

Chronobiologie des Alterns

Jürgen Zulley

Im Forschungsbereich der Chronobiologie wird der zeitliche Verlauf biologischer Funktionen und im Besonderen deren periodisches Verhalten untersucht. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse zum Einfluß des Alterns auf zirkadiane Rhythmen (ca. 24 Std. Periodik), kürzere (ultradiane) Periodizitäten und auch auf den Schlaf gegeben werden.

Zirkadiane Rhythmen

Nahezu sämtliche Funktionen des menschlichen Organismus zeigen einen charakteristischen Verlauf ihrer psychophysiologischen Funktionen, wie auch der Schlaf-Wach-Verteilung [1]. Während im normalen Alltag diese tagesperiodischen Verläufe mit dem natürlichen 24-Stunden-Tag übereinstimmen, zeigten Isolationsstudien in zeitgeberfreier Umgebung, daß ein endogener Steuerungsmechanismus diesen Verlauf verursachte, wobei die autonome Periodik im Mittel 25 Stunden beträgt [2]. Dieser zirkadianen Periodik gilt das Hauptinteresse in der Chronobiologie.

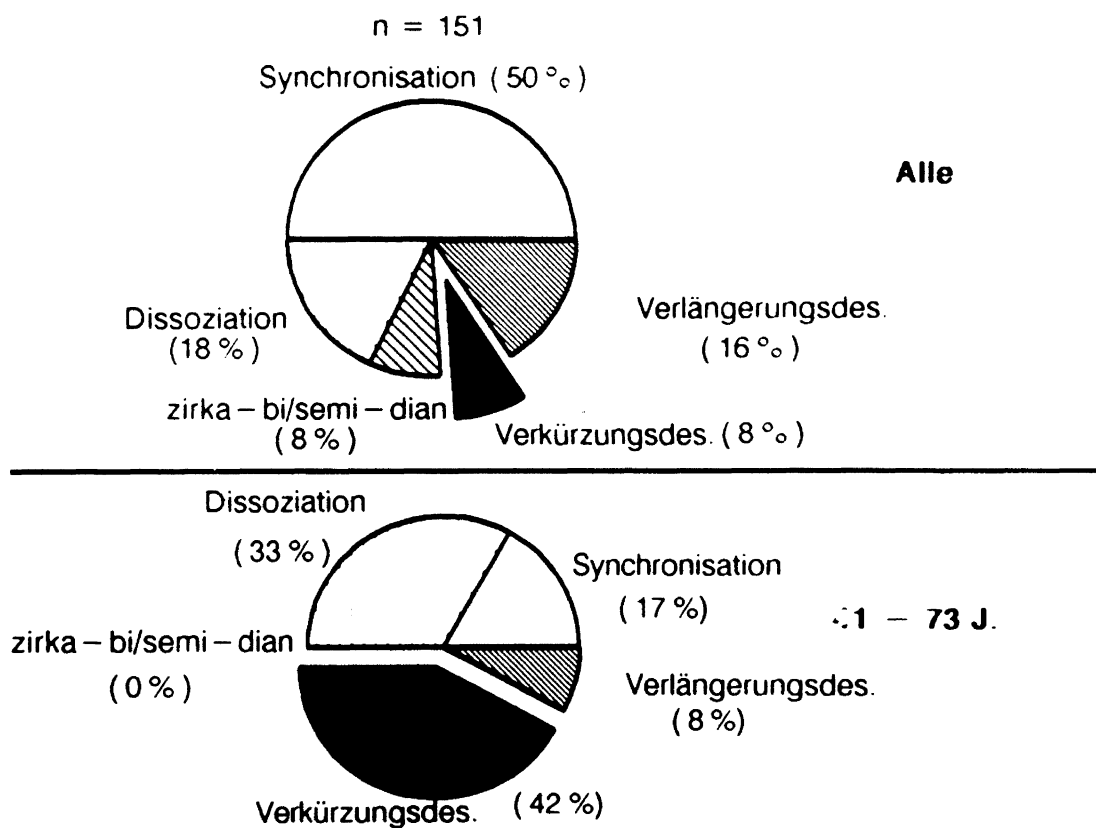


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der Verläufe der Freilaufexperimente im Max-Planck-Institut (Andechs) von 1964 bis 1980. Unterschieden ist nach Interner Synchronisation (Schlaf-Wach-Periodik \approx Temperaturperiodik) und den verschiedenen Arten der Internen Desynchronisation (Dissoziation, bzw. erhöhte Variabilität der beiden Rhythmen; Veränderungsdesynchronisation (Schlaf-Wach-Periodik \gg 25 Std.); Verkürzungsdesynchronisation (Schlaf-Wach-Periodik \ll 25 Std.); zirka-bidiane Rhythmen (Schlaf-Wach-Periodik \approx 50 Std.), zirka-semidiane Periodