

Analyse circadianer Temperaturländerungen bei endogener Depression

B. Pflug¹ und W. Martin²

¹ Universitäts-Nervenklinik, Osianderstraße 22, D-7400 Tübingen 1,
Bundesrepublik Deutschland

² Botanisches Institut der Universität, Kirschallee 1, D-5300 Bonn 1,
Bundesrepublik Deutschland

Analysis of Circadian Temperature Rhythm in Endogenous Depressive Illness

Summary. In long term studies on three endogenous depressive female patients, the circadian course of body temperature has been observed during depressive and manic episodes as well as during the intervals. The patients measured their oral temperature regularly, several times a day. The mathematical analysis, carried out with methods of digital signal processing using an interactive computer program system TIMESDIA, showed the following results: A period length of 24 h, independent on the state of mood. During depression and during mania, however, a greater variability of the daily temperature pattern was found, which resulted from changes of the phase relationship of higher harmonics.

Key words: Endogenous depression – Body temperature – Circadian rhythm – Applied signal processing.

Zusammenfassung. In Langzeitstudien bei drei endogen-depressiven Patientinnen wurde der circadiane Verlauf der Körpertemperatur während der Depression, im beschwerdefreien Intervall und während einer manischen Episode untersucht. Die Daten wurden zu bestimmten Tageszeiten von den Patientinnen selbst erhoben mittels oraler Temperaturmessung. Die mathematische Analyse erfolgte mit Methoden der digitalen Signalverarbeitung durch das interaktive Computerprogrammsystem TIMESDIA und zeigt folgende Ergebnisse: Eine Periodenlänge von 24 h wird unabhängig von der Befindlichkeit eingehalten. Während der Depression und während der Manie fand sich jedoch eine erhöhte Variabilität der Tagesgänge, die durch Phasenwinkeländerungen von höheren Harmonischen der Grundfrequenz zustande kommt.

Schlüsselwörter: Endogene Depression – Körpertemperatur – Circadianer Rhythmus – Zeitreihenanalyse.

Sonderdruckanforderungen an: Prof. Dr. B. Pflug

1 Einleitung

Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen der letzten Jahre haben darauf hingewiesen, daß depressive Phasen mit Auffälligkeiten im circadianen System einhergehen. So können circadian verlaufende Körperfunktionen Veränderungen in ihrem Gleichwert (z. B. Plasmacortisol, Sachar 1973; Speichelsekretion, Emrich et al. 1979; Körpertemperatur, Pflug et al. 1980), ihrer Phasenlage (Pflug et al. 1976) und ihrer Periodik (Pflug et al. 1976; Kripke et al. 1978) zeigen. Die Interpretation der recht unterschiedlichen Befunde läßt bislang nur den Schluß zu, daß während depressiver Phasen zentrale Regulationsvorgänge gestört sind (Emrich et al. 1979). Ihre Beziehungen zu pathogenetischen Mechanismen sind ungeklärt. Die unterschiedlichen Befunde hängen zum größten Teil mit methodischen Problemen zusammen (z. B. Datengewinnung, Analyseverfahren, medikamentöse und andere therapeutische Einflüsse). Die methodischen Schwierigkeiten beginnen mit der Wahl einer geeigneten Funktion. Diese muß relativ leicht zu registrieren sein, circadian verlaufen, und der Meßvorgang darf den Patienten nicht wesentlich beeinträchtigen. Allen drei Forderungen entspricht die Körpertemperatur, wobei die Frage nach deren Spezifität für die Depression offen bleiben muß. Für eine adäquate Aussage über circadiane Abläufe sind weiterhin Messungen über lange Zeiträume hinweg notwendig, möglichst an einzelnen Patienten unter Einschluß verschiedener Befindlichkeiten.

In der vorliegenden Studie werden die Veränderungen der circadianen Temperaturgänge und ihre Beziehungen zu verschiedenen Befindlichkeiten an drei endogen depressiven Patienten unter Einschluß eines manischen Zustandes sowie beschwerdefreier Intervalle untersucht. Für die Analyse der Daten wurde das Computersystem TIMESDIA (Martin und Brinkmann 1976) benutzt, mit dessen Hilfe signalanalytische Methoden interaktiv angewendet werden können. Äquidistante Meßwerte über längere Zeit sind hierzu Voraussetzung.

2 Kasuistik

2.1 Die Patientin Nr. 1, eine Bäckersfrau, wurde 1936 geboren und war zu Beginn der Untersuchung 40 Jahre alt. Mit 20 Jahren hatte sie eine erste depressive Phase, die nach stationärer Aufnahme unter Elektroschockbehandlung abklang. Im Anschluß an zwei Entbindungen (1963 und 1965) hatte sie jeweils mindestens 6 Monate anhaltende Depressionen. In den Jahren vor der jetzigen Untersuchung traten entweder im Herbst oder Frühjahr beginnende Depressionen auf, die immer mit einer erheblichen Gewichtsabnahme bis zu 20 kg einhergingen. Nach einer depressiven Phase von Oktober/November 1974 bis April 1975 nahm die Patientin stetig an Gewicht zu und fühlte sich wohl. Ende August verlor sie wieder an Gewicht; nach stärkeren Klagen über innere Unruhe begann eine tiefe depressive Verstimmung, die bis Juli 1976 anhielt. Obwohl die Patientin danach ihren Zustand als „ich fühle mich wohl“ einschätzte, konnten Tagesschwankungen bis Dezember 1976 registriert werden. In dieser Zeit beurteilte die Patientin ihren Zustand abends als besser. Von September 1976 bis April 1977 erhöhte sich ihr Körpergewicht stetig von 72 kg auf 96 kg. Der erneuten Depression im Juni 1977 ging wieder eine Gewichtsabnahme voraus. Die Patientin fühlte sich aufgereggt, innerlich verkrampft und geriet in eine schwere ängstlich-agitierte Depression, die zu stationärer Behandlung führte. Unter Amitriptylin, Lorazepam und vorübergehend Haloperidol remittierte das Krankheitsbild. Im beschwerdefreien Intervall ist die Patientin eine ausgeglichene, gesellige Frau, die ihren Haushalt sehr ordentlich, zuverlässig und pünktlich versorgt.

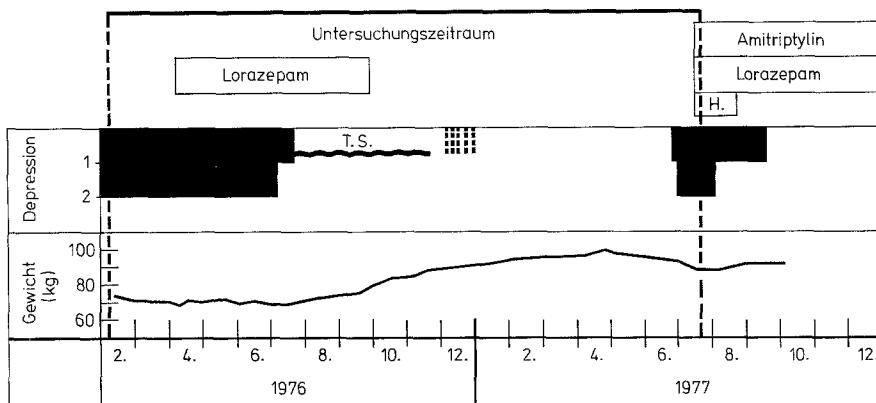


Abb. 1. Verlaufsabschnitt der Pat. Nr. 1. *H* = Haloperidol, *TS* = Tagesschwankungen, Unterbrochene Balken = Tagesschwankungen an vereinzelten Tagen, \emptyset = keine Medikation

