%	20	27.2%	20	22		
	28.6%	103	>3x die Woche	26.4%	55	15.5%	11	45.7%	11	37		

4.4.2 Berufstätigkeit und ihre Beziehungen

Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 5.1, 5.2 und 5.3 zu entnehmen.

Beziehung zwischen Berufstätigkeit und den Chronobiologika Es konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der Berufstätigkeit der Teilnehmer und dem Chronotyp, Social Jetlag sowie Schlafdefizit aufgezeigt werden. So wiesen die Patienten mit Arbeitsverhältnis einen späteren Chronotyp sowie deutlich größeren Social Jetlag und Schlafdefizit auf als diejenigen ohne Arbeitsverhältnis. Im Hinblick auf die Veränderungen konnte festgestellt werden, dass sich die Chronobiologika nur in den Gruppen mit beibehaltenem sowie aufgegebenem Arbeitsverhältnis signifikant veränderten. Dabei verfrühten sich Chronotyp und Schlafdefizit zwar auch bei beibehaltenem Arbeitsverhältnis, doch fielen diese Veränderungen bei den Patienten, die ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben haben, deutlich ausgeprägter aus. Auch ging eine Verminderung im Social Jetlag ausschließlich mit einer Aufgabe des Arbeitsverhältnisses einher.

Beziehung zwischen Chemotherapie und der Berufstätigkeit: Die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, neigten eher zur Aufgabe ihres Arbeitsverhältnisses als die Patienten ohne Chemotherapie. So gaben 28,6% der Patienten mit Chemotherapie ihr Arbeitsverhältnis auf, während 38,8% es behielten und 30,4% kein Arbeitsverhältnis hatten. In der Gruppe ohne Chemotherapie hingegen gaben 20% ihr Arbeitsverhältnis auf, während 44,2% es behielten und 32,6% kein Arbeitsverhältnis hatten.

Beziehung zwischen Alter und der Berufstätigkeit: Bei Kategorisierung der Patienten war festzustellen, dass die Mehrheit der <51-Jährigen mit 60,2% und der <61-Jährigen mit 54,3% ihr Arbeitsverhältnis behalten haben, wogegen die Mehrheit der >60-Jährigen mit 54,6% weder vorher noch aktuell ein Arbeitsverhältnis hatte. 31,1% der <51-Jährigen haben ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben, gefolgt von den <61-Jährigen mit 29,8% und den >60-Jährigen mit 21,8%. Somit war der Großteil der Patienten, die jünger als 61 Jahre waren,

arbeitstätig, wogegen der Großteil der über 60-Jährigen kein Arbeitsverhältnis hatte.

Beziehung zwischen dem Geschlecht und der Berufstätigkeit: Unter den weiblichen Patientinnen hatte die Mehrheit mit 42,3% ihr Arbeitsverhältnis beibehalten, wogegen nur 26% ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben haben und 29,9% kein Arbeitsverhältnis hatten. Unter den männlichen Patienten hatten gleichsam 34,1% ihr Arbeitsverhältnis beibehalten und keines gehabt. 27,3% hatten ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben. Somit behielt im Vergleich zu den männlichen Patienten ein größerer Teil der Frauen ihr Arbeitsverhältnis.

Beziehung zwischen dem Familienstand und der Berufstätigkeit: Mit 58,8% hat v.a. die Mehrheit der Alleinerziehenden ihr Arbeitsverhältnis behalten, wenn gleich auch die Mehrheiten der Partnerschaften mit Kindern (46%) und der Partnerschaften ohne Kinder (40,8%) ihr Arbeitsverhältnis behalten hat. Dagegen hat eine Mehrheit von 43,2% der Alleinlebenden kein Arbeitsverhältnis gehabt. Somit war die Mehrheit der Patienten mit Kindern und einer Partnerschaft berufstätig, wogegen die Mehrheit der Alleinlebenden kein Arbeitsverhältnis pflegte.

Tabelle 5.1: Unterschiede in den Chronobiologika zwischen den Berufsgruppen

Darstellung des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits vor der Erkrankung und in der aktuellen Situation in den Untergruppen der Berufstätigkeit. Der jeweils späteste / größte Wert ist unterstrichen. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Untergruppen wird jeweils unterhalb dargestellt. Signifikante Unterschiede sind grün hervorgehoben.

Berufstätigkeit	Chronotyp vor der Erkrankung	Chronotyp aktuelle Situation	Social Jetlag vor der Erkrankung	Social Jetlag aktuelle Situation	Schlafdefizit vor der Erkrankung	Schlafdefizit aktuelle Situation
Kein Arbeitsverhältnis (n=115)	3,20 Uhr	3,15 Uhr	0,05 Std.	0,08 Std.	0,05 Std.	0,01 Std.
Arbeitsverhältnis aufgegeben (n=98)	3,50 Uhr	3,08 Uhr	0,75 Std.	0,14 Std.	<u>0,68 Std.</u>	0,01 Std.
Arbeitsverhältnis begonnen (n=149)	3,93 Uhr	3,82 Uhr	0,81 Std.	0,93 Std.	0,39 Std.	<u>0,96 Std.</u>
Arbeitsverhältnis beibehalten (n=9)	3,63 Uhr	3,44 Uhr	1,00 Std.	0,95 Std.	<u>0,69 Std.</u>	<u>0,52 Std.</u>
Unterschied zw. den Gruppen (p-Wert)	p=0,004	p=0,038	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabelle 5.2: Veränderungen der Chronobiologika in den Berufsgruppen

Dargestellt sind die Veränderungen im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit in den Berufsgruppen. Die Signifikanz der Veränderungen ist unterhalb der jeweiligen Zahl angegeben. Signifikante Veränderungen werden grün hervorgehoben.

Berufstätigkeit	Veränderung Chronotyp	Veränderung Social Jetlag	Veränderung Schlafdefizit
Kein Arbeitsverhältnis (n=115)	+0,04 Std. (p=0,966)	-0,01 (p=0,461)	+0,01 (p=0,461)
Arbeitsverhältnis aufgegeben (n=98)	-0,31 (p=0,004)	-0,84 (p<0,001)	-0,65 (p=0,001)
Arbeitsverhältnis begonnen (n=149)	+0,18 (p=0,718)	+0,09 (p=0,593)	-0,23 (p=0,180)
Arbeitsverhältnis beibehalten (n=9)	-0,17 (p=0,022)	-0,06 (p=0,486)	-0,20 (p=0,025)

Tabelle 5.3: Berufstätigkeit in Abhängigkeit zu anderen Biologika

Darstellung des prozentualen Anteils und der absoluten Anzahl an Berufstätigkeit an den einzelnen Biologikagruppen

	Kein Arbeitsverhältnis		Neues Arbeitsverhältnis begonnen		Arbeitsverhältnis beibehalten		Arbeitsverhältnis aufgegeben	
	Anteil (Zeile)	Anzahl	Anteil (Zeile)	Anzahl	Anteil (Zeile)	Anzahl	Anteil (Zeile)	Anzahl
			Berufstätigkeit					
Alter	< 51 J.	6	2.9%	3	60.2%	62	31.1%	32
	51 - 60 J.	14	1.1%	1	54.3%	51	29.8%	28
	> 60 J.	95	2.9%	5	20.7%	36	21.8%	38
Geschlecht	männlich	30	34.1%	4	34.1%	30	27.3%	24
	weiblich	84	29.9%	5	42.3%	119	26.0%	73
Familienstand	Allein lebend	35	43.2%	1	1.2%	22	28.4%	23
	Allein erziehend	4	23.5%	1	5.9%	10	11.8%	2
	Partnerschaft ohne Kinder	44	33.8%	3	2.3%	53	23.1%	30
	Partnerschaft mit Kinder	29	20.9%	4	2.9%	64	30.2%	42
Chemotherapie erhalten?	Nein	31	32.6%	3	3.2%	42	20.0%	19
	Ja	84	30.4%	6	2.2%	107	28.6%	79
Distress frühere Chemotherapie	Geringer Distress (0-4)	14	23.0%	1	1.6%	30	26.2%	16
	Hoher Distress (5-10)	39	27.3%	3	2.1%	59	29.4%	42
Distress aktuelle Chemotherapie	Geringer Distress (0-4)	17	29.3%	1	1.7%	19	36.2%	21
	Hoher Distress (5-10)	25	42.4%	2	3.4%	8	40.7%	24

4.4.3 Biologika und ihre Beziehungen zu den Chronobiologika

Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 6.1 und 6.2 zu entnehmen.

Alter: Die Altersgruppen unterschieden sich im Chronotyp nur vor der Erkrankung signifikant, während dies beim Social Jetlag und Schlafdefizit sowohl vor der Erkrankung wie auch in der aktuellen Situation der Fall war. Dabei zeigten die unter 51-Jährigen den spätesten Chronotyp, während die über 60-Jährigen den frühesten Chronotyp hatten. Im Falle des Social Jetlags und Schlafdefizits konnte festgestellt werden, dass beide Parameter mit zunehmendem Alter geringer wurden. Im Vergleich zur Situation vor der Erkrankung verfrühte sich der Chronotyp nur in der Gruppe der unter 51-Jährigen statistisch signifikant, während eine Verminderung des Social Jetlags nur in den Gruppen der unter 51-Jährigen und über 60-Jährigen zu beobachten war. Das Schlafdefizit verminderte sich nur bei den Patienten, die älter als 51 Jahre waren.

Geschlecht: Die Geschlechter unterschieden sich weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation in Hinblick auf ihren Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit. Der Chronotyp verfrühte sich im Rahmen der Malignomerkrankungen lediglich bei den weiblichen Patientinnen signifikant, nicht aber bei den männlichen Patienten. Hingegen verminderten sich Social Jetlag und Schlafdefizit sowohl bei den Männern als auch den Frauen, wobei diese Veränderungen bei den männlichen Patienten stärker ausfielen.

Familienstand: Einzig im Social Jetlag der aktuellen Situation unterschieden sich die Gruppen des Familienstandes signifikant, wobei Alleinerziehende den größten Social Jetlag zeigten, gefolgt von einer Partnerschaft mit Kindern. Den geringsten Social Jetlag in der aktuellen Situation hatten Alleinlebende. Im Chronotyp und Schlafdefizit unterschieden sich die Gruppen hingegen nicht, weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation. Im Hinblick auf die Veränderungen dieser Parameter zeigten lediglich die Partnerschaften ohne Kinder eine signifikante Verfrüherung im Chronotyp, während sowohl im Falle des

Social Jetlags und Schlafdefizits alle Untergruppen mit Ausnahme der Alleinerziehenden signifikante Veränderungen zeigten.

BMI: Die BMI-Untergruppen unterschieden sich einzig im Chronotyp vor der Erkrankung signifikant voneinander, wobei die Untergewichtigen den spätesten Chronotyp hatten und dieser mit zunehmendem Gewicht früher wurde. Im Social Jetlag und Schlafdefizit unterschieden sie sich hingegen nicht. Eine Verfrühung im Chronotyp konnte lediglich in der Gruppe der Normalgewichtigen beobachtet werden, während sich Social Jetlag und Schlafdefizit sowohl bei den Normalgewichtigen als auch den Übergewichtigen signifikant verminderten, stärker im Falle der Normalgewichtigen.

Rauchverhalten: Die Gruppen des Rauchverhaltens unterschieden sich weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation in Hinblick auf ihren Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit. Eine Veränderung im Chronotyp konnte lediglich bei den Nichtrauchern beobachtet werden, während sich Social Jetlag und Schlafdefizit sowohl bei den Nichtrauchern als auch den früheren Rauchern verminderten, stärker im Falle der früheren Raucher.

Alkoholkonsum: Die Gruppen des Alkoholkonsums unterschieden sich weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation in Hinblick auf ihren Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit. Alle drei Chronobiologika veränderten sich signifikant in beiden Vergleichsgruppen, wobei sich in der Gruppe der Vieltrinker Chronotyp und Schlafdefizit stärker veränderten, der Social Jetlag hingegen in der Gruppe der Wenigtrinker.

Koffeinkonsum: Die Gruppen des Koffeinkonsums unterschieden sich weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation in Hinblick auf ihren Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit. Eine Veränderung im Chronotyp konnte bei den Koffeinabstinenten sowie starken Konsumenten beobachtet werden, wobei die Verfrühung im Falle der Abstinenten stärker ausfiel. Der Social Jetlag verringerte sich in allen drei Vergleichsgruppen, am stärksten bei den gemäßigten Konsumenten und am geringsten bei den starken Konsumenten.

Das Schlafdefizit wiederum verringerte sich nur bei den starken Konsumenten signifikant.

Sportliche Aktivität: Einzig im Social Jetlag vor der Erkrankung sowie in der aktuellen Situation unterschieden sich die Vergleichsgruppen signifikant, wobei der Social Jetlag mit zunehmender sportlicher Aktivität größer wurde. Signifikante Veränderungen in den Chronobiologika konnten dabei nur bei den Teilnehmer festgestellt wurden, die keinen Sport betrieben oder ihm weniger als 3-mal die Woche nachgingen. Dabei verfrühte sich der Chronotyp und verminderte sich der Social Jetlag in der Gruppe mit weniger als 3-mal die Woche sportlicher Aktivität am stärksten, der Schlafdefizit hingegen verminderte sich stärker in der Gruppe ohne sportliche Aktivität.