2.2 Die Patientin Nr. 2, Hausfrau, wurde 1928 geboren und war zum Zeitpunkt der Untersuchung 48 Jahre alt. Sie hatte eine drei Jahre ältere Schwester (Patientin Nr. 3). Mit 34 Jahren litt sie erstmals unter einer drei Wochen anhaltenden depressiven Verstimmung während der dritten Schwangerschaft. Nach ihrer vierten Entbindung 1966 klagte sie die folgenden Jahre über depressive Verstimmungen von je etwa 4–6 Wochen Dauer mit unterschiedlich langen beschwerdefreien Intervallen (2–3 Monate). Sie nahm in den Verstimmungszeiten immer Imipramin ein. Nach einem beschwerdefreien Intervall von Oktober 1972 bis Januar 1973 kam sie im März 1973 in die Ambulanz, weil sie unter der üblichen medikamentösen Behandlung keine Besserung verspürte. Die Depression habe so immer angefangen: zuerst müsse sie wahllos essen — ganz gegen ihre sonstige Gewohnheit — sie nehme an Gewicht zu, habe nicht die Kraft, etwas Eßbares liegen zu lassen. Acht bis 14 Tage später gehe der Appetit zurück, sie esse immer weniger, und esstellten sich Schlafstörungen ein, vor allem könne sie nicht einschlafen und wache nachts 2–3mal auf. Dann überkomme sie die Angst, den Haushalt und die Kinder nicht mehr zu versorgen, die Energie lasse nach, manche tägliche Pflichten könne sie nur noch automatisch erfüllen, es fehle die Kraft. Sie könne sich nicht mehr freuen, alle Interessen seien weg. Zugleich besteht eine Neigung zu Obstipation. In dieser Zeit sei sie äußerst empfindlich gegenüber Lärm und Licht und fühle einen dumpfen Druck im Kopf, „als wenn mit großen Schuhen im Kopf herumgegangen wird“. Der Ehemann beschreibt sie in diesem Zustand als müde, langsam und um ein paar Jahre älter ausschend. Von Natur aus sei sie ein sehr fröhlicher und schwungvoller Mensch. Im April 1973 erfolgte die Einstellung auf Lithiumkarbonat. Unter dieser Therapie traten zwar weiterhin depressive Verstimmungszustände auf, die jedoch von wesentlich kürzerer Dauer waren und von der Patientin als gegenüber früher erträglich geschildert werden. Immer sind sie am Beginn mit einem starken Eßdrang verbunden. Im Untersuchungszeitraum trat bei ihr erstmals eine manische Verstimmung auf. Die Serumspiegel von Lithium lagen in dem Untersuchungszeitraum zwischen 0,73 und 1,04 mVal/l.

2.3 Die Patientin Nr. 3, Hausfrau, Schwester der Patientin Nr. 2, war zum Zeitpunkt der Untersuchung 51 Jahre alt und hatte mit 25 Jahren nach ihrer ersten Entbindung erstmals eine depressive Verstimmung. Jeweils im Anschluß an die weiteren Entbindungen im Alter von 31 und 32 Jahren traten ebenfalls kurzfristige Depressionen auf. In den folgenden Jahren von 1961 bis 1965 wurden 5 depressive Phasen von jeweils 3–5 Monaten Dauer durchgemacht. 1965 mußte sie wegen einer erneuten Depression stationär behandelt werden. Bis auf gelegentliche Schwankungen ging es ihr in den folgenden Jahren gut. Im Frühjahr 1972 trat eine Depression mit einer Dauer von 3 Monaten auf. Nach beschwerdefreiem Intervall wurde die Patientin dann im Oktober 1972 erneut depressiv. Unter der Behandlung mit antidepressiven Medikamenten und Schlafentzug konnte die Depression Mitte Dezember 1972 zum Abklingen gebracht werden. Von Juni bis August 1973 führte sie während einer weiteren Depression neben der

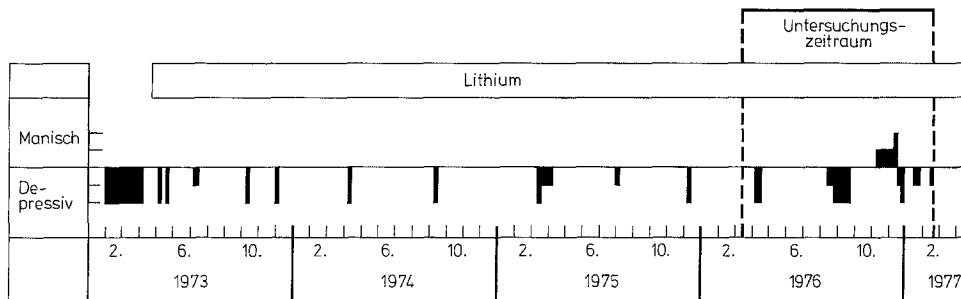


Abb. 2. Verlaufsabschnitt der Pat. Nr. 2

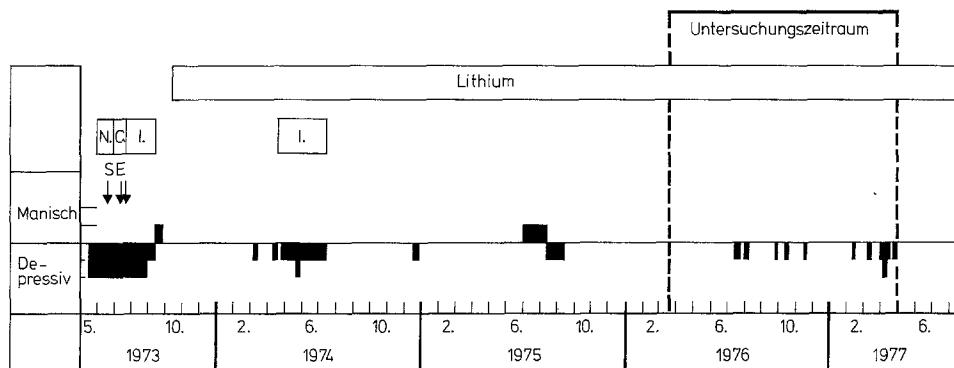


Abb. 3. Verlaufsabschnitt der Pat. Nr. 3. N = Nortriptylin, I = Imipramin, C = Chlorimipramin, SE = Schlafentzug

medikamentösen Therapie mit ihrem Ehemann selbständig mehrere Schlafentzüge durch. Sie brachten jeweils für 2-3 Tage eine Besserung des Befindens. Die Depression klang mit einer hypomanischen Nachschwankung im September ab. Ab Oktober 1973 erfolgte die Einstellung auf Lithiumkarbonat. In den folgenden Jahren wurden immer wieder kürzere depressive Schwankungen beobachtet, die nicht die Intensität früherer Verstimmungen erreichten. 1975 hatte sie im Sommer einen manischen Zustand: es sei die schönste Zeit ihres Lebens gewesen, sie habe sich voller Energie gefühlt, aufgedreht, ein Mundwerk „wie fünf“ gehabt, kaum zu schlafen brauchen, nachts Kuchen gebacken, sei um 5 Uhr aufgestanden, frisch und ohne Müdigkeit; sie habe sich über alles, auch die kleinsten Dinge, freuen können. Nach einer depressiven Nachschwankung war sie wieder ausgeglichen. In den depressiven Zeiten klagt die Patientin über Schmerzgefühl, Druck auf der Brust, Angst und innere Unruhe, Verlust von Interesse und Antrieb; sie könne sich über nichts mehr freuen, habe Minderwertigkeitskomplexe, die Umgebung gehe sie kaum etwas an, sie könne nicht durchschlafen, der Appetit schwinde, das Gewicht nehme ab. Im Untersuchungszeitraum konnten mehrere kurze depressive Verstimmungen beobachtet werden. Der Lithiumspiegel im Serum lag in dieser Zeit zwischen 0,61 und 1,15 mVal/l.

3 Methodik

3.1 Erhebung der Daten

Während des Untersuchungszeitraumes führten die Patienten ein Tagebuch, in welches sie an jedem Tag die zu bestimmten Zeiten oral gemessenen Körper-

temperaturen (6 Uhr, 9 Uhr, 12 Uhr, 15 Uhr, 18 Uhr, 21 Uhr) eintrugen. Die Messungen wurden mit einem herkömmlichen Glasthermometer durchgeführt. Gleichzeitig notierten die Patienten täglich ihr Befinden nach folgender Skala: 0 = ich fühle mich wohl; 1 = ich fühle mich nicht wohl; 2 = ich bin depressiv. Die hypomanischen und manischen Zeiten der Patientin Nr. 2 wurden nach Exploration von ihr und ihren Angehörigen vom Untersucher eingeschätzt. Hypomanisch entsprach einer deutlich gehobenen Stimmungslage mit ausgeprägter Umlaufigkeit, manisch, wenn eine Beeinträchtigung der Kritikfähigkeit hinzukam. Die Patientin Nr. 1 notierte zusätzlich täglich morgens ihr Körpergewicht. Während ihrer depressiven Phase im Juli/August 1977 (s. Abb. 1) mußte bei ihr vorübergehend die Temperatur durch das Pflegepersonal rektal gemessen werden.

3.2 Auswertung der Daten

3.2.1 Analysemethoden. Die Meßreihen der Temperaturdaten sind mit dem interaktiven Computerprogrammsystem TIMESDIA (Martin und Brinkmann 1976; Martin et al. 1977; Martin und Martin 1978) ausgewertet worden. TIMESDIA ist eine Methodensammlung von Zeitreihenanalysenverfahren, die vom Benutzer frei zu beliebigen Auswertestrategien kombiniert werden können.

Zunächst wird angenommen, daß die Meßreihe als Realisation eines stationären stochastischen Prozesses aufgefaßt werden kann, d.h. jeder Meßwert wird als Realisation einer zufälligen Größe aufgefaßt, wobei das zugrundeliegende Verteilungsgesetz zwar unabhängig von der Zeit ist, aber zwischen den zufälligen Größen zu verschiedenen Zeitpunkten Korrelationen bestehen können. Man mißt diese Korrelationen indirekt durch das Abschätzen des Leistungsspektrums, das die Verteilung der Gesamtvarianz über die Frequenzen angibt. Die abgeschätzten Werte des Leistungsspektrums lassen sich als das mittlere Amplitudenquadrat jeder Frequenz interpretieren, so daß lokale Maxima („peaks“) im Leistungsspektrum als mögliche Periodizitäten angesehen werden können. Ist das Leistungsspektrum dagegen eine Konstante, ist also die Varianz gleichmäßig über alle Frequenzen verteilt, so bezeichnet man den zugrundeliegenden Prozeß in Anlehnung an das weiße Licht als weißes Rauschen. Ebenfalls in Anlehnung an die Optik bezeichnet man z. B. auch Prozesse ohne Peaks im Leistungsspektrum, aber mit einer Betonung der niedrigen Frequenz als rotes Rauschen. Leistungsspektren sind daher für alle Meßreihen berechnet worden, um Aufschluß darüber zu erhalten, ob außer einer zu erwartenden 24-h-Periodik andere Frequenzen Anteile zur Meßreihe bringen, die sich über den des Rauschens erheben. Durch Anwendung der Periodogrammtechnik (Enright 1965; Doerrscheidt u. Beck 1975; Sokolov u. Bushell 1978) kann ein im Leistungsspektrum erkannter Peak weiter untersucht werden, nämlich ob unter der Stationaritätsannahme ein oder mehrere benachbarte Periodizitäten den Peak erzeugt haben. Man erhält also durch diese Methode eine genaue Periodenlängenabschätzung jeder entdeckten Periodizität.

Die Annahme der Stationarität, insbesondere das Problem, ob eine Periodizität ihre Periodenlänge stabil, i.e., unabhängig von der Zeit, beibehält, kann getestet werden durch Anwendung der komplexen Demodulation (Blume 1978; Martin 1978). Man erhält durch diese Methode eine Abschätzung der augenblicklichen Frequenz und Amplitude einer Periodik, und wenn diese Konstanten sind, so ist auch die Periodik stabil, i.e., ihre Parameter unabhängig von der Zeit. Dieser Test auf Stabilität erlaubt dann die Berechnung des Durchschnittssignals einer Periodik, z. B. hat man eine Periodik von 24 h Länge, die stabil ist, so hat man gezeigt, daß der „mittlere Tagesgang“ repräsentativ für jeden Tag ist, er insbesondere unverfälscht ist durch mögliche Phasensprünge, spontane Amplitudenänderungen und ähnliche Effekte, die ja alle durch die komplexe Demodulation angezeigt werden und damit berücksichtigt werden können.

3.2.2 Aufbereitung der Daten. TIMESDIA ist nur geeignet zur Analyse von äquidistant abgetasteten Meßreihen. Da aber in der Nacht, nämlich für 0.00 Uhr und 3.00 Uhr, keine Meßwerte gewonnen werden konnten, sind diese Werte

zwischen dem letzten gemessenen Tagwert (21.00 Uhr) und dem ersten am folgenden Tag gemessenen Wert (6.00 Uhr) linear interpoliert worden. Diese Methode erlaubt daher keineswegs die Berechnung der Lage des genau in der Nachtzeit zu erwartenden Temperaturminimums. Wie weit durch die Interpolation die Periodenlängenabschätzung mittels der Methoden von TIMESDIA beeinflußt worden ist, wird im nächsten Abschnitt dargestellt.

Ein weiterer Nachteil der vorliegenden Daten ist das Fehlen von Tagwerten, das durch Ausfall des Thermometers, durch Vergessen der Messung durch die Versuchsperson, aber auch durch die Unmöglichkeit, für die Versuchsperson eine Messung vorzunehmen, bedingt ist. Fehlende Werte sind ersetzt worden durch den Mittelwert, errechnet aus den vorhandenen Meßwerten des Tages. Fehlten alle Meßwerte eines Tages, so ist der Mittelwert des vorangehenden Tages eingesetzt worden. Der Einfluß dieses „Ergänzens“ der Daten auf die Methoden von TIMESDIA wurde ebenfalls untersucht (s. folgender Abschnitt). Dazu ist die Häufigkeit des Ausfalls von Tagmeßwerten durch Auszählen ermittelt worden.

3.2.3 Validität der Methoden. Bevor man die Daten mit TIMESDIA analysieren kann, ist also zu klären, wie weit einmal die Interpolation der Nachtwerte und zum anderen der Ausfall von Tagwerten die Analyseergebnisse beeinflußt.

Der Ausfall von Tagwerten kann als amplitudenmodulierendes Rauschen verstanden werden, das aber sicherlich nicht weiß ist, da nur Tagwerte ausfallen können. Zwar beeinflußt der Ausfall der 6.00-Uhr- oder 21.00-Uhr-Messung auch direkt die Nachtinterpolation, aber beide zu interpolierenden Nachtwerte stehen ja in Korrelation, das so erzeugte Rauschen auch daher nicht weiß sein kann. Im Leistungsspektrum hat man daher ein Niveau für das Rauschen zu erwarten, das nicht konstant über den Frequenzen ist. Die Interpolation der Nachtwerte kann als eine Formänderung des zu messenden Signals verstanden werden, wenn seine Periodenlänge 24 h beträgt. Diese Formänderung erzeugt im Leistungsspektrum zusätzliche Peaks auf den Vielfachen der Grundfrequenz: Das Signal erleidet somit eine harmonische Verzerrung. Hat nun das gemessene Signal eine Periodenlänge, die verschieden von 24 h ist, so tritt zumindest als weiterer Effekt eine Amplitudenmodulation auf. Der Ausfall von Meßwerten auf Methoden der Zeitreihenanalyse ist von verschiedenen Autoren bereits untersucht worden (z. B. Parzen 1963; Bloomfield 1970; Haggan 1977), aber der Einfluß von sowohl zufälligen als auch periodisch ersatzlosem Ausfallen von Meßwerten auf Frequenz- und Amplitudenabschätzungen der diskreten Komponente eines stochastischen Prozesses noch nicht. Unter ersatzlosem Ausfallen verstehen wir, daß keinerlei Information über die ausgefallenen Werte zur Verfügung steht. Haggan (1977) betrachtet als Spezialfall das Periodogramm eines Prozesses mit Ausfällen, bei dem das Integral über die nicht meßbaren Werte bekannt ist.