Tabelle 6.1: Chronobiologie in Abhängigkeit von den Biologika (1)

Darstellung des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits (Mittelwert, IQR) vor der Erkrankung und aktuell in Abhängigkeit von den Biologika. Die Untergruppen sind untereinander gruppiert. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Untergruppen wird jeweils unterhalb des zutreffenden Biologikums genannt. Signifikante Unterschiede werden grün hervorgehoben.

	Chronotyp vor der Erkrankung		Chronotyp aktuelle Situation		Social Jetlag vor der Erkrankung		Social Jetlag aktuelle Situation		Schlafdefizit vor der Erkrankung		Schlafdefizit aktuelle Situation	
	Mittelwert (Uhrzeit)	IQR	Mittelwert (Uhrzeit)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR
Alter												
< 51 J.	3.75	1.13	3.41	1.24	.91	1.29	.88	1.56	.91	2.00	.56	1.75
51 - 60 J.	3.70	1.10	3.37	1.28	.91	1.39	.72	1.47	.60	1.00	.37	.69
> 60 J.	3.19	0.13	3.12	1.13	.31	.75	.13	.00	.15	.25	<0,01	.00
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)												
	p<0,001		p=0,184		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Geschlecht												
männlich	3.43	1.28	3.29	1.43	.46	1.50	.56	1.13	.66	1.38	.22	.02
weiblich	3.49	1.06	3.25	1.04	.67	1.28	.51	.88	.42	1.00	.28	.50
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)												
	p=0,795		p=0,942		p=0,982		p=0,886		p=0,064		p=0,977	
Familienstand												
Allein lebend	3.50	1.20	3.39	.96	.57	1.34	.37	.50	.40	1.00	.17	.00
Allein erziehend	3.56	1.04	3.46	1.00	.96	1.50	.84	1.00	.37	1.00	.05	1.00
Partnerschaft ohne Kinder	3.44	1.17	3.15	1.19	.64	1.41	.42	.94	.38	1.00	.27	.42
Partnerschaft mit Kinder	3.50	1.33	3.28	1.38	.59	1.38	.66	1.00	.64	1.50	.34	.50
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)												
	p=0,887		p=0,680		p=0,129		p=0,006		p=0,495		p=0,361	
BMI												
Untergewicht	4.18	-	3.37	-	.67	-	.29	-	.15	-	.08	-
Normalgewicht	3.59	1.14	3.28	1.51	.66	1.50	.59	1.00	.57	1.50	.30	.50
Übergewicht	3.36	1.26	3.24	1.13	.49	1.25	.36	.69	.33	1.00	.14	.00
Adipositas	3.29	1.13	3.25	.83	.66	1.38	.60	1.41	.45	.81	.37	.50
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)												
	p=0,021		p=0,972		p=0,179		p=0,291		p=0,447		p=0,395	

Tabelle 6.1: Chronobiologia in Abhängigkeit von den Biologika (2)

	Chronotyp vor der Erkrankung		Chronotyp aktuelle Situation		Social Jetlag vor der Erkrankung		Social Jetlag aktuelle Situation		Schlafdefizit vor der Erkrankung		Schlafdefizit aktuelle Situation	
	Mittelwert (Uhrzeit)	IQR	Mittelwert (Uhrzeit)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR
Rauchverhalten												
Nie geraucht (n=192)	3.38	1.36	3.16	1.38	.62	1.33	.48	.88	.42	1.00	.27	.50
Aktueller Raucher (n=48)	3.54	1.08	3.30	1.13	.40	2.00	.91	2.13	.86	1.75	.56	1.75
Früherer Raucher (n=129)	3.56	0.92	3.38	.83	.66	1.25	.43	.88	.37	1.00	.16	.08
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)	p=0,172		p=0,102		p=0,541		p=0,095		p=0,666		p=0,403	
Alkoholkonsum												
Einmal die Woche oder weniger (n=272)	3.43	1.18	3.23	1.11	.67	1.33	.48	.79	.44	1.00	.24	.02
Mehrmals die Woche (n=83)	3.63	1.20	3.40	1.37	.71	1.38	.61	1.25	.49	1.31	.31	.69
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)	p=0,119		p=0,150		p=0,662		p=0,253		p=0,601		p=0,314	
Koffeinkonsum												
Koffeinabstinent (kein Koffeinkonsum) (n=32)	3.21	1.17	2.92	1.48	.43	.50	.24	.13	.24	.75	.38	.00
Gemäßigt (mehrmals wöchentlich) (n=69)	3.62	1.04	3.35	1.07	.82	1.63	.57	1.19	.63	1.56	.28	.50
Stark (mehrmals täglich) (n=264)	3.46	1.22	3.29	1.19	.57	1.39	.53	1.00	.45	1.00	.24	.50
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)	p=0,272		p=0,145		p=0,069		p=0,124		p=0,195		p=0,466	
Sportliche Aktivität												
Kein Sport (n=115)	3.50	1.33	3.30	1.50	.60	1.33	.41	.75	.50	1.00	.24	.00
<3x die Woche (n=142)	3.48	0.92	3.26	.85	.61	1.25	.44	.75	.37	1.00	.15	.03
>3x die Woche (n=103)	3.44	1.42	3.21	1.17	.64	1.00	.76	1.25	.58	1.50	.44	1.25
Unterschied zwischen den Untergruppen (p-Wert)	p=0,942		p=0,755		p=0,045		p=0,001		p=0,542		p=0,188	

Tabelle 6.2: Veränderungen der Chronobiologika in Abhängigkeit von den Biologika (1)

Die Tabelle stellt die Veränderungen des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits samt deren Signifikanz (direkt darunter in Klammern) in den jeweiligen Biologikagruppen dar. Diese Angaben werden gruppiert untereinander dargestellt. Signifikante Veränderungen ($p < 0,005$) werden grün hervorgehoben.

	Chronotyp Veränderung		Social Jetlag Veränderung		Schlafdefizit Veränderung	
	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR
Alter						
< 51 J. (n=104)	-20 (p=0,025)	.61	-28 (p=0,005)	.45	-20 (p=0,089)	.48
51 - 60 J. (n=95)	-24 (p=0,071)	.31	-11 (p=0,294)	.19	-31 (p=0,032)	.75
> 60 J. (n=178)	-05 (p=0,154)	.00	-21 (p<0,001)	.00	-22 (p=0,001)	.00
Geschlecht						
männlich (n=91)	-14 (p=0,085)	.11	-25 (p=0,011)	.50	-43 (p<0,001)	1.19
weiblich (n=284)	-15 (p=0,004)	.30	-19 (p<0,001)	.19	-17 (p=0,029)	.00
Familienstand						
Allein lebend (n=81)	-10 (p=0,188)	.46	-24 (p=0,011)	.41	-34 (p=0,007)	.81
Allein erziehend (n=17)	-11 (p=0,674)	1.07	-23 (p=0,362)	1.21	-39 (p=0,233)	1.63
Partnerschaft ohne Kinder (n=134)	-16 (p=0,007)	.25	-21 (p=0,002)	.17	-18 (p=0,018)	.19
Partnerschaft mit Kinder (n=141)	-17 (p=0,056)	.29	-18 (p=0,027)	.24	-24 (p=0,046)	.08
BMI						
Untergewicht (n=9)	-32 (p=0,465)	-	-13 (p=0,317)	-	25 (p=0,317)	-
Normalgewicht (n=182)	-19 (p<0,001)	.50	-23 (p=0,001)	.26	-27 (p=0,002)	.50
Übergewicht (n=107)	-11 (p=0,220)	.02	-20 (p=0,003)	.02	-22 (p=0,011)	.25
Adipositas (n=74)	-03 (p=0,946)	.00	-15 (p=0,162)	.41	-18 (p=0,244)	.00
Rauchverhalten						
Nie geraucht (n=192)	-14 (p=0,010)	.35	-21 (p<0,001)	.25	-21 (p=0,010)	.38
Aktueller Raucher (n=48)	-13 (p=0,265)	.06	-05 (p=0,929)	.06	-28 (p=0,099)	.63
Früherer Raucher (n=129)	-18 (p=0,290)	.25	-27 (p=0,001)	.40	-26 (p=0,010)	.17
Alkoholkonsum						
Einmal die Woche oder weniger (n=272)	-11 (p=0,012)	.25	-23 (p<0,001)	.25	-23 (p=0,001)	.44
Mehrmals die Woche (n=83)	-26 (p=0,021)	.31	-18 (p=0,016)	.14	-28 (p=0,032)	.00

Tabelle 6.2: Veränderungen der Chronobiologika in Abhängigkeit von den Biologika (2)

	Chronotyp Veränderung		Social Jetlag Veränderung		Schlafdefizit Veränderung	
	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR	Mittelwert (Stunden)	IQR
Koffeinkonsum						
Koffeinabstinenz (n=32)	-22 (p=0,038)	.35	-25 (p=0,017)	.50	-.09 (p=0,546)	.81
Gemäßigt (mehrmals wöchentlich) (n=69)	-19 (p=0,071)	.38	-.33 (p=0,026)	.72	-.31 (p=0,130)	.30
Stark (mehrmals täglich) (n=264)	-13 (p=0,011)	.25	-.19 (p<0,001)	.21	-.24 (p<0,001)	.25
Sportliche Aktivität						
Kein Sport (n=115)	-16 (p=0,042)	.00	-.22 (p=0,005)	.29	-.29 (p=0,005)	.00
<3x die Woche (n=142)	-17 (p=0,006)	.25	-.28 (p=0,001)	.38	-.27 (p=0,003)	.50
>3x die Woche (n=103)	-15 (p=0,084)	.67	-.14 (p=0,077)	.22	-.13 (p=0,430)	.17

4.5 Vergleich der Studiengruppe mit Referenzgruppe

Für den nachfolgenden Vergleich zwischen Studienpopulation und Referenzgruppe konnten 214 Frauen aus der Studie und 895 Frauen aus dem Gesundheitsmonitor 2013 (Referenzgruppe) herangezogen werden.

Die nachfolgenden Daten sind den Tabellen 7.1, 7.2, 7.3 und 7.4 sowie Abbildungen 8 und 9 zu entnehmen.

4.5.1 Vergleich der Chronobiologika

Im nach Altersgruppen stratifizierten Vergleich der Chronobiologika weiblicher Personen aus der Studienpopulation (Mamma-Karzinom) mit denen entsprechender Referenzgruppen konnte aufgezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied im Chronotyp in allen Altersgruppen sowie im Social Jetlag ab einem Alter von 51 Jahren gibt: So hatte die Studienpopulation in allen Altersgruppen einen späteren Chronotyp sowie ab einem Alter von 51 Jahren einen höheren Social Jetlag als die Referenzgruppe.

In der Gruppe unter 51 Jahren konnte festgestellt werden, dass die Studienpatienten an freien Tagen eine frühere Zubettgehzeit, früheren Einschlafzeitpunkt und eine längere Aufstehdauer hatte als die Referenz. An Arbeitstagen hatten die Studienpatienten eine frühere Zubettgehzeit, früheren Einschlafzeitpunkt und späteren Aufwachzeitpunkt.

In der Gruppe zwischen 51 und 60 Jahren konnte festgestellt werden, dass die Studienpatienten an freien Tagen eine frühere Zubettgehzeit, früheren Einschlafzeitpunkt und eine längere Aufstehdauer hatte als die Referenzpatienten. An Arbeitstagen hatten die Studienpatienten eine frühere Zubettgehzeit, früheren Einschlafzeitpunkt und eine längere Aufstehdauer.

In der Gruppe über 60 Jahren konnte festgestellt werden, dass die Studienpatienten an freien Tagen lediglich eine frühere Zubettgehzeit sowie früheren Einschlafzeitpunkt hatten als die Referenzpatienten.