Daher sind Simulationsexperimente, durchgeführt mit dem Simulationsteil von TIMESDIA, benutzt worden, um die Einflüsse zu untersuchen. Dazu sind mit TIMESDIA Sinuswellen mit der Periodenlänge 22,5, 23,5, 24 und 24,5 (in h) mit gleichem Abtastintervall (also 3 h) und vergleichbarer Länge (750 Werte) erzeugt worden. Diese sind überlagert worden mit Gausschem weißem Rauschen oder mit einem korrelierten Rauschen (rot gefärbt), nämlich einem autoregressiven Prozeß zweiter Ordnung (Beispiel 1 aus Anderson 1971, S. 640). Das Verhältnis Signal zu Rauschen (also der Quotient aus Amplitudenquadrat des Signals und der Varianz des Rauschens) ist als 10 dB und 3 dB gewählt worden, um zum Experiment vergleichbare Werte zu haben. In diesen mit TIMESDIA simulierten Zeitreihen ist nun der Ausfall von Tagwerten mit den abgeschätzten Wahrscheinlichkeiten simuliert worden. Eine Gleichverteilung ist benutzt worden, um zu ermitteln, welcher Tagwert ausfallen soll. Als letztes sind dann noch die Nachtwerte durch die im Abschnitt 3.2.2 beschriebene Interpolationsmethode ersetzt worden, wobei die Nachtwerte immer die Nachtwerte eines 24-h-Rhythmus darstellen, unabhängig von der Periodenlänge des simulierten Sinus. Es soll ja untersucht werden, ob die Nachtinterpolation das Erkennen einer Periodizität mit von 24 h verschiedener Periodenlänge verhindert, also stets eine 24-h-Rhythmus erzeugt. Ausgewählte Zeitreihen sind in Abb. 4 gezeigt. Als Ergebnis dieser Simulationsexperimente läßt sich feststellen:

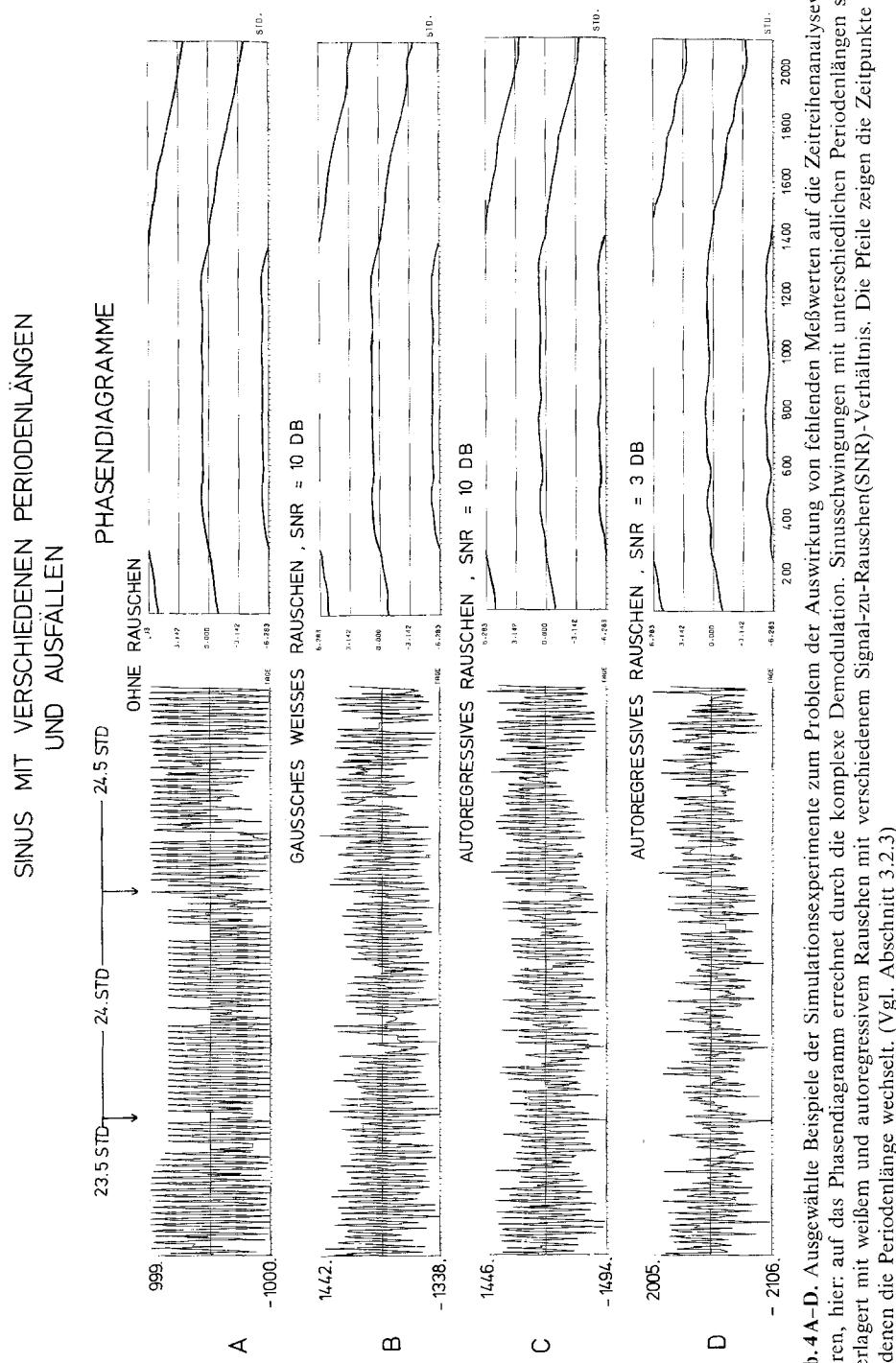


Abb. 4 A-D. Ausgewählte Beispiele der Simulationsexperimente zum Problem der Auswirkung von schließenden Meßwerten auf die Zeitreihenanalyseverfahren, hier: auf das Phasendiagramm errechnet durch die komplexe Demodulation. Sinusschwingungen mit unterschiedlichen Periodenlängen sind überlagert mit weißem und autoregressivem Rauschen mit verschiedenem Signal-zu-Rauschen(SNR)-Verhältnis. Die Pfeile zeigen die Zeitpunkte an, an denen die Periodenlänge wechselt. (Vgl. Abschnitt 3.2.3)

- a) Der Ausfall der Tagmeßwerte ist als rotes Rauschen, also ähnlich wie der simulierte auto-regressive Prozeß zu verstehen.
- b) Die Nachtinterpolation hat keinen Einfluß auf die Periodenlängenabschätzung. Es wird allerdings die Auflösungskraft des Periodogramms herabgesetzt, i.e., die Peaks werden breiter. Das allerdings spielt bei dem vorhandenen Signal zu Rauschen-Verhältnis keine Rolle.
- c) Wie schon bereits erwähnt, wird die Form des periodischen Signals durch die Nachtinterpolation verändert; im Leistungsspektrum treten daher stets Peaks auf den höheren Harmonischen der Grundfrequenz auf.
- d) Die Phasenabschätzung der komplexen Demodulation der 24-h-Periodik wird ebenfalls durch die Nachtinterpolation nicht verzerrt.
- e) Der Ausfall von Meßwerten kann in den durch die Interpolation bedingten höheren Harmonischen Phasensprünge erzeugen. Diese sind daher als Artefakte der Meßmethode zu verstehen.

Bis auf die Fälle d) und e) waren die Ergebnisse des Simulationsexperimentes aus den theoretischen Untersuchungen her zu erwarten (vgl. Martin 1979 und die oben zitierten Arbeiten). Im Fall von Signalen mit veränderlicher Periodenlänge ist eine theoretische Untersuchung den Autoren nicht bekannt.

4 Ergebnisse

4.1 Frequenzen

Die mit TIMESDIA berechneten Leistungsspektren haben für alle betrachteten Patienten und für alle Befindlichkeiten eine ähnliche Form: Sie zeigen einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Peak auf der Nullfrequenz und eine Peakfolge auf den Frequenzen, die zur circadianen Rhythmisik und ihren Harmonischen gehören. Ein Rauschniveau, das leicht rot gefärbt ist, ist ebenfalls überall vorhanden.

Der Peak auf der Nullfrequenz kann durch das Einwirken von Langzeitkörpertemperaturschwankungen erklärt werden. Diese sind bedingt z. B. durch die Menstruationszyklen. Da einerseits Langzeittrends stets die Analyseergebnisse verzerrn und andererseits in den vorliegenden Daten sich mit verschiedener Intensität bemerkbar machen, sind alle analysierten Zeitreihen hochpaßgefiltert worden. Das benutzte Hochpaßfilter ist die Approximation an ein trapezoides ideales Filter mit Eckpunkten bei $1/(100.h)$ und $1/(80.h)$. Die Gesamtzahl der Filtergewichte im Zeitbereich beträgt dabei 43 bei Glättung durch das Lanczos-Fenster (vgl. Martin et al. 1977).