4.5.2 Vergleich der Berufstätigkeit und Schichtarbeit

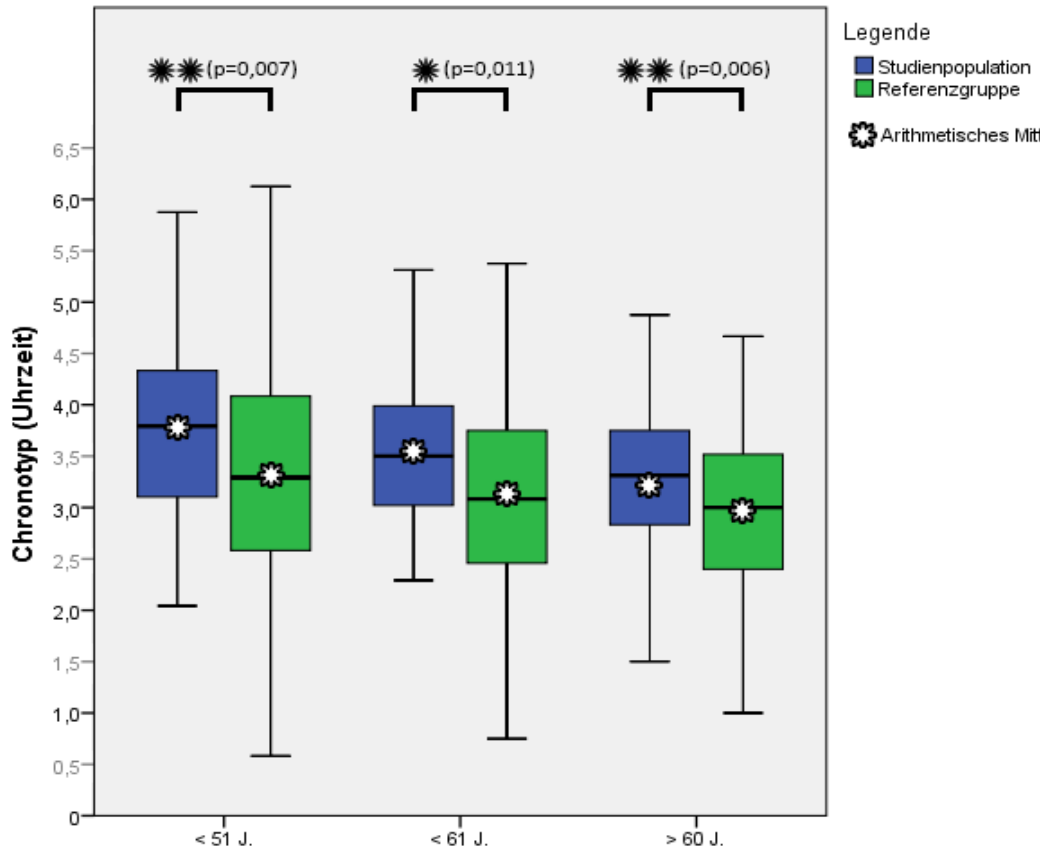
Im nach Altersgruppen stratifizierten Vergleich der Chronobiologika weiblicher Personen aus der Studienpopulation (Mamma-Karzinom) mit denen entsprechender Referenzgruppen konnte aufgezeigt werden, dass der Anteil an Berufstätigen innerhalb der Studienpopulation in allen drei Altersgruppen größer war als in der Referenzgruppe. So war der Anteil an Berufstätigen in der Studienpopulation im Alter unter 51 Jahren um 10,8% größer, im Alter zwischen 51 und 60 Jahren um 25,2% größer und im Alter über 60 Jahren um 11,2% größer als in der Referenzgruppe. Der Anteil an Schichtarbeitern war in der Studienpopulation um 3,2% geringer als in der Referenzgruppe.

Im Hinblick auf die abgeleiteten Chronobiologika konnte festgestellt werden, dass eine Berufstätigkeit sowohl in der Studienpopulation wie auch in der Referenzgruppe mit einem späteren Chronotyp sowie höheren Social Jetlag und Schlafdefizit einherging.

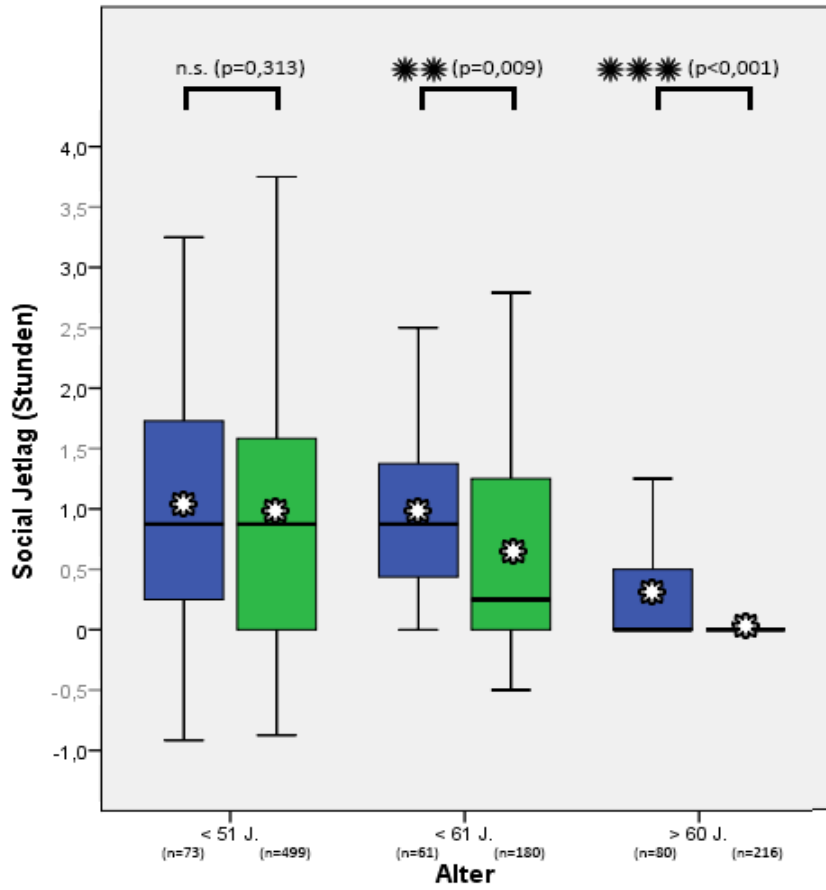
Abbildung 8: Vergleich des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits der Studiengruppe mit der Referenzgruppe

8.1, 8.2, 8.3) Vergleich des Chronotyps (8.1), Social Jetlags (8.2) und Schlafdefizits (8.3) zwischen der Studien- (blau) und Referenzgruppe (grün) nach Alter stratifiziert. Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

8.1)



8.2)



8.3)

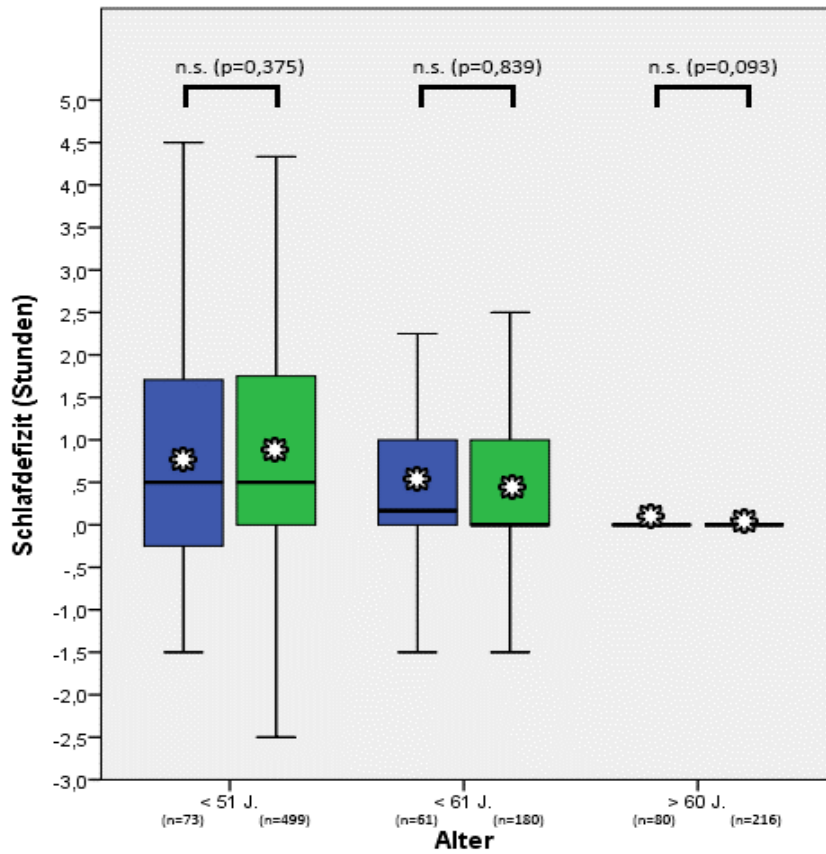


Tabelle 7.1: Vergleich der Chronobiologika zwischen der Studiengruppe und Referenzgruppe. Stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht

Vergleichende Darstellung der Chronobiologika der Studiengruppe und Referenzgruppe, stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht: Aus der Studiengruppe werden lediglich Patientinnen mit Mamma-Karzinom eingeschlossen. Die jeweils rechte Spalte der Altersgruppen gibt die Signifikanz im Unterschied zwischen der Studien- und Referenzpopulation in der jeweiligen Altersgruppe an. Signifikante Veränderungen werden grün hervorgehoben.

Vergleich Studienpopulation (Mamma-Ca, Angaben für die Zeit vor der Erkrankung) mit Referenzgruppe (weiblich, stratifiziert nach Altersgruppen)									
Alter < 51			Alter 51 - 60 J.			Alter > 60			
Studienpopulation (Mittelwert, n=73)	Referenzgruppe (Mittelwert, n=499)	Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)	Studienpopulation (Mittelwert, n=61)	Referenzgruppe (Mittelwert, n=180)	Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)	Studienpopulation (Mittelwert, n=80)	Referenzgruppe (Mittelwert, n=216)	Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)	
Freie Tage									
Zubettedauer an freien Tagen (Uhrzeit)	23.5	23.0	23.4	23.0	p=0,003	23.0	22.9	p=0,024	
Einschlafzeit an freien Tagen (Minuten)	16.3	15.2	14.1	17.4	p=0,801	17.4	20.3	p=0,330	
Einschlafzeitpunkt an freien Tagen (Uhrzeit)	23.73	23.25	23.64	23.31	p<0,001	23.31	23.19	p=0,012	
Aufwachzeitpunkt an freien Tagen (Uhrzeit)	7.83	7.53	7.38	6.98	p=0,172	6.98	6.78	p=0,056	
Aufstehdauer an freien Tagen (Minuten)	14.4	11.0	13.1	11.3	p=0,041	11.3	10.4	p=0,971	
Komplette Schlafdauer an freien Tagen (Stunden)	8.17	8.28	7.82	7.69	p=0,382	7.69	7.58	p=0,651	
Arbeitstage									
Zubettedauer an Arbeitstagen (Uhrzeit)	22.8	22.4	-1.1	-1.6	p<0,001	-1.6	-1.3	p=0,972	
Einschlafzeit an Arbeitstagen (Minuten)	15.9	16.1	14.8	16.7	p=0,296	16.7	22.3	p=0,437	
Einschlafzeitpunkt an Arbeitstagen (Uhrzeit)	23.06	22.68	-0.96	-1.30	p<0,001	-1.30	-1.03	p=0,669	
Aufwachzeitpunkt an Arbeitstagen (Uhrzeit)	6.42	6.00	6.27	5.93	p=0,002	5.93	6.44	p=0,322	
Aufstehdauer an Arbeitstagen (Minuten)	8.7	8.5	9.7	7.0	p=0,094	7.0	7.1	p=0,287	
Komplette Schlafdauer an Arbeitstagen (Stunden)	7.40	7.33	7.22	7.22	p=0,489	7.22	7.47	p=0,641	
Abgeleitete Parameter									
Chronotyp (MSF)	3.76	3.38	3.57	3.15	p=0,007	3.15	2.95	p=0,006	
Social Jetlag (Stunden)	1.02	0.95	0.93	0.64	p=0,313	0.64	0.30	p<0,001	
Schlafdefizit (Stunden)	0.76	0.92	0.55	0.46	p=0,375	0.46	0.14	p=0,093	

Tabelle 7.2: Häufigkeitsverteilungen zum Anteil der Berufstätigkeit / Schichtdienst in der Studien- und Referenzgruppe. Stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht

Darstellung der Berufstätigkeit und des Schichtdienstes der Studiengruppe und Referenzgruppe, stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht. Aus der Studiengruppe werden lediglich Patientinnen mit Mamma-Karzinom eingeschlossen. Signifikante Veränderungen werden grün hervorgehoben.

	Vergleich Studienpopulation (Mamma-Ca, Angaben für die Zeit vor der Erkrankung) mit Referenzgruppe (Weiblich, stratifiziert nach Altersgruppen)									
	< 51 J.		51 - 60 J.		> 60 J.		Gesamt		Gesamt	
	Studienpopulation Anteil (Anzahl)	Referenzgruppe Anteil (Anzahl)	Studienpopulation Anteil (Anzahl)	Referenzgruppe Anteil (Anzahl)	Studienpopulation Anteil (Anzahl)	Referenzgruppe Anteil (Anzahl)	Studienpopulation Anteil (Anzahl)	Referenzgruppe Anteil (Anzahl)	Studienpopulation Anteil (Anzahl)	Referenzgruppe Anteil (Anzahl)
Berufstätigkeit (vor der Erkrankung)?	Nein	8,2% (n=6)	19,0% (n=95)	11,5% (n=7)	36,7% (n=66)	59,5% (n=47)	88,9% (n=192)	28,2% (n=60)	39,4% (n=353)	39,4% (n=353)
	Ja	91,8% (n=67)	81,0% (n=404)	88,5% (n=54)	63,3% (n=114)	40,5% (n=32)	11,1% (n=24)	71,8% (n=153)	60,6% (n=542)	60,6% (n=542)
Schichtdienst (vor der Erkrankung)?	Nein	82,9% (n=58)	85,5% (n=349)	89,8% (n=53)	91,0% (n=111)	100,0% (n=73)	98,2% (n=56)	91,1% (n=184)	87,9% (n=516)	87,9% (n=516)
	Ja	17,1% (n=12)	14,5% (n=59)	10,2% (n=6)	9,0% (n=11)	0,0% (n=0)	1,8% (n=1)	8,9% (n=18)	12,1% (n=71)	12,1% (n=71)

4.5.2 Zusammenhang zwischen Chronotyp und Social Jetlag bei Berufstätigen

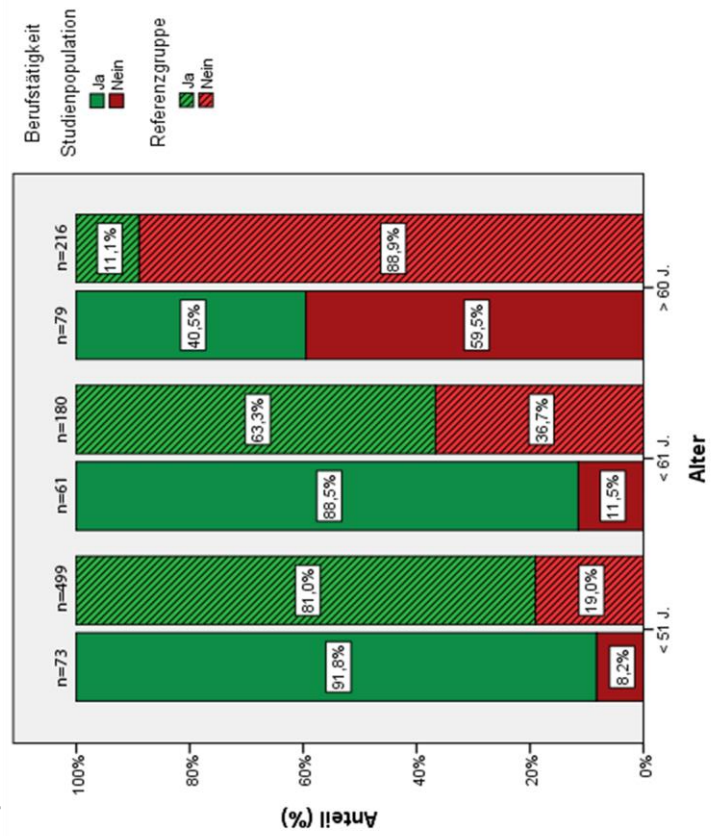
Sowohl im Studienkollektiv als auch in der Referenzgruppe, wobei nur berufstätige Frauen ohne Schichtdienst (sowie im Falle der Studienpopulation mit Mamma-Karzinom) betrachtet wurden, konnte eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen dem Chronotyp und Social Jetlag festgestellt werden. Dabei wurde der Social Jetlag mit späterem Chronotyp zunehmend größer. Den kleinsten Social Jetlag hatten dabei berufstätige Frauen mit starkem Frühtyp (0 – 2 Uhr) und den größten Social Jetlag mit starkem Spättyp (5 – 7,5 Uhr) (Abbildung 10).

Abbildung 9: Vergleich der Berufstätigkeit und des Schichtdienstes der Studiengruppe mit der Referenzgruppe

9 A) Vergleich der prozentualen Anteile an Teilnehmern mit (grün) oder ohne (rot) Berufstätigkeit zwischen der Studien- (nicht schraffiert) und Referenzgruppe (schraffiert) nach Altersgruppen stratifiziert. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die Säulen durch die Altersgruppen gebildet werden.

9 B) Vergleich der prozentualen Anteile an Teilnehmern mit (grün) oder ohne (rot) Schichtdienst zwischen der Studien- (nicht schraffiert) und Referenzgruppe (schraffiert) nach Altersgruppen stratifiziert. Darstellung als gestapeltes Säulendiagramm, wobei die Säulen durch die Altersgruppen gebildet werden.

9 A)



9 B)

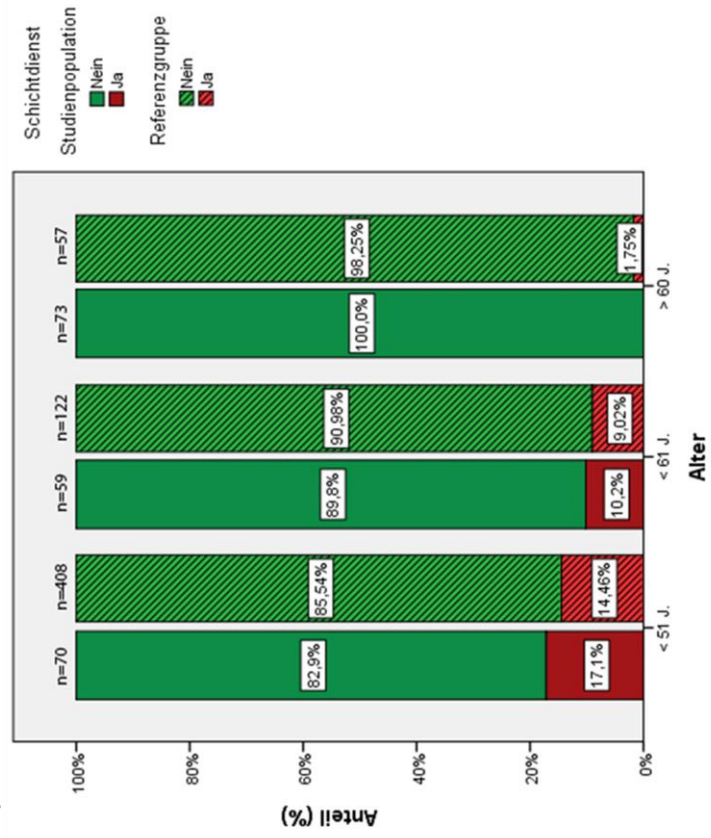
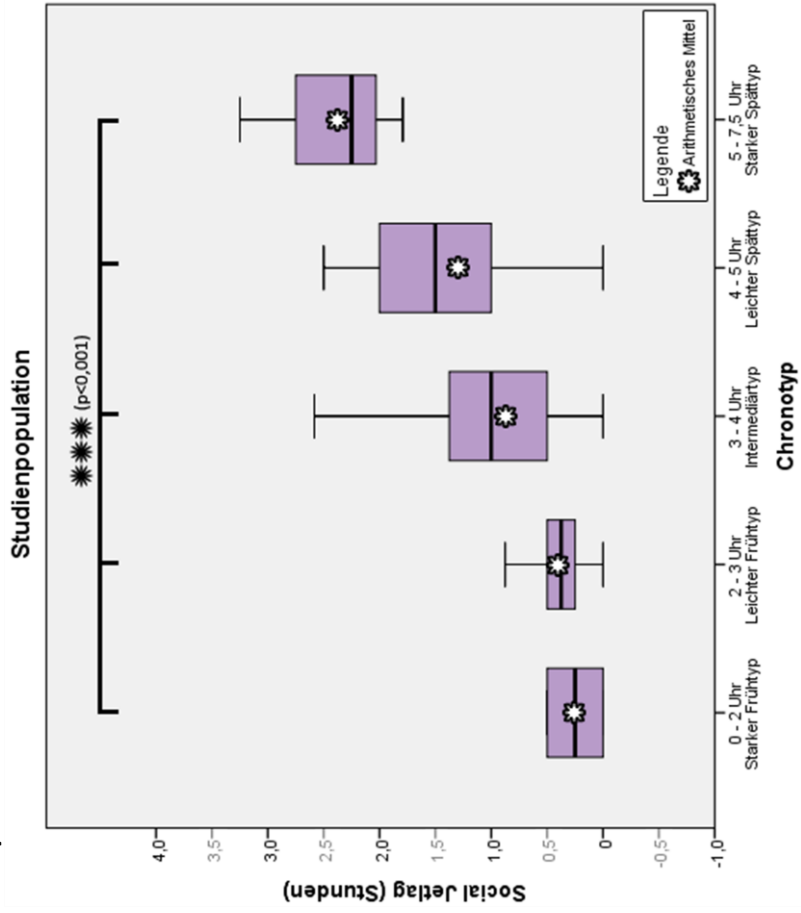


Abbildung 10: Vergleich des Social Jetlags nach Chronotyp bei Berufstätigen in der Studien- und Referenzgruppe

Vergleich des Social Jetlags zwischen den Chronotyp-Untergruppen in der Studiengruppe (10 A) bzw. Referenzgruppe (10 B). Darstellung als Boxplot. Das arithmetische Mittel wird als weißer Stern dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als Klammer dargestellt und durch die Anzahl an schwarzen Sternen repräsentiert (3 = hochsignifikant, 2 = signifikant, 1 = leicht signifikant).

Größe der Studienpopulation: Starker Frühtyp n=2, Leichter Frühtyp n=25, Intermediärtyp n=43, Leichter Spättyp n=28, Starker Spättyp n=7.
Größe der Referenzgruppe: Starker Frühtyp n=155, Leichter Frühtyp n=103, Intermediärtyp n=78, Leichter Spättyp n=41.

10 A)



10 B)

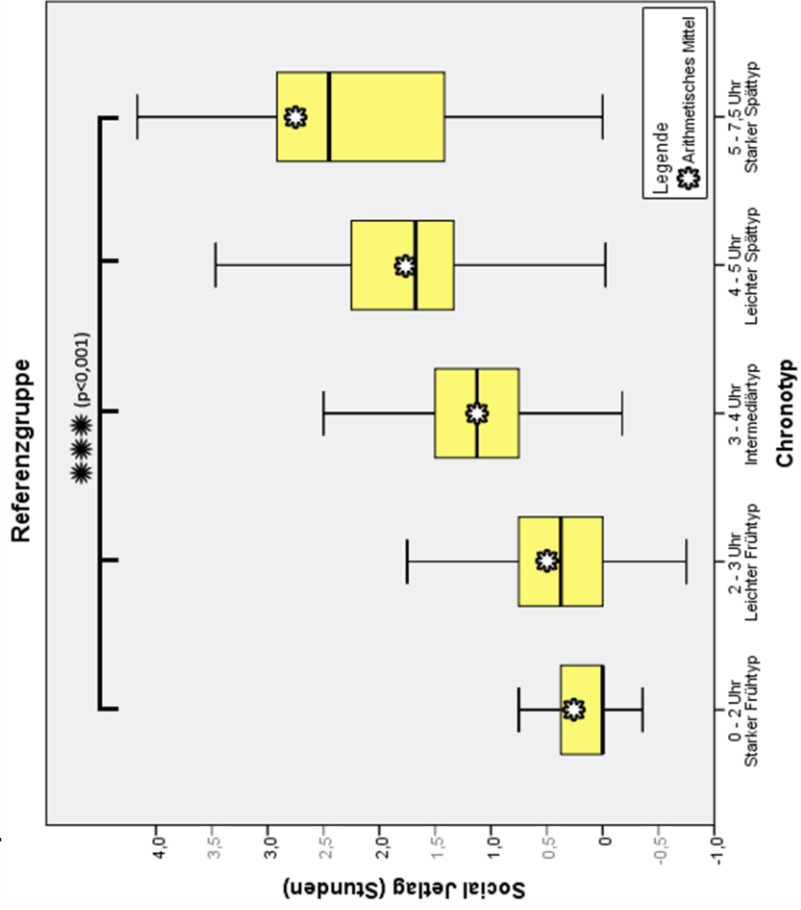


Tabelle 7.3: Abgeleitete Chronobiologika in Abhängigkeit von der Berufstätigkeit im Vergleich zwischen der Studienpopulation und Referenzgruppe

Vergleichende Darstellung der abgeleiteten Chronobiologika der Studiengruppe und Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Berufstätigkeit, stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht. Aus der Studiengruppe werden lediglich Patientinnen mit Mamma-Karzinom eingeschlossen. Die jeweils rechte Spalte der Gruppe gibt die Signifikanz im Unterschied zwischen den Teilnehmern mit und ohne Berufstätigkeit an. Signifikante Unterschiede werden grün hervorgehoben.

		Vergleich Studienpopulation (Mamma-Ca, Angaben für die Zeit vor der Erkrankung) mit Referenzgruppe (Weiblich, stratifiziert nach Berufstätigkeit)									
		Studienpopulation Berufstätigkeit vor der Erkrankung					Referenzgruppe Berufstätigkeit vor der Erkrankung				
		Nein (n=58)		Ja (n=458)		Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)	Nein (n=58)		Ja (n=458)		Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)
Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert			Mittelwert				
Chronotyp (MSF)	(Uhrzeit)	3,26	3,61	p=0,048	2,95	3,41	p<0,001				
Social Jetlag	(Stunden)	,06	1,00	p<0,001	,03	1,11	p<0,001				
Schlafdefizit	(Stunden)	,05	,64	p=0,001	,06	,99	p<0,001				

Tabelle 7.4: Social Jetlag nach Chronotyp unter Berufstätigen in der Studien- und Referenzgruppe

Social Jetlag der Studiengruppe (oben) und Referenzgruppe (unten) nach Chronotyp-Untergruppe (Starker/Leichter Frühtyp, Intermediärryp, Leichter/Starker Spättyp). Die Anzahl der Teilnehmer in der jeweiligen Untergruppe sind unterhalb der Social Jetlag Angaben in Klammern angegeben. Die rechten Spalten geben Auskunft über die Signifikanz im Unterschied zwischen den Untergruppen (links) sowie ob eine Korrelation zwischen Chronotyp und Social Jetlag besteht (rechts). Signifikante Unterschiede und Korrelationen werden grün hervorgehoben.