Die Analyse des Peaks, der sich im circadianen Bereich befindet, mit Hilfe des Periodogramms ergibt für alle betrachteten Patienten eine Periodenlänge von 24 h. Es sind also insbesondere in dem vorliegenden Datenmaterial keine Stücke gefunden worden, die eine kürzere oder längere Periodenlänge haben. Die weitere Analyse dieses Peaks mit der komplexen Demodulation zeigt hier, daß zwar die Amplitude der 24-h-Periodik zeitabhängig ist, aber nicht die Periodenlänge. Also wird die Periodenlänge von 24 h unabhängig von einer Depression stabil eingehalten. Abbildung 5 zeigt die Analyseergebnisse eines ausgewählten Datenstückes.

4.2 Der Tagesgang der Temperatur

Aufgrund der Ergebnisse aus Abschnitt 4.1 und der Bemerkungen in Abschnitt 3.2.1 ist der mittlere Tagesgang unverzerrt, wenn man von den Amplitudenschwankungen der 24-h-Periodik absieht. Diese Amplitudenschwankungen gehen

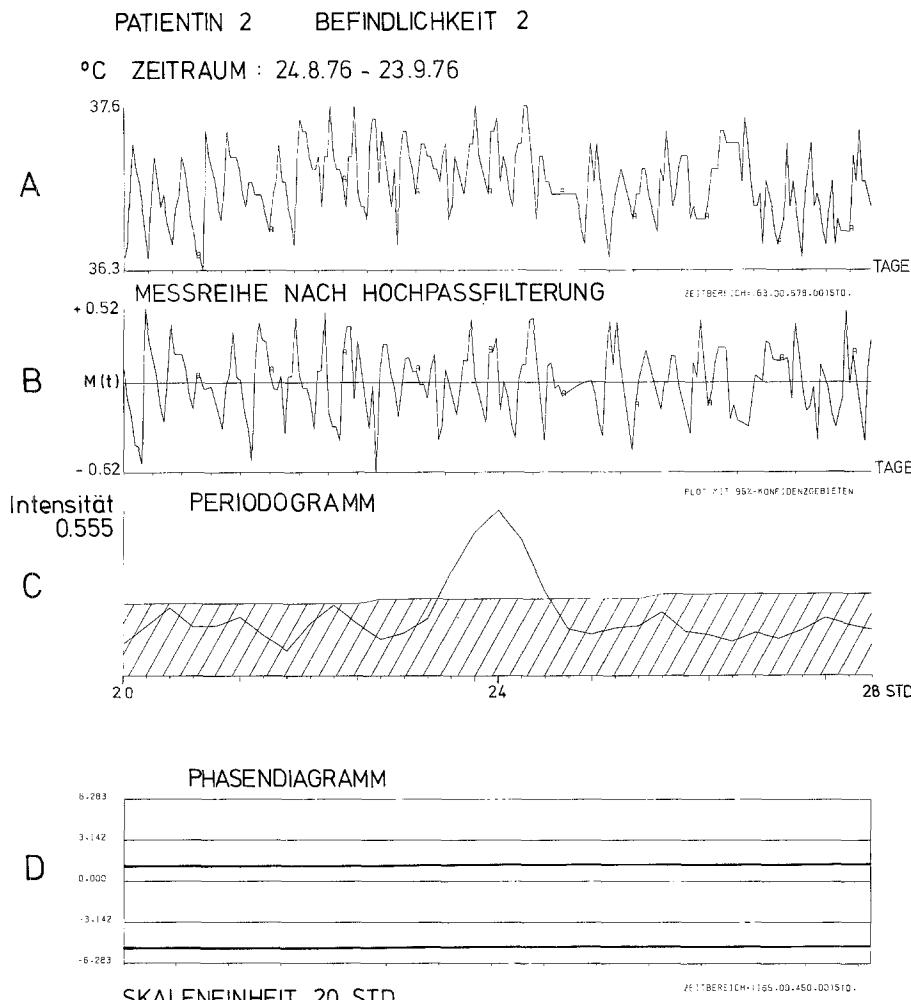


Abb. 5A-D. Beispiel einer Zeitreihenanalyse: Originalmeßreihe (A), Meßreihe nach Hochpaßfilterung (B), Periodogramm (C), das anzeigt, daß eine Periodenlänge von 24 h signifikant in der Meßreihe vorhanden ist (Schätzwerte, die aus dem schraffierten Gebiet herausragen, sind signifikant auf dem 95%-Niveau) und Phasendiagramm (D), errechnet mittels der komplexen Demodulation, die Stabilität der Rhythmus anzeigend (Eine Gerade im Phasendiagramm zeigt eindeutig eine zeitunabhängige Periodenlänge an.)

aber gleichmäßig in jede Punktschätzung des mittleren Tagesganges ein, so daß sich insgesamt doch ein unverzerrtes Bild des durchschnittlichen Tagesganges der Körpertemperatur ergibt. Diese sind für alle Patienten getrennt nach den angegebenen Befindlichkeiten abgeschätzt worden (Abb. 6). Dabei fallen individuelle Unterschiede offensichtlich wesentlich stärker ins Gewicht als die Befindlichkeit, wenn man die Form des durchschnittlichen Tagesganges betrachtet.

Es läßt sich jetzt berechnen, mit welcher Intensität (Signalenergie) der durchschnittliche Tagesgang zu der Gesamtvarianz der Zeitreihe beiträgt. Dazu wird der durchschnittliche Tagesgang von der Zeitreihe subtrahiert und dann die

PATIENTIN : 1

BEFINDLICHKEIT : 0

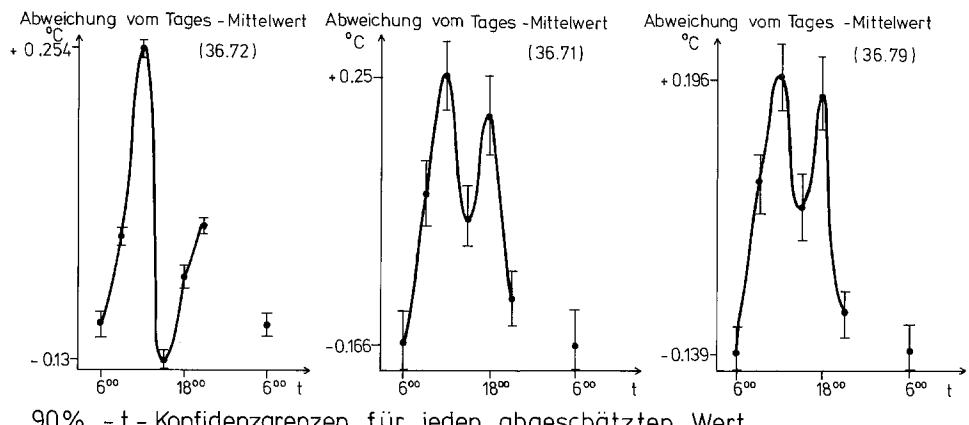


Abb. 6A

PATIENTIN : 2

BEFINDLICHKEIT : 0

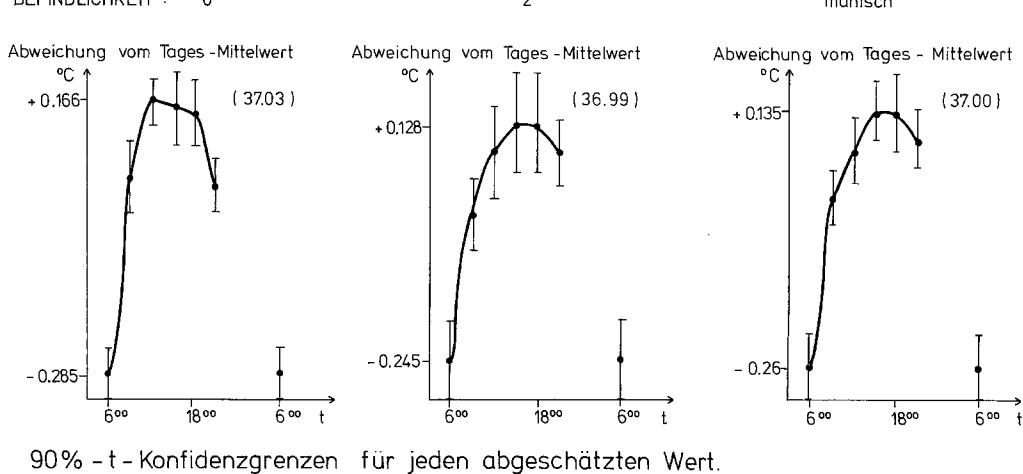


Abb. 6B

Varianz dieser Residuen abgeschätzt. Die Differenz dieser beiden Stichprobenvarianzen ist dann die „Energie“ der Zeitreihe, die sich durch den durchschnittlichen Tagesgang erklären lässt. Die Signalenergien dieser Tagesgänge für die betrachteten Zeitreihen befinden sich in Tabelle 1.