	Chronotyp (weiblich, berufstätig, kein Schichtdienst)										Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert)	Korrelation zwischen Chronotyp und Social Jetlag (p-Wert)
	0 - 2 Uhr (Starker Frühtyp)		2 - 3 Uhr (Leichter Frühtyp)		3 - 4 Uhr (Intermediärryp)		4 - 5 Uhr (Leichter Spättyp)		5 - 7,5 Uhr (Starker Spättyp)			
	Mittelwert (Stunden)		Mittelwert (Stunden)		Mittelwert (Stunden)		Mittelwert (Stunden)		Mittelwert (Stunden)			
Social Jetlag der Studienpopulation (vor der Erkrankung, nur Mamma-Ca)	0,25 (n=2)	0,44 (n=25)	0,91 (n=43)	1,35 (n=28)	2,41 (n=7)	p<0,001	p<0,001 (0,599)					
Social Jetlag der Referenzgruppe	0,20 (n=37)	0,50 (n=103)	1,11 (n=155)	1,76 (n=78)	2,17 (n=41)	p<0,001	p<0,001 (0,691)					

5 Diskussion

5.1 Methodische Diskussion

Teilnehmerauswahl, Vergleich mit Referenzgruppe, spezielle Fragestellungen

Bei der Auswahl der Teilnehmer für diese Studie wurde auf Kriterien verzichtet, die die Vielfaltigkeit der Studienpopulation eingeschränkt hätten, so dass eine sehr heterogene Gruppe entstanden ist. Dadurch wurde eine Studiengruppe mit einer ebenso vielfältigen Natur geschaffen, wie es in der Normalbevölkerung zu erwarten wäre.

Dies machte allerdings die Zusammenstellung einer geeigneten und auf die Studie abgestimmten Kontrollgruppe aus gesunden Personen extrem schwierig. Im Hinblick auf die zahlreichen Faktoren, die beim Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen eine Rolle spielen können – sei es das Alter, Geschlecht, Partnerschaften, Kinder, das Arbeitsverhältnis oder soziale Aktivitäten – war es somit im Rahmen dieser Studie nicht möglich, eine geeignete Kontrollgruppe zu bilden. Aus diesem Grund wurden die Chronobiologika der größten und gleichzeitig homogensten Malignomgruppe, dem Mamma-Karzinom, mit denen nach Alter stratifizierter Frauen des Gesundheitsmonitors aus dem Jahr 2013 verglichen. Zwar konnten auf diesem Weg die Veränderungen der Chronobiologika nicht mit einer Referenzgruppe verglichen werden, da entsprechende Verlaufsdaten im Rahmen des Gesundheitsmonitors nicht erhoben wurden, doch erlaubte dies zumindest einen Vergleich der chronobiologischen Parameter vom Zeitraum vor der Erkrankung mit denen von gesunden Personen. So konnte zumindest annähernd untersucht werden, ob sich die Studienpopulation in ihrer Ausgangssituation signifikant von der Normalbevölkerung unterschied.

Auch wurde nicht die Art der eingesetzten Chemotherapie-Schemata erhoben. Wenn gleich davon auszugehen war, dass die Therapien der Malignomerkrankungen leitliniengerecht erfolgten, erlauben diese einen großen Spielraum in Hinblick auf die Anpassung an die individuellen Situationen der jeweiligen Patienten. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor, der bei der Teilnehmerauswahl nicht beachtet wurde, sind die verschiedenen Unterformen der eingeschlossenen Malignome. Beispielsweise wurde nicht zwischen Hodgkin-, Non-Hodgkin-, B-Zell oder T-Zell Lymphomen unterschieden, die wiederum über verschiedene Unterformen verfügen. Dies hätte zwar für eine größere Vergleichbarkeit gesorgt, allerdings auch die Größe der auswertbaren Gruppen deutlich reduziert.

Der Distress-Thermometer wurde als Instrument zur Angabe der subjektiven Belastung unter einer Chemotherapie gewählt, um den Patienten eine möglichst einfache und schnelle Möglichkeit zu bieten, die von ihnen empfundene Schwere der psychischen und körperlichen Auswirkungen einer Chemotherapie anzugeben.

Eine gewisse Unklarheit bestand bezüglich der Einteilung in „bisherige“ und „aktuelle“ Chemotherapie. So sollten Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung eine Chemotherapie erhielten, ihren Distress unter „aktuelle Chemotherapie“ angeben, während Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt ihre Chemotherapie erhalten hatten, ihren Distress unter „bisherige Chemotherapie“ angeben sollten. Dies wurde auf dem Fragebogen allerdings nicht erklärt und setzte ein spontanes Verständnis durch den Patienten voraus. Zwar hätten entsprechende Unklarheiten mündlich vom befragenden Arzt geklärt werden können, doch wäre eine schriftliche Erklärung auf dem Fragebogen in Rückblick sinnvoller gewesen, um Missverständnisse auszuschließen. Im Hinblick auf die Angaben zur aktuellen Situation hätte sich allerdings eine genauere Festlegung angeboten, da im Rahmen der Auswertung nicht klar zu differenzieren war, ob sich diese Angaben auf die Zeit während einer Chemotherapie bezogen, auf die Zeit direkt im Anschluss an die Chemotherapie oder diese schon längere Zeit zurücklagen. Insbesondere da

ein Teil der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung eine Therapie erhielt, andere Teilnehmer allerdings nur noch zur Nachsorge erschienen, wäre eine genauere Definition der „aktuellen Situation“, z.B. als die Zeit während der Therapie, sinnvoll gewesen.

Wenn gleich das Distress-Thermometer gegenüber dem PHQ-9 und HADS als valides Screeninginstrument für eine Depressionsgefährdung gilt, erlaubt es keine Rückschlüsse auf die Ursachen eben dieser. Dies wäre mit der zum NCCN Distress-Thermometer als Zusatz angebotenen Problemliste möglich gewesen. Auf diese wurde allerdings verzichtet, da zum Zeitpunkt der Planung der Studie von keiner Relevanz für das Thema der Arbeit ausgegangen wurde, da die Chronobiologika im Fokus der Studie standen.

Im Rückblick wäre die Integration der Problemliste allerdings von Vorteil gewesen, da auf Basis der erhobenen Daten keine Rückschlüsse auf potentielle Prädiktoren für einen hohen Distress möglich waren. Die Problemliste hätte möglicherweise für Abhilfe sorgen können.

Weiterhin hätte es sich angeboten, die Tageszeit der Chemotherapie-Applikation zu erfragen. Dies hätte Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen der Tageszeit der Applikation, dem Ausmaß des darunter empfundenen Distress und dem Chronotyp der Patienten erlaubt. Auch wäre die Art der eingesetzten Chemotherapeutika interessant gewesen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten und eventuelle Einflüsse auszuschließen, doch wäre eine Auswertung aufgrund der Fülle an möglichen Chemotherapeutika und deren Kombinationen ausgesprochen schwierig bis kaum zu bewältigen gewesen. Zudem hätte eine entsprechende Stratifizierung anhand der zahlreichen möglichen Kombinationen an Chemotherapeutika das Studienkollektiv aufgrund der geringen Größe vermutlich in zu viele kleine Gruppen unterteilt, weshalb statistische Aussagen schwierig geworden wären.

Im Rückblick wäre es zudem sinnvoll gewesen, bei der Suche nach Teilnehmern gezielter nach Schichtarbeitern zu suchen, da bedauerlicherweise

zu wenige Schichtarbeiter eingeschlossen wurden, um eine statistische Auswertung bezüglich der Thematik dieser Arbeit zu ermöglichen. Insbesondere im Hinblick auf die wichtige Rolle, die Schichtarbeit in der Literatur bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Chronodisruption und Malignomerkrankungen spielt, wäre dies wünschenswert gewesen.

Letztlich sind zusätzliche Angaben stets sinnvoll, die Auswertung wäre jedoch sehr komplex geworden. Die genannten Inhalte wären sicherlich für eventuelle Folgestudien geeignet.

Grenzen des Fragebogens sowie Wahl des Chronotyp-Parameters

Wenn gleich der verwendete Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) den Vorteil hatte, Aussagen über den gesamten Schlaf-Wach-Rhythmus der Teilnehmer zu erlauben, bot er auch einige konzeptionelle Schwächen.

Obwohl eine regelmäßige Arbeit als „Beruf und Haushalt mit Kinderbetreuung“ definiert wurde, erlaubte dies nicht immer eine klare Differenzierung zwischen freien Tagen und Arbeitstagen. Zudem wurde ein vollzeitiges Hochschulstudium nicht in diese Kategorie eingeschlossen. Somit war es für Hausfrauen-/männer, Rentner und Studenten schwierig, einen Arbeitstag klar zu definieren.

Auch waren „freie Tage“ beim hier verwendeten Fragebogen nicht klar definiert, denn es wurde nicht zwischen Wochenendtagen und Ferientagen unterschieden. Dabei kommen Erholungsurlaubstage einem idealen freien Tag am nächsten, wogegen Wochenendtage in den seltensten Fällen von sozialen Verpflichtungen befreit sind, die Einfluss auf den Tagesablauf nehmen könnten. Daher wurde in dieser Studie als Parameter für den Chronotyp die Schlafmitte an freien Tagen (MSF) anstelle der korrigierten Schlafmitte (MSFsc) gewählt, da sich der MSFsc ausschließlich auf Wochenendtage bezieht, die Frage nach freien Tagen jedoch allgemein gehalten war. Ein weiterer Punkt, der gegen die Verwendung des MSFsc sprach, war die im Gegensatz zum MSF bisher fehlende Validierung (s. Kapitel 2.4). Ein Einfluss des während der

Arbeitswoche akkumulierten Schlafdefizits auf den Zeitpunkt des Schlafes an freien Tagen lässt sich nicht ausschließen.

Die Teilnehmer konnten zudem lediglich Schätzungen in Form von Durchschnittswerten zu ihren Schlafgewohnheiten angeben, da der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen nicht konstant ist, sondern in Abhängigkeit des sozialen und beruflichen Umfeldes wöchentlichen bis täglichen Schwankungen unterliegt. Um genauere Aussagen zu ermöglichen, müsste der zu betrachtende Zeitraum eingeschränkt werden, wodurch man allerdings Gefahr liefe, dass die Angaben aufgrund der oben erwähnten sozialen und beruflichen Schwankungen keine allgemeine Gültigkeit mehr hätten. In dieser Studie wurde einem nicht definierten Zeitraum und damit allgemeingültigen Durchschnittswerten der Vorzug gegenüber den genaueren, aber möglicherweise situationsabhängigen Werten eines eingeschränkten Zeitraums gegeben.

5.2 Inhaltliche Diskussion

Im Rahmen der Malignomkrankung kam es zu signifikanten Veränderungen der Chronobiologika: Dabei wurden Einschlaf- und Aufwachzeit (an Arbeits- und freien Tagen) sowie der Chronotyp früher. Der Social Jetlag und das Schlafdefizit verminderten sich. Die Einschlaflatenz wurde länger. Die genannten Veränderungen fanden sich hauptsächlich in der Gruppe mit Mamma-Karzinom, bei Chemotherapie und bei hohem Distress. Der berichtete Distress war bei Frauen, sowie den jüngeren Patienten höher und ging mit stärkeren Veränderungen der Chronobiologika einher.

Unterschiede in den Chronobiologika zwischen den Malignomgruppen, zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie sowie zwischen denen mit geringem und hohem Distress ließen sich nicht finden, weder vor der Erkrankung noch in der aktuellen Situation.

Die Studienpopulation – repräsentiert durch die Mamma-Karzinom Gruppe – zeigte für die Zeit vor der Erkrankung in allen Altersgruppen einen späteren Chronotyp sowie ab einem Alter von 51 Jahren außerdem einen höheren Social Jetlag als die Referenzgruppe. Gleichzeitig war deren Anteil an Berufstätigen höher.

Veränderungen in den Chronobiologika

Die Verringerung des Social Jetlags und des Schlafdefizits ließe sich zwanglos durch eine Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. Reduktion der Arbeitszeit mit bisherigen Arbeiten erklären. Dabei neigten Patienten mit Chemotherapie und hohem Distress eher zur Aufgabe ihres Arbeitsverhältnisses, was bereits in der Literatur beschrieben wurde (Hassett et al. 2009, Blinder et al. 2011).

Die wichtigste Rolle spielte die Veränderung der Berufstätigkeit in Hinblick auf den Social Jetlag. So gab es ausschließlich bei Patienten, die ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben haben, eine Abnahme des Social Jetlags bis hin auf das Niveau von Arbeitslosen. Bei Teilnehmern ohne Arbeitsverhältnis war der Social Jetlag kaum existent. Alle anderen Teilnehmer zeigten nur minimalste Veränderungen des Social Jetlags.

Chemotherapie und hoher Distress hatten hingegen lediglich einen verstärkenden Effekt auf die Verminderung des Social Jetlag.

Das Schlafdefizit hingegen reduzierte sich auch bei beibehaltenem Arbeitsverhältnis, wenn gleich in geringerem Ausmaß. Dies wäre möglicherweise mit einer Verringerung der täglichen Arbeitszeit zu erklären, wie es häufig, z.B. bei Brustkrebspatientinnen, anzutreffen ist (Bradley et. al. 2005).

Auch die größte Verfrühung im Chronotyp fand sich bei den Teilnehmern, die ihr Arbeitsverhältnis aufgegeben haben. Doch auch bei beibehaltenem Arbeitsverhältnis verfrühte sich der Chronotyp, was ebenfalls mit einer Verminderung der täglichen Arbeitszeit zusammenhängen könnte. Das wäre ein möglicher Grund für die frühere Zubettgehzeit, da die Teilnehmer bei reduzierter Arbeitsbelastung früher die Gelegenheit zum Schlafen erhalten

dürften. So sind Schwierigkeiten beim Einschlafen und eine frühere Aufwachzeit bei langen Arbeitszeiten bekannt (Virtanen et. Al. 2009).

Doch steht diese Verfrühung insofern in Widerspruch zu bisherigen Arbeiten, als dass fehlende Berufstätigkeit eher mit einem späteren Chronotyp vergesellschaftet ist (Paine et al. 2006). Zwar ließe sich methodisch die fehlende Korrektur für das Schlafdefizit an freien Tagen bei der Bestimmung des Chronotyps einwenden, tatsächlich sind andere Gründe für die beobachteten Veränderungen aber naheliegender:

So sind die Veränderungen des Chronotyps auf die früheren Einschlaf- und Aufwachzeiten an Wochenenden zurückzuführen. Die Veränderungen an Arbeitstagen können jedoch nicht mit der geringeren Berufstätigkeit erklärt werden. Demnach dürften die beschriebenen Veränderungen auch in der Krankheit selbst bzw. ihrer Therapie und den daraus resultierenden psychischen Belastungen begründet sein.

Tatsächlich waren die beschriebenen Veränderungen bei Chemotherapie und hohem Distress besonders ausgeprägt. Zwar ist anzunehmen, dass Patienten mit Chemotherapie und/oder hohem Distress eher dazu neigen, ihr Arbeitsverhältnis aufzugeben oder die Arbeitszeit zu reduzieren, allerdings dürften auch Nebenwirkungen der Chemotherapie, etwa das mit ihr assoziierte Fatigue-Syndrom (Campos et al. 2011), die psychosoziale Belastung der Diagnose und ihrer Therapie sowie mögliche damit einhergehende, aber leider nicht erfasste Veränderungen in der Lebensqualität und im sozialen Umfeld eine wichtige Rolle spielen (Longman et al. 1999).

Auch fällt in den Ergebnissen dieser Studie auf, dass sich ebenfalls die Einschlaflatenz verlängerte, was auf mögliche Einschlafstörungen schließen lässt und häufig Ausdruck depressiver Veränderungen ist. Die vorliegenden Daten stehen im Einklang zu Beobachtungen, wonach depressive Patienten zu einer kürzeren Schlafdauer, längeren Einschlafzeit sowie früheren Aufwachzeit neigen (Gupta et al. 2009). Die Auswirkungen einer Depression auf

den Schlaf-Wach-Rhythmus sind auch für Malignomerkrankungen beschrieben (Huang and Lin 2009). Umgekehrt kann eine depressive Verstimmung dazu führen, dass der Distress höher angegeben wird (Goebel and Mehdorn 2011, Hegel et al. 2008, Mehnert et al. 2006).

Es lässt sich insgesamt nicht eindeutig entscheiden, ob die Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, wie sie bei einer depressiven Verstimmung zu beobachten sind, mit einer Veränderung des Chronotyps gleichgesetzt werden können: So ist bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie trotz einer Störung des Schlafs ein dennoch unveränderter circadianer Rhythmus (aktimetrisch bestimmt) beschrieben worden (Ancoli-Israel et al. 2006, Liu et al. 2013).

Insgesamt scheinen eine Chemotherapie und insbesondere ein hoher Distress (Nebenwirkungen, depressive Veränderungen) mit konsekutiven Veränderungen im Arbeitsverhältnis (Aufgabe des Berufs bzw. Reduktion der Arbeitszeit) als Erklärung für die Veränderungen in den Chronobiologika in Frage zu kommen.

Während die Veränderung des Social Jetlags und des Schlafdefizits bei Männern ausgeprägter war und eher mit der Aufgabe der Berufstätigkeit im Zusammenhang steht, war die Veränderung des Chronotyps bei Frauen etwas stärker. Eine Aufgabe des Berufsverhältnisses kann hier nicht als Erklärung für den früher gewordenen Chronotyp dienen, da der Anteil unter den Frauen, der die Berufstätigkeit weiterführte, höher war als unter den Männern. Da eine Verfrühung im Chronotyp mit einem höheren Distress im Zusammenhang steht und Frauen in dieser Studie zu einem höheren Distress als Männer neigten, könnte dies eine mögliche Erklärung für den Unterschied darstellen und wäre in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Mehnert et al. 2017). Auch wäre es eine mögliche Erklärung dafür, wieso sich der Chronotyp lediglich bei der Gruppe mit Mamma-Karzinom veränderte.

In der Literatur ist eine höhere Depressionsanfälligkeit für Frauen als für Männer beschrieben worden (Kessler et al. 1993, Linden et al. 2012), insbesondere bei lebensverändernden Situationen wie schweren Erkrankungen (Maciejewski et al. 2001). Auch steigt bei Frauen die Schwere einer Depression mit dem Alter, während sie bei Männern abnimmt. Zudem scheinen Frauen eher und in schwererem Ausmaß an Fatigue zu leiden, wobei beachtet werden sollte, dass dies auch daran liegen könnte, dass Frauen eher dazu neigen, ihre Gefühle und Sorgen auszudrücken als Männer (Miaskowski 2004).

Es fiel ebenfalls auf, dass die beschriebenen Veränderungen in den Chronobiologika bei den jüngeren Patienten tendenziell ausgeprägter waren. Eine mögliche Erklärung wäre der höhere Anteil an vorher Berufstätigen (von denen dann insgesamt mehr ihren Beruf aufgaben, s. oben), sowie die stärkere psychische Belastung durch Diagnose und Therapie bei jüngeren Menschen (Mehnert et al. 2017, Linden et al. 2012).

Mit den Unterschieden zwischen den Geschlechtern lässt sich auch ein Großteil der Besonderheiten in der Mamma-Karzinom Gruppe erklären, welche sich durch weibliches Geschlecht und im Vergleich zu den anderen Gruppen jüngeres Alter auszeichnete. Ein höherer Anteil an Aufgaben des Berufsverhältnisses konnte hingegen nicht als Erklärung für den ausschließlich in der Mamma-Ca Gruppe früher gewordenen Chronotyp herangezogen werden, da die Teilnehmer dieser Gruppe von den drei Malignomgruppen am häufigsten ihr Arbeitsverhältnis behielten. Dies galt im Allgemeinen für die Frauen der Studienpopulation, da Männer eher zur Aufgabe ihres Arbeitsverhältnisses neigten. Eine Reduktion der täglichen Arbeitszeiten, die ebenfalls zu einer Verfrühung des Chronotyps führen könnte, ist dabei nicht ausgeschlossen.

Prädiktive Faktoren für einen hohen Distress

Ein hoher Distress ging mit den oben genannten Veränderungen in den Chronobiologika und dem weiblichen Geschlecht einher.

Eine höhere Distressneigung konnte nicht mit einem bestimmten Chronotyp, Social Jetlag oder Schlafdefizit vor der Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Es konnte hier nicht die Beobachtung aus anderen Studien reproduziert werden, in denen für Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie beschrieben wurde, dass spätere Chronotypen im Alltag stärker eingeschränkt waren als frühere Chronotypen (Ancoli-Israel et al. 2006). Es wäre naheliegend, da auch in der normalen Bevölkerung späte Chronotypen eher zu einer negativen Bewertung ihres Gesundheitszustandes (Paine et al. 2006) sowie höherer Depressivität neigen (Gaspar-barba et al. 2009). Eine höhere Depressivität wurde auch bei hohem Social Jetlag gefunden (Levandovski et al. 2011).

Einzig beim Geschlecht konnte festgestellt werden, dass die weiblichen Patienten einen statistisch signifikant höheren Distress angegeben haben als die männlichen Patienten. Verschiedene Studien zu diesem Thema haben allerdings zu eher widersprüchlichen Ergebnissen geführt. So wurde in einer Studie beschrieben, dass weibliche Krebspatienten einen höheren psychologischen Distress und eine geringere Lebensqualität angaben als männliche Krebspatienten (Hagedoorn et al. 2000), in einer anderen Studie wiederum, dass weibliche Krebsüberlebende eine höhere Lebensqualität angaben als männliche Krebsüberlebende (Foley et al. 2006). Eine dritte Studie fand hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Nebenwirkungen einer Chemotherapie bei Lungenkrebspatienten (Hoffman et al. 2007).

Auch war zwar kein bestimmtes Alter mit einem signifikanten Unterschied im Distress assoziiert, doch zeigte sich eine Neigung zum höheren Distress bei jüngeren Patienten, was bereits in der Literatur beschrieben wurde (Mehnert et al. 2017). Familienstand, BMI, Rauchverhalten, Alkohol- und Koffeinkonsum sowie der sportlichen Aktivität zeigten hingegen keine Zusammenhänge zum Distress.

Somit konnte in den Chronobiologika der hier betrachteten Studienpopulation kein prädiktiver Faktor für einen hohen Distress unter einer Chemotherapie

identifiziert werden, während unter den Biologika lediglich ein Zusammenhang zum Geschlecht und Alter festzustellen war.

Abseits der in dieser Studie erfassten Daten ist anzunehmen, dass auch die Art, Dosierung und das Schema der eingesetzten Chemotherapie Einfluss auf den Distress gehabt haben, da sich die Nebenwirkungen deutlich unterscheiden können und dadurch die Einschränkung der Lebensqualität und die Belastungen sehr unterschiedlich ausfallen. Bei dieser Studie wurde nicht ermittelt, welche Therapeutika zum Einsatz kamen und es dürfte auch schwierig sein, die Belastung die durch die einzelnen Therapie-Regime einhergeht objektiv miteinander zu vergleichen. Aktuelle Studien, in denen gezeigt wurde, dass weniger die Art der Therapie (Chemotherapie, Radiatio, Chirurgie, Hormontherapie), als vielmehr das Krankheitsstadium einen Einfluss auf den vom Patienten angegebenen Distress hat (Syrowatka et al. 2017, Suppli et al. 2011, Suppli 2014), widersprechen dem nicht, da das Krankheitsstadium einen großen Einfluss auf die Aggressivität der Therapie hat. Welchen Einfluss die Prognose, bzw. die Perspektive, welche der Patient für sich sieht, auf den angegebenen Distress hat, lässt sich nicht angeben.

Unterschiede zwischen der Studien- und Referenzgruppe

Bei diesen Veränderungen unter der Erkrankung muss jedoch festgehalten werden, dass die Teilnehmerinnen dieser Studie vor der Erkrankung Unterschiede zur Referenzgruppe aufwiesen. So hatte die Studiengruppe im Vergleich zur Referenzgruppe einen deutlich späteren Chronotyp, einen größeren Social Jetlag sowie eine spätere Einschlaf- und teilweise Aufwachzeit. Unter der Erkrankung nivellierten sich die Unterschiede näherungsweise. Der Schlaf-Wach-Rhythmus der Studiengruppe näherte sich demnach unter der Erkrankung eher der „Norm“ an, als dass er aus ihr herausfiel.

Die Unterschiede dürften unter anderem mit dem deutlich höheren Anteil an Berufstätigen in der Studiengruppe zu erklären sein, da Berufstätigkeit mit beidem einhergeht (Roenneberg et al. 2003, Wittmann et al. 2006, Roepke and Duffy 2010). Die positive Korrelation zwischen Chronotyp und Social Jetlag

(Wittmann et al. 2006) konnte auch in dieser Studie aufgezeigt werden. Teilnehmer mit einem späten Chronotyp schienen also besonders anfällig für einen hohen Social Jetlag zu sein.

Die Unterschiede, die die Gruppe der Mamma-Karzinom Patientinnen vor der Erkrankung zur Referenzgruppe aufwies, könnten als Disposition für eine Malignomerkrankung angesehen werden: so wird ein Zusammenhang insbesondere zwischen hohem Social Jetlag und Malignomentstehung vermutet (Hansen et al. 2012, Papantonion et al. 2015). Ebenfalls wird ein Zusammenhang zu späten Chronotypen diskutiert (Davis et al. 2001, Schernhammer et al. 2003, Lahti et al. 2008, Ramin et al. 2013). Eine andere Interpretation dieser Unterschiede in der vorliegenden Arbeit wäre, dass es sich um eine besondere (großstädtisch, berufstätig) weibliche Population handelt, welche durch ihren abweichenden Lebensstil Unterschiede zur durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung aufweist.

5.3 Schlusswort

Im Wesentlichen lassen sich die hier gefundenen Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus mit der geänderten Berufstätigkeit und dem Distress (Belastung/Depression) durch die Erkrankung erklären. So fanden sich die stärksten Veränderungen in den Chronobiologika bei Patienten mit hohem Distress und bei einer Aufgabe der Berufstätigkeit. Die in Vorarbeiten gefundenen Unterschiede in der Distressneigung für Alter und Geschlecht konnten nachvollzogen werden. Die Unterschiede zwischen der Referenzgruppe und der Gruppe der Patientinnen mit Mamma-Karzinom lassen sich durch soziokulturelle Besonderheiten in der Studienpopulation zur Normalbevölkerung oder tatsächlich mit einer Krankheitsprädisposition erklären.