4.3 Variabilität der Tagesgänge in der Depression

Ein durchschnittlicher Tagesgang ist dann stabil, hat also eine zeitunabhängige Frequenz und Form, wenn die Grundfrequenz mit allen höheren Harmonischen,

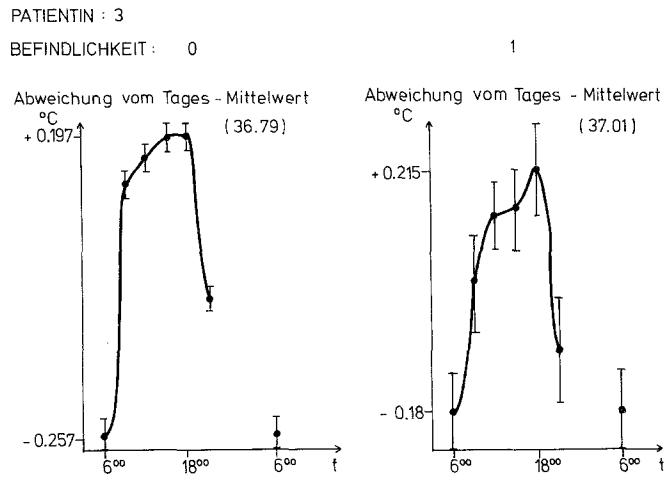


Abb. 6A-C. Mittlerer Tagesgang der gemessenen Körpertemperatur der untersuchten Patientinnen in Abhängigkeit von der selbsteingeschätzten Befindlichkeit (vgl. Abschnitt 4.2)

Abb. 6C

Tabelle 1. Signalenergie im durchschnittlichen Tagesgang

Patientin	Befindlichkeit	1		2	
		0	1	0	1
1	10.08.-22.06.	38,7%	02.06.-09.08.	29,2%	07.02.-31.05. 26,9%
	11.11.-28.05.	64,3%			27.06.-15.07. 43,0%
2	16.04.-25.05.	46,4%	07.11.-20.12.	37,4%	24.08.-23.09. 31,0%
	10.06.-22.07.	45,7%	(manisch)		
3	31.05.-16.07.	58,7%	17.07.-08.08.	30,6%	^a
	09.08.-25.02.	55,1%			

^a Die Anzahl der Tage mit Befindlichkeit 2 ist hier zu gering für eine geeignete Analyse

die ja die Form eines periodischen Signals bestimmen, eine konstante Phasendifferenz besitzt, diese Phasendifferenz also wieder zeitunabhängig ist. Ein reines Sinussignal ist daher immer stabil, da es keine höheren Harmonischen enthält. Ein variabler Tagesgang entsteht also, wenn höhere Harmonische Frequenzänderungen oder Phasensprünge besitzen, aber dagegen die Grundfrequenz unverändert bleibt.

Das läßt sich mit TIMESDIA messen, indem man die signifikant vorhandenen höheren Harmonischen mittels komplexer Demodulation analysiert. Die Signifikanz höherer Harmonischer erhält man durch das Leistungsspektrum. Ausgewählte Ergebnisse dieser Analyse sind in den Abb. 7-9 gezeigt. Die Analyse ergibt, daß in der Depression „spontane“ Phasenwinkeländerungen der 2. und 3. Harmonischen zur Grundfrequenz auftreten.

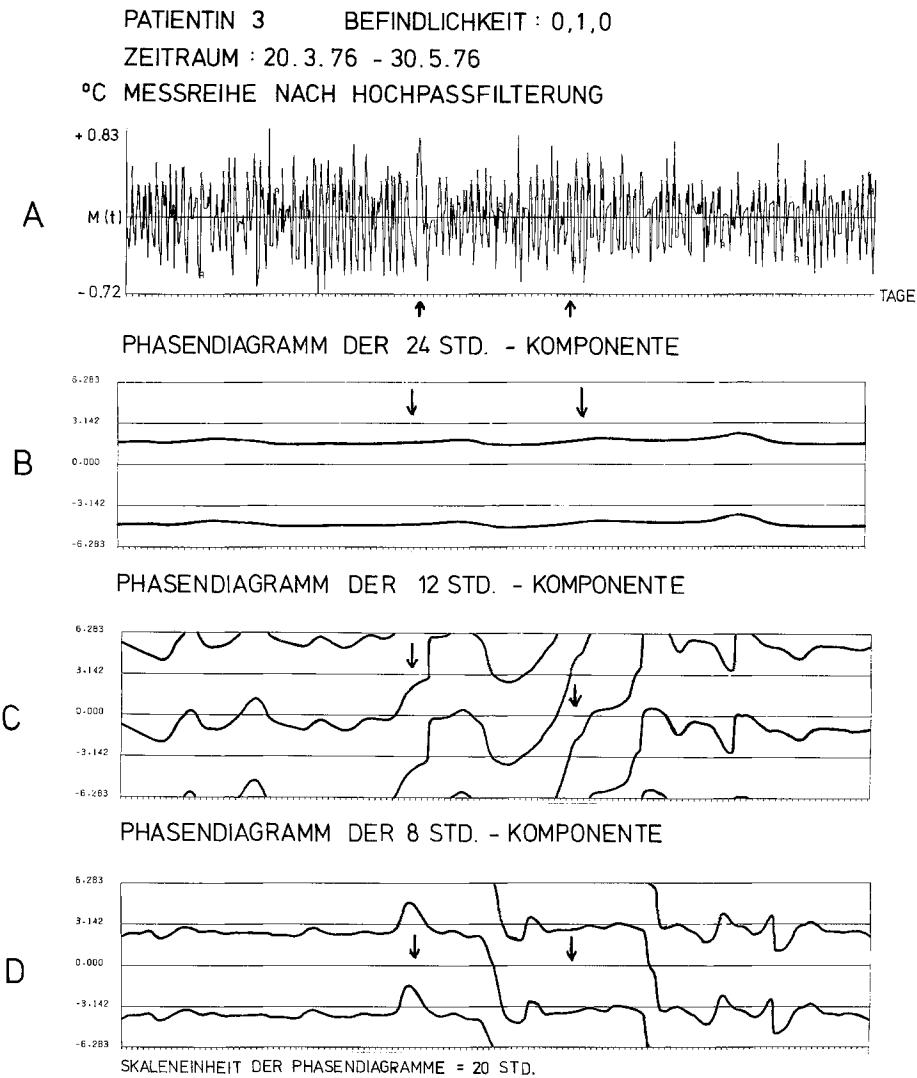


Abb. 7A-D. Beispiel der Auswirkung eines von der Patientin 3 als nicht normal (1) empfundenen Zeitraums auf die Stabilität der Körpertemperatur: Die Grundfrequenz ist stabil (B), während Phasensprünge in der 2. und 3. Harmonischen (C, D) auftreten (vgl. Abschnitt 4.3). Die Pfeile zeigen den Wechsel der Befindlichkeit an

Nun ist in Abschnitt 3.2.3 festgestellt worden, daß Phasensprünge in den höheren Harmonischen durch die Meßmethode erzeugt werden können. Anhand der Originaldaten, in denen Ausfälle von Meßwerten aufgezeichnet sind, kann aber festgestellt werden, welche der durch die komplexe Demodulation in den höheren Harmonischen festgestellten Phasensprünge Artefakte sind und welche nicht, nämlich dann nicht, wenn in der Umgebung eines festgestellten Phasensprungs keine Ausfälle zu verzeichnen sind.