Ob die gefundenen Unterschiede in den Chronobiologika tatsächlich für eine Malignomentstehung prädisponieren, ließe sich nur mit epidemiologischen Untersuchungen klären, in denen die Inzidenz der Malignomerkrankungen

verglichen wird. Weitere Studien sollten untersuchen, welche Faktoren als mögliche Prädiktoren für einen hohen Distress unter Chemotherapie infrage kommen, so dass zukünftig bereits prophylaktisch eine intensivierete Betreuung für besonders gefährdete Patienten möglich werden könnte. Zudem sollte kritisch hinterfragt werden, ob sich die bisherigen Studien zu dieser Thematik zu sehr auf Schichtarbeiter fokussiert haben und ob zukünftige Studien auch vermehrt Berufstätige ohne Schichtarbeit in Hinblick auf potentielle Zusammenhänge zu Malignomen betrachten sollten.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A: Einverständniserklärung.....	128
Abbildung B: Verwendeter Fragebogen und Distress-Thermometer.....	129
Abbildung 1.1: Anteil der Tumorentitäten an der Studienpopulation.....	32
Abbildung 1.2: Anteil der Teilnehmer mit und ohne Chemotherapie an den Tumorgruppen.....	49
Abbildung 1.3: Anteil der Altersgruppen an der Studienpopulation.....	79
Abbildung 1.4: Anteil der Geschlechter an den Malignomgruppen.....	80
Abbildung 1.5: Anteil der Berufsgruppen an den Malignomgruppen.....	81
Abbildung 1.6: Anteil der Schichtdienstgruppen an der Studienpopulation.....	82
Abbildung 1.7: Anteil der Familienstandsgruppen an den Malignomgruppen.....	83
Abbildung 1.8: Anteil der BMI-Gruppen an den Malignomgruppen.....	84
Abbildung 1.9: Anteil der Rauchergruppen an den Malignomgruppen....	85
Abbildung 1.10: Anteil der Alkoholgruppen an den Malignomgruppen....	86
Abbildung 1.11: Anteil der Koffeingruppen an den Malignomgruppen....	87
Abbildung 1.12: Anteil der Sportgruppen an den Malignomgruppen.....	88
Abbildung 2: Chronotyp-Verteilung der Studienpopulation.....	34
Abbildung 3: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag, Schlafdefizit zwischen den Malignomgruppen.....	35
Abbildung 4: Veränderungen der Chronobiologika an freien und Arbeitstagen.....	43
Abbildung 5: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag, Schlafdefizit zwischen den Chemotherapie-Gruppen.....	51
Abbildung 6: Vergleich des Distress zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie.....	61
Abbildung 7: Unterschiede im Chronotyp, Social Jetlag und Schlafdefizit zwischen den Distress-Gruppen bei früherer bzw. aktueller Chemotherapie.....	66

Abbildung 8: Vergleich des Chronotyps, Social Jetlags und Schlafdefizits der Studiengruppe mit der Referenzgruppe.....	104
Abbildung 9: Vergleich der Berufstätigkeit und des Schichtdienstes der Studiengruppen an der Referenzgruppe.....	109
Abbildung 10: Vergleich des Social Jetlags nach Chronotyp bei Berufstätigen in der Studien- und Referenzgruppe.....	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation und ihre Biologika	89
Tabelle 2.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Malignomgruppe.....	38
Tabelle 2.2: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika nach Malignomentität.....	46
Tabelle 3.1: Gruppenvergleiche zu den Chronobiologika nach Chemotherapie.....	54
Tabelle 3.2: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika nach Chemotherapie.....	58
Tabelle 4.1: Gruppenvergleich und Häufigkeitsverteilung des Distress nach Malignomgruppen stratifiziert.....	63
Tabelle 4.2: Gruppenvergleich und Häufigkeitsverteilung der abgeleiteten Chronobiologika nach Distress-Gruppen stratifiziert.....	73
Tabelle 4.3: Häufigkeitsverteilungen zu den Chronobiologika an freien Tagen und Arbeitstagen in den Distress-Gruppen.....	74
Tabelle 4.4: Korrelationen zwischen den Chronobiologika vor der Erkrankung und dem Distress unter Chemotherapie.....	77
Tabelle 4.5: Distressneigung in Abhängigkeit von den Biologika der Studiengruppe.....	78
Tabelle 5.1: Unterschiede in den Chronobiologika zwischen den Berufsgruppen.....	93
Tabelle 5.2: Veränderungen der Chronobiologika in den Berufsgruppen	93
Tabelle 5.3: Berufstätigkeit in Abhängigkeit zu anderen Biologika.....	94
Tabelle 6.1: Chronobiologika in Abhängigkeit von den Biologika.....	98

Tabelle 6.2: Veränderungen der Chronobiologika in Abhängigkeit von den Biologika.....	100
Tabelle 7.1: Vergleich der Chronobiologika zwischen der Studiengruppe und Referenzgruppe. Stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht.....	106
Tabelle 7.2: Häufigkeitsverteilungen zum Anteil der Berufstätigkeit / Schichtdienst in der Studien- und Referenzgruppe. Stratifiziert nach Alter und weiblichem Geschlecht.....	107
Tabelle 7.3: Abgeleitete Chronobiologika in Abhängigkeit von der Berufstätigkeit im Vergleich zwischen der Studienpopulation und Referenzgruppe.....	111
Tabelle 7.4: Social Jetlag nach Chronotyp unter Berufstätigen in der Studien- und Referenzgruppe.....	111

7. Anhang

Abbildung A: Einverständniserklärung

Einverständnis- und Datenschutzerklärung

Erhebung von Daten zum Chronotyp (Zeittyp) und Lebensstil bei Tumorpatienten

Im Rahmen dieser Befragung werden persönliche Daten über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Daten und die Auswertung des Fragebogens erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Befragung folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich bereit, an der Erfassung des Chronotyps (Zeittyps) bei Patienten mit Krebserkrankungen teilzunehmen.

- Ich weiß, dass die Studie zur Erfassung meines Zeittyps und weiterer Faktoren meines Lebensstils freiwillig ist.
- Ich bin von Herrn/Frau (Dr. med.) ausführlich und verständlich über den Fragebogen, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir von der Prüfzahnärztin verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich behalte mir das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.
- Die Teilnahme an der Befragung hat keinen Einfluss auf meine jetzige oder evtl. spätere Therapien.
- Die Teilnahme an der Befragung hat keinen Einfluss auf meine laufende Therapie und Nachsorge und erfordert keine zusätzlichen Untersuchungen.

Datenschutz

Die Daten zu meiner Person, meiner Erkrankung und meiner Therapie werden in verschlüsselter Form, also pseudonymisiert zusammen mit dem von mir beantworteten Fragebogen weitergegeben und ausgewertet.

Ich bin mit der Erfassung meiner im Rahmen der Behandlung am Universitätsklinikum Frankfurt erhobenen Krankheitsdaten und der pseudonymisierten Weitergabe dieser Daten an Dr. Jutta Hübner und Prof. Dr. Horst-Werner Korf einverstanden.

Ich bin auch mit einer anonymisierten Verwendung meiner Daten für wissenschaftliche Veröffentlichungen einverstanden. Durch die Anonymisierung sind Rückschlüsse auf meine Person ausgeschlossen.

Eine Kopie der Patienteninformation der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
Datum und Unterschrift der Patientin/des Patienten

.....
Datum und Unterschrift des/r aufklärenden
Arztes/Ärztin

Abbildung B: Verwendeter Fragebogen und Distress-Thermometer



Chronotypfragebogen Teil 1 – vor der Erkrankung

Bitte beachten Sie, dass der Chronotypfragebogen aus zwei Teilen besteht:
Teil A1 vor der Erkrankung, Teil A.2 aktuelle Situation.

Bitte versuchen Sie sich in die Situation VOR der Erkrankung zurück zu versetzen.

1. Regelmäßige Arbeit (Beruf, Haushalt mit Kinderbetreuung)		ja	nein
1	Gehen Sie einer regelmäßigen Arbeit nach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Wenn ja, an wie vielen Tagen in der Woche?		

2. Schlafgewohnheiten		Arbeitstage	Freie Tage
1	Um welche Uhrzeit gehen Sie ins Bett?	Uhr	Uhr
2	Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen. Um welche Uhrzeit sind Sie bereit, einzuschlafen?	Uhr	Uhr
3	Wie lange brauchen Sie um einzuschlafen?	Minuten	Minuten
4	Um welche Uhrzeit wachen Sie auf?	Uhr	Uhr
5	Benötigen Sie zum Aufwachen einen Wecker?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
6	Wie lange brauchen Sie nach dem Aufwachen zum Aufstehen?	Minuten	Minuten

3. Aufenthalt im Freien	Arbeitstage		Freie Tage	
	Stunden	Minuten	Stunden	Minuten
Wie lange halten Sie sich im Sommer täglich draußen bei Tageslicht auf?				
Wie lange halten Sie sich im Winter täglich draußen bei Tageslicht auf?				

4. Schichtdienste

Arbeiten Sie seit längerer Zeit (Jahre) im Schichtdienst? ja nein

Chronotypfragebogen Teil 2 – aktuelle Situation

1. Regelmäßige Arbeit (Beruf, Haushalt mit Kinderbetreuung)		ja	nein
1	Gehen Sie einer regelmäßigen Arbeit nach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Wenn ja, an wie vielen Tagen in der Woche?		

2. Schlafgewohnheiten		Arbeitstage	Freie Tage
1	Um welche Uhrzeit gehen Sie ins Bett?	Uhr	Uhr
2	Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen. Um welche Uhrzeit sind Sie bereit, einzuschlafen?	Uhr	Uhr
3	Wie lange brauchen Sie um einzuschlafen?	Minuten	Minuten
4	Um welche Uhrzeit wachen Sie auf?	Uhr	Uhr
5	Benötigen Sie zum Aufwachen einen Wecker?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
6	Wie lange brauchen Sie nach dem Aufwachen zum Aufstehen?	Minuten	Minuten

3. Aufenthalt im Freien		Arbeitstage		Freie Tage	
		Stunden	Minuten	Stunden	Minuten
Wie lange halten Sie sich im Sommer täglich draußen bei Tageslicht auf?					
Wie lange halten Sie sich im Winter täglich draußen bei Tageslicht auf?					

4. Schichtdienste

Arbeiten Sie seit längerer Zeit (Jahre) im Schichtdienst? ja nein

Bitte beantworten Sie uns noch einige Fragen zu Ihrer Person

1. Daten zur Person

1.1 Alter:

18-30 Jahre 31-40 Jahre 41-50 Jahre 51-60 Jahre 61-70 Jahre > 70 Jahre

1.2 Geschlecht: männlich weiblich

1.3 Größe cm

1.4 Gewicht kg

1.5 Familienstand in Partnerschaft mit Kind(ern) lebend

in Partnerschaft ohne Kind(er) lebend alleinerziehend allein lebend

2. Ihre Tumorerkrankung

2.1 Was für eine Tumorerkrankung haben Sie?

.....

2.2 In welchem Jahr wurde die Diagnose zum ersten Mal gestellt?

2.3 Wurden Sie operiert? ja nein

2.4 Haben Sie eine weitere Therapie bekommen, bitte ankreuzen

Chemotherapie

Strahlentherapie

Antihormonelle Therapie

2.5 Bekommen Sie derzeit eine Therapie gegen die Tumorerkrankung? ja nein

2.6 Wenn ja, welche:

.....

.....

.....

3. Ihre Krankengeschichte

3.1 Leiden Sie an chronischen Erkrankungen?

Bitte nutzen Sie bei Bedarf die freie Zeile, um Ihre Erkrankungen zu benennen.

Herz-Kreislaufkrankung

Stoffwechselerkrankung

Erkrankung an Muskeln oder Gelenken

Hauterkrankung

psychische Erkrankung

.....

3.2 Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Falls ja, bitte hier auflisten:

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

..... regelmäßig bei Bedarf

4. Ihr Lebensstil

4.1 Wie viele Mahlzeiten nehmen Sie am Tag ein?

4.2 Wann nehmen Sie Ihre Hauptmahlzeit ein? An Arbeitstagen mittags abends

An freien Tagen mittags abends

4.3 Wie oft essen Sie im Durchschnitt am Tag Obst, Salat oder Gemüse?

nie 1x 2x 3x 4x und mehr

4.4 Sind Ihre Mahlzeiten arm an tierischen Fetten? ja nein

4.5 Rauchen Sie? ja nein

4.6 Wenn ja: Wie viele Zigaretten täglich? 1-5 6-10 10-15 >15

4.7 Wie viele Jahre haben Sie bisher in Ihrem Leben geraucht? 1-5 6-10 >10

4.8 Wie häufig trinken Sie Alkohol?

nie 1x/Woche mehrmals/Woche jeden Tag mehrmals täglich

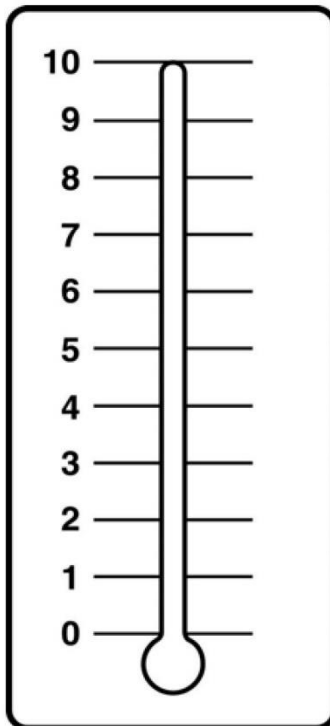
4.9. Wie häufig trinken Sie koffeinhaltige Getränke?

nie 1x/Woche mehrmals/Woche 1-2 x täglich öfter als 2x täglich

4.10. Wie oft treiben Sie in der Woche Sport (mindestens 30 Minuten)?

nie 1-2x mehr als 3x

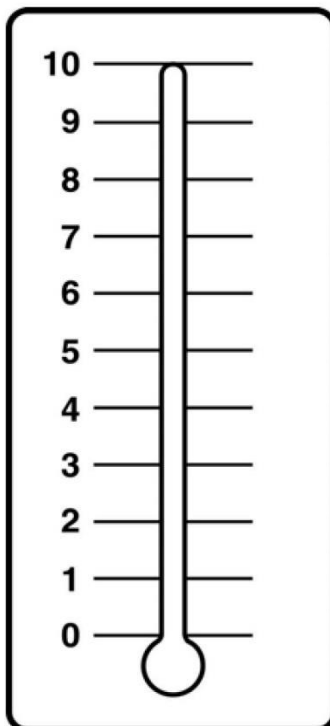
Bitte kreisen Sie am Thermometer die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich unter der aktuellen Chemotherapie fühlen:



Extreme distress (sehr starke Belastung)

No distress (keine Belastung)

Bitte kreisen Sie am Thermometer die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich unter den bisherigen Chemotherapien (falls erfolgt) fühlten:



Extreme distress (sehr starke Belastung)

No distress (keine Belastung)

8. Literaturverzeichnis

Aschoff J (1954) Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. *Naturwissenschaften*, 41, pp. 49-56.

Aschoff J and Wever R (1962) Über Phasenbeziehungen zwischen biologischer Tagesperiodik und Zeitgeberperiodik. *Zeitschrift für vergleichende Psychologie*, 46, pp. 115-128.

Akerstedt T (1976) Interindividual Differences in Circadian Patterns of Catecholamine Excretion, Body Temperature, Performance, and subjective Arousal. *Biological Psychology*, 4, pp. 277-292.

Aschoff J, Von Goetz C, Wildgruber C and Wever R (1986) Meal Timing in Humans during Isolation without Time Cues. *Journal of Biological Rhythms*, 1, pp. 151-162.

Adan A and Natale V (2002) Gender Differences in Morningness-Eveningness Preference. *Chronobiology International*, 19, pp. 709-720.

Ancoli-Israel S, Liu L, Marler M, Parker B, Jones V, Sadler G, Dimsdale J, Cohen-Zion M, Fiorentino L (2006) Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14, pp. 201-209.

Beckett M and Roden L (2009) Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer. *South African Journal of Science*, 105, pp. 415-420.

Blask D (2009) Melatonin, Sleep Disturbance and Cancer Risk. *Sleep Medicine Reviews*, 13, pp. 257-264.

Blinder V, Patil S, Eberle C and Maly R (2011) Early Predictors of Prolonged Unemployment after a Diagnosis of Breast Cancer. *Cancer Research*, 71, pp. 71-95.

Bhatti P, Mirick D and Davis S (2014) The impact of chronotype on melatonin levels among shift workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 71, pp. 195-200.

Bradley C, Neumark D, Bednarek H, Schenk M (2005) Short-term effects of breast cancer on labor market attachment: results from a longitudinal study. *Journal of Health Economics*, 116, pp. 609-616.

Buhr E, Yoo S, Takahashi J (2010) Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science*, 330, pp. 379-385.

Campos M, Hassan B, Riechelmann R, Del Giglio A (2011) Cancer-related fatigue: a practical review. *Annals of Oncology*, 22, pp. 1273 – 1279.

De Mairan J, d'Ortous (1729) Observation botanique. *Histoire de L'Académie Royale des Science*, pp.35–36.

DeCoursey P (1961) Effect of light on the circadian activity rhythm of the flying squirrel, *Glaucomys volans*. *Zeitschrift für vergleichende Physiologie*, 44, pp. 331-354.

Duffy J, Rimmer D, Silva E, Czeisler C (1999) Correlation of intrinsic circadian period with morningness–eveningness in young men. *Sleep*, 22, p. 92.

Davis S, Mirick D, Stevens R (2001) Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *National Cancer Institute*, 93, pp. 1557-1562.

Eastman C and Martin S (1999) How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Annals of Medicine*, 31, pp. 87–98.

Erren T, Pape H, Reiter R, Piekarski C (2008) Chronodisruption and Cancer. *Naturwissenschaften*, 95, pp. 367-382.

Erren T and Reiter R (2009) Defining Chronodisruption. *Journal of Pineal Research*, 46, pp. 245-247.

Filipski E, Delaunay F, King V, Wu M, Claustrat B, Gréchez-Cassiau A, Guettier C, Hastings M, Francis L (2004) Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Research*, 64, pp. 7879-7885.

Filipski E and Levi F (2009) Circadian Disruption in Experimental Cancer Processes. *Integrative Cancer Therapies*, 8, pp. 298-302.

Fleig D and Randler C (2009) Association between chronotype and diet in adolescents based on food logs. *Eating Behaviors*, 10, pp. 115-118.

Griefahn B (2002) Einsatz eines Fragebogens (D-MEQ) zur Bestimmung des Chronotyps bei der Zuweisung eines Schichtarbeitsplatzes. *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft*, 56, pp. 142-149.

Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, Dumont M (2007) Daily Light Exposure in Morning-Type and Evening-Type Individuals. *Journal of Biological Rhythms*, 22, pp. 151-158.

Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes C, Ontiveros-Uribe M, Natale V, De Ronchi D, Serretti A (2009) Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders*, 119, pp. 100-106.

Gupta R, Dahiya S, Bhatia M (2009) Effect of depression on sleep: Qualitative or quantitative? *Indian Journal of Psychiatry*, 51, pp. 117-121.

Gery S and Koeffler H (2010) Circadian Rhythms and Cancer. *Cell Cycle*, 9, pp. 1097-1103.

Goebel S and Mehdorn H (2011) Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer. *Journal of Neuro-Oncology*, 104, pp. 357-364.

Halberg F, Halberg E, Barnum C, Bittner J (1959) Physiology of 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regime and daily routine. *Photoperiodism And Related Phenomena In Plants and Animals*, pp.803-878.

Horne J, Brass C, Petitt A (1980) Circadian performance differences between morning and evening types. *Ergonomics*, 23, pp. 29-36.

Hagedoorn M, Buunk B, Kuijer R, Wobbes T, Sanderman R (2000) Couples dealing with cancer: Role and gender differences regarding psychological distress and quality of life. *Psychooncology*, 9, pp. 232,242.

Hansen J and Lassen C (2012) Nested case–control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occupational and Environmental Medicine*, 69, pp. 551-556.

Haus E (2002) Chronobiology of the Mammalian Response to Ionizing Radiation Potential Applications in Oncology. *Chronobiology International*, 19, pp. 77-100.

Hastings M, Reddy A, Maywood E (2003) A Clockwork Web: Circadian Timing in Brain and Periphery, in Health and Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, pp. 649-661.

Hegel M, Collins E, Kearing S, Gillock K, Moore C, Ahles T (2008) Sensitivity and specificity of the Distress Thermometer for depression in newly diagnosed breast cancer patients. *Psychooncology*, 17, pp. 556-560.

Hassett M, O'Malley A, Keating N (2009) Factors influencing changes in employment among women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer*, 115, pp. 2775-2782.

- Huang T and Lin C (2009)** The mediating effects of depression on sleep disturbance and fatigue: symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nursing*, 32, pp. 398-403.
- Kessler R, McGonagle K, Swarz M, Blazer D, Nelson C (1993)** Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, 29, pp. 85-96.
- Korczak A, Martynhak B, Pedrazzoli M, Brito A, Louzada F (2008)** Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, pp. 914-919.
- Korf H, Schomerus, Stehle J (1998)** Introduction. In: The pineal organ, its hormone Melatonin, and the photoneuroendocrine System. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, 146. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Kroenke K, Spitzer R, Williams J (2001)** The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16, pp. 606-613.
- Lahti T, Partonen T, Kyrrönen P, Kauppinen T, Pukkala E (2008)** Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *International Journal of Cancer*, 123, pp. 2148-2151.
- Leak R and Moore R (2001)** Topographic Organization of Suprachiasmatic Nucleus Projection Neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 433, pp. 312–334.
- Lee H, Billings H, Lehman M (2003)** The Suprachiasmatic Nucleus: A Clock of Multiple Components. *Journal of Biological Rhythms*, 18, pp. 435-449.

Levandovski R, Dantas G, Fernandes L, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, Hidalgo M, Allebrandt K (2011) Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiology International*, 28, pp. 771-778.

Liu L, Rissling M, Neikrug A, Fiorentino L, Natarajan L, Faierman M, Sadler G, Dimsdale J, Mills P, Parker B, Ancoli-Israel S (2013) Fatigue and circadian activity rhythms in breast cancer patients before and after chemotherapy: A Controlled Study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 1, pp. 12-26.

Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D (2012) Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders*, 141, pp. 343 – 351.

Longman A, Braden C, Mishel M (1999) Side-effects burden, psychological adjustment, and life quality in women with breast cancer: pattern of association over time. *Oncology Nursing Forum*, 26, pp. 909 – 915.

Paine S, Gander P, Travier N (2006) The epidemiology of morningness / eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *Journal of Biological Rhythms*, 21, pp. 68-76.

Maciejewski P, Prigerson H, Mazure C (2001) Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychological Medicine*, 31, pp. 593-604.

Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54, pp. 213-223.

Mehnert A, Hartung T, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Koch U, Faller H (2018) One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psycho-Oncology*, 27, pp. 75-82.

Miaskowski C (2004) Gender Differences in Pain, Fatigue, and Depression in Patients With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 32, pp. 139-143.

Newport D and Nemeroff C (1998) Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, pp. 215-237.

Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, Gómez-Acebo I, Llorca J, Peiró R, Jimenez-Moleón JJ, Arredondo F, Tardón A, Pollán M, Kogevinas M (2015) Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *International Journal of Cancer*, 137, pp. 1147-1157.

Rahn D, Ray D, Schlesinger D, Steiner L, Sheehan J, O'Quigley J, Rich T (2001) Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastasis of Nonsmall Cell Lung Cancer: Is There a Difference in Outcome Between Morning and Afternoon Treatment? *Cancer*, 117, pp. 414-420.

Reiter R and Richardson B (1992) Some Perturbations That Disturb the Circadian Melatonin Rhythm. *Chronobiology International*, 9, pp. 314-321.

Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M (2003) Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18, pp. 80-90.

Randler C (2008) Morningness-Eveningness Comparison in Adolescents from Different Countries around the World. *Chronobiology International*, 25, pp. 107-1028.

Roepke S and Duffy J (2010) Differential impact of chronotype on weekday and weekend sleep timing and duration. *Journal of Nature and Science of Sleep*, 2, pp. 213-220.

Randler C, Ebenhöf N, Fischer A, Höchel S, Schroff C, Stoll J, Vollmer C, Piffer D (2012) Eveningness is related to men's mating success. *Personality and Individual Differences*, 53, pp. 263-267.

Ramin C, Devore E, Pierre-Paul J, Duffy J, Hankinson S, Schernhammer E (2013) Chronotype and breast cancer risk in a cohort of US nurses. *Chronobiology International*, 30, pp. 1181-1186.

Schernhammer E, Laden F, Speizer F, Willett W, Hunter D, Kawachi I, Fuchs C, Colditz G (2003) Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95, pp. 825-828.

Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V (2007) Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet Oncology*, 8, pp. 1065-1066.

Pandi-Perumal S, Trakht I, Srinivasan V, Spence W, Maestroni G, Zisapel N, Cardinali D (2008) Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*, 85, pp. 335–353.

Selvi Y, Aydin A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L (2011) Chronotype Differences in Suicidal Behavior and Impulsivity Among Suicide Attempters. *Chronobiology International*, 28, pp. 170-175.

Syrowatka A, Motulsky A, Kurteva S, Hanley J, Dixon W, Meguerditchian A, Tambllyn R (2017) Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165, pp. 229-245.

Tankove I, Adan A, Buela-Casal G (1994) Circadian Typology and Individual Differences. A Review. *Personality and Individual Differences*, 16, pp. 671-684.

van't Spijker A, Trijsburg R, Duivenvoorden H (1997) Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosomatic Medicine*, 59, pp. 280-293.

Virtanen M, Ferrie J, Gimeno D, Vahtera J, Elovainio M, Singh-Manoux A, Marmot M, Kivimäki M (2009) Long Working Hours and Sleep Disturbances: The Whitehall II Prospective Cohort Study. *Sleep*, 32, No. 6.

Wilson G (1990) Personality, Time of Day and Arousal. *Personality and Individual Differences*, 11, pp. 153-168.

Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T (2006) Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology International*, 23, pp. 497-509.

Zigmond A and Snaith R (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, pp. 361-370.

Zavada A, Gordijn M, Beersma D, Daan S, Roenneberg T (2005) Comparison of the Munich ChronoType Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiology International*, 22, pp. 267-278.

9. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt

10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Chronobiologika und Malignomerkrankungen“

in der Dr. Senckenbergischen Anatomie, Institut für Anatomie II (Experimentelle Neurobiologie) unter Betreuung und Anleitung von Prof Dr. Frank Nürnberger mit Unterstützung durch Prof. Dr. Horst-Werner Korf und Dr. Daniel Ekhart ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt a.M., 06. Mai 2019

(Ort, Datum)



(Unterschrift)