Da aber die Forminstabilitäten des Tagesganges der Körpertemperatur nur in depressiven Zeiträumen beobachtet werden, ergibt sich noch die Möglichkeit, daß eine Korrelation zwischen der Ausfallhäufigkeit von Messungen durch die Patienten und ihrer Befindlichkeit besteht, mit anderen Worten: Sind abweichende Tagesgänge in der Depression artefakt bedingt durch

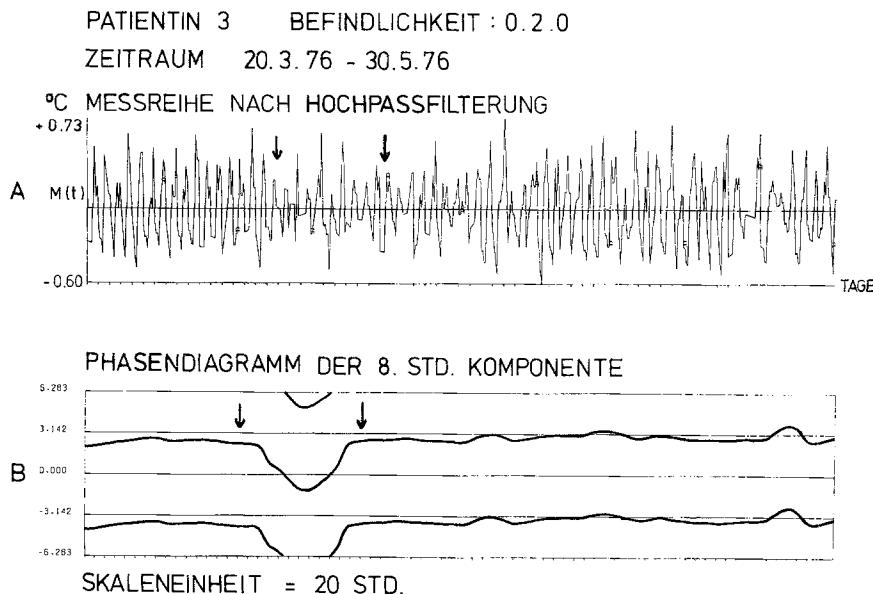


Abb. 8 A und B. Beispiel der Auswirkung eines von der Patientin 3 als depressiv (2) empfundenen Zeitraumes auf die Stabilität der Körpertemperatur: Störung des Phasengangs der 3. Harmonischen der Grundfrequenz (B) (vgl. Abschnitt 4.3). Die Pfeile zeigen den Wechsel der Befindlichkeit an

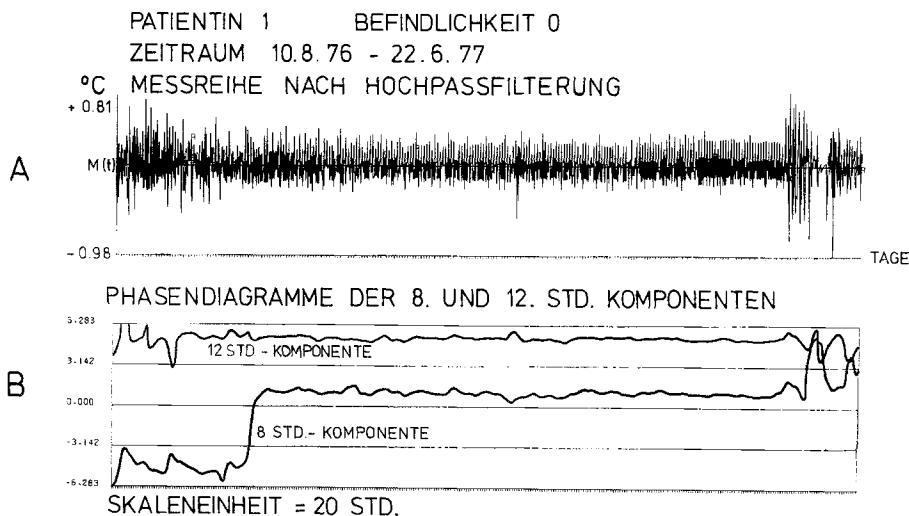


Abb. 9 A und B. Meßreihe nach Hochpaßfilterung eines von der Patientin 1 als normal (0) bezeichneten Zeitraums (A), der aber am Anfang und Ende „Tagesschwankungen“ im Befinden einschließt. Die Phasendiagramme der 2. und 3. Harmonischen der Grundfrequenz (B) lassen ein Ablesen der empfundenen Tagesschwankungen zu (vgl. Abschnitt 5)

häufigeres Vergessen von Messungen? Um diese Möglichkeit zu untersuchen, ist eine Kreuzkorrelations- und Spektralanalyse der Befindlichkeit gegen die Anzahl der pro Tag ausgefallenen Werte durchgeführt worden. Am Beispiel der Patientin 3 konnte keine im Spektrum signifikant von Null verschiedene Kohärenz gefunden werden.

5 Diskussion

Während der Zeit depressiver und manischer Verstimmung konnte keine von 24 h abweichende *Frequenz* gefunden werden. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu einigen Ergebnissen anderer Arbeiten. So konnte bei einer Patientin mit einer depressiven Phase neben dem 24-h-Rhythmus eine Kurzzeitkomponente der Körpertemperatur von 22,5 h gefunden werden, die im beschwerdefreien Intervall verschwand (Pflug et al. 1976). Dieser Befund ließ sich in vier weiteren depressiven Phasen anhand von Langzeit-Untersuchungen bei dieser Patientin nicht bestätigen (Pflug et al. 1976, 1981). Er könnte durch die Methodik der Temperaturmessung erklärt werden: Während die Messungen anfangs vom Pflegepersonal durchgeführt wurden — die Patientin mußte wegen der Schwere der Depression stationär behandelt werden —, führte sie in der Folgezeit die Messungen zu den vorgeschriebenen Zeiten selbsttätig durch. Daher ist eine Zeitgeberfunktion durch den Meßvorgang selbst nicht auszuschließen und auch bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zu berücksichtigen. In den Untersuchungen von Atkinson et al. (1975) und Kripke et al. (1978), die während der Depression kürzere circadiane Rhythmen fanden, sind die Daten nicht zu bestimmten vorher festgelegten regelmäßigen Zeiten erhoben worden. Anhand der so zu beliebigen Zeiten vom Patienten ermittelten Werte bestimmten diese Autoren die dafür bestpassende Sinuskurve und rechneten mit deren Akrophase — eine Methode, die der unsrigen nicht vergleichbar ist. Atkinson et al. (1975) und Kripke et al. (1978) beschrieben nach dieser Methode eine unter Lithium auftretende Verlangsamung circadianer Rhythmen. Die Lithiumresponder (5 Patienten) hatten anfangs schnellere circadiane Rhythmen. Die Patientin mit der 22,5-h-Komponente (Pflug et al. 1976) zeigt diese unter Lithium, war jedoch kein Lithium-Responder.

In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich keine unterschiedlichen Befunde hinsichtlich der Frequenz der Körpertemperatur zwischen der Patientin 1 ohne Lithium sowie der Patientin 2 und 3 mit Lithium. Daß Lithiumsalze die circadiane Periodik des Menschen verlangsamen können, wurde in einer Untersuchung von Johnsson et al. (1979) mitgeteilt. Die Frage der Periodenlängen in manischen und depressiven Zeiten sowie der Einfluß von Lithiumsalzen ist weiterhin ungeklärt und müßte durch vom Patienten weniger abhängige Messungen circadianer Funktionen geklärt werden, z. B. nach der bei Johnsson et al. (1979) beschriebenen Methode.

Die *Tagesgänge* der Körpertemperatur unterscheiden sich bei der Patientin 1 im Intervall und den Zeiten der Verstimmung, in denen neben einem zweiten Gipfel um 18 Uhr auch größere Streuungen auffallen (Abb. 6a). Diese größeren Streuungen finden sich auch bei den Patienten 2 und 3, deren Kurvenverlauf sich jedoch nicht wesentlich unterscheidet (Abb. 6b und 6c). Das Maximum des mittleren Tagesganges der Körpertemperatur wird bei der Patientin Nr. 2 in der Depression und in der Manie um 15 Uhr erreicht, während es in der beschwerde-

Tabelle 2. Signalenergie in Befindlichkeit 0 in Abhängigkeit von Tagesschwankungen bei Patientin 1

Tagesschwankung 10.08.-11.11.	Keine Tagesschwankung 01.02.-30.04.
26,7%	70,1%

freien Zeit um 12 Uhr liegt. Aus Tabelle 1 geht hervor, mit welcher Intensität der durchschnittliche Tagesgang zur Gesamtvarianz einer Zeitreihe beiträgt (sog. Signalenergie). In der Depression und auch in dem einen vorhandenen Fall einer manischen Verstimmung ist die Signalenergie niedriger als bei normaler Befindlichkeit (Tabelle 1). Eine Ausnahme macht hier der Wert 38,7% bei Patientin 1, Befindlichkeit 0. Hierauf wird weiter unten eingegangen. Der Trend in Tabelle 1 läßt sich auf verschiedene Art und Weise interpretieren: 1) Die Amplitude ist absolut geringer in depressiven Phasen. 2) Die Amplitude ist relativ zum Rauschen geringer in depressiven Phasen. 3) In der Depression treten vermehrt Amplitudenschwankungen auf. 4) Die Form des Tagesganges variiert von Tag zu Tag, i.e., die höheren Harmonischen sind nicht mehr an die Grundschwingung angekoppelt. 5) Die Grundschwingung ist in der Depression instabil, d.h. ihre Frequenz ändert sich in der Zeit.

Bereits in Abschnitt 4.1 ist der Fall 5) ausgeschlossen worden (vgl. Abb. 5). Abbildung 6 zeigt, daß die Gesamtvariation des mittleren Tagesganges nicht durch depressive Phasen beeinflußt wird, womit es keinen Grund gibt, den Fall 1) anzunehmen, und die Analyse der Amplitudendiagramme der 24-h-Periodik (vgl. Abschnitt 4.1) zeigt auch keine Abhängigkeit der Amplitudenschwankungen von der Depressivität, so daß es auch keinen Grund gibt, den Fall 3) anzunehmen. Nun gilt aber weiter: 4) impliziert 2), i.e., die Variation des Tagesganges bewirkt eine höhere Streuung der Mittelwerte, errechnet über die zu gleicher Tageszeit gemessenen Werte. In Abschnitt 4.3 ist gezeigt worden, daß tatsächlich eine höhere Variation des Tagesganges bei Depression festzustellen ist, so daß dieses Phänomen zur Erklärung der Werte aus Tabelle 1 hinreichend ist. Ob nun darüber hinaus noch andere Einflüsse die Varianz des Rauschens (also Fall 2) bewirkend anheben, läßt sich mittels der vorhandenen Daten nicht bestimmen.

Mit dieser Interpretation läßt sich auch der Ausnahmewert von Tabelle 1 erklären. Abbildung 9 zeigt die Phasendiagramme des zugrundeliegenden Zeitraumes: Man stellt fest, daß am Anfang und am Ende Phasensprünge in den genannten Komponenten auftreten, so daß dies nach unserer oben aufgestellten Regel der Befindlichkeit „Ich fühle mich wohl“ widersprüche. Eine genauere Betrachtung der Selbstbewertung der Patientin 1 zeigt aber, daß dies nicht der Fall ist (Tabelle 2). Die Patientin gibt nämlich in diesen Zeitabschnitten Tagesschwankungen trotz Befindlichkeit 0 an. Obwohl sie keine Beschwerden hat, findet sie einen Unterschied ihrer Stimmung morgens gegenüber abends. Der mit unserer Methode des Berechnens von Phasendiagrammen der 2. und 3. Harmonischen der Grundfrequenz gefundene Zeitraum, für den wir aufgrund unserer Regel Befindlichkeit 0 vorhersagen (vgl. Tabelle 1, Patientin 1, Befindlichkeit 0, 2. Wert), entspricht den Angaben der Patientin, wenn die selbst empfundenen Tagesschwankungen bei Befindlichkeit 0 berücksichtigt werden.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß depressive und manische Verstimmungen mit Veränderungen im circadianen System einhergehen. Sie zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung in einer erhöhten Variabilität der Tagesgänge der oralen Körpertemperatur, nicht jedoch in Veränderungen circadianer Periodenlängen.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Engelmann, Universität Tübingen, und Herrn Prof. Dr. A. Johnsson, Universität Trondheim, für die anregenden Diskussionen sowie Herrn Prof. Dr. Dietz, Universität Tübingen, für seine kritischen Bemerkungen bezüglich des Ausfalls von Meßwerten, die zu einer tiefen Durchdringung des Problems geführt haben. Die Arbeit wurde teilweise gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Projekt Br 277/12. Die Rechnungen wurden auf einer IBM 370/168 im RHRZ Bonn durchgeführt.

Literatur

- Anderson TW (1971) The statistical analysis of time series. Wiley & Sons, New York, p 704
- Atkinson M, Kripke DF, Wolf SR (1975) Autorhythmometry in manic-depressives. *Chronobiologia* 2:325-335
- Bloomfield P (1970) Spectral analysis with randomly missing observations. *J Roy Stat Soc, Series B* 32:369-380
- Blume J (1978) Theory and practice of the pergressive Fourier analysis. *J Interdiscipl Cyc Res* 9:3-28
- Doerrschmidt GL, Beck L (1975) Advanced methods for evaluating characteristic parameters of circadian rhythms. *J Math Biol* 2:107-121
- Emrich WM, Lund R, Zerssen D v (1979) Vegetative Funktionen und körperliche Aktivität in der endogenen Depression. *Arch Psychiat Nervenkr* 227:227-240
- Enright IT (1965) The search for rhythmicity in biological time series. *J Theoret Biol* 8:426-464
- Haggan V (1977) The detection of circadian rhythms in physiological data with periodically missing observation points. *J Interdiscipl Cyc Res* 8:161-174
- Johnsson A, Engelmann W, Klemke W, Tveito Ekse A (1979) Free-running human circadian rhythms in Svalbard. *Z Naturforsch* 34c:470-473
- Johnsson A, Pflug B, Engelmann W, Klemke W (1979) Effect of lithium carbonate on circadian periodicity. *Pharmakopsychiat* 12:423-425
- Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S (1978) Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiat* 13:335-351
- Martin W, Brinkmann K (1976) A computer program system for the analysis of equispaced time series. *J Interdiscipl Cyc Res* 7:251-258
- Martin W, Kipry U, Brinkmann K (1977) TIMESDIA — Ein interaktives Programm zur Analyse periodischer Zeitreihen. *EDV in Biol und Med* 8:90-94
- Martin W (1978) Nichtstationäre Modelle zur Analyse biologischer Rhythmen mit zeitveränderlicher Periodenlänge und periodisch amplituden-modulierter Prozesse in der Akustik. Dissertation, Universität Bonn
- Martin W, Martin E (1978) Computerunterstützte Zeitreihenanalyse als Blockkurs im Hauptstudium Biologie. In: Simon H (ed) *Simulation und Modellbildung mit dem Computer im Unterricht. Lexika*, Grafenau, pp 83-93
- Martin W (1979) Estimation of parameters of circadian rhythms, if measurements cannot be performed around the clock. *Chronobiologia* 6:130, Abstract No 128
- Oppenheim AV, Schafer RW (1975) Digital signal processing. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, p 585
- Parzen E (1963) On spectral analysis with missing observations and amplitude modulation. *Sankhyia, Series A* 25:383-392
- Pflug B, Erikson R, Johnsson A (1976) Depression and daily temperature. *Acta Psychiat Scand* 54:254-266

- Pflug B, Johnsson A, Tveito Ekse A (1981) Manic-depressive states and daily temperature: Some circadian studies. *Acta Psychiat Scand* (in press)
- Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern F, Fukushima DK, Gallagher TF (1973) Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiat* 28:19-24
- Sokolove PG, Bushell WN (1978) The chi-square periodogram, its utility for analysis of circadian rhythms. *J Theoret Biol* 72:131-160

Eingegangen am 12. Mai 1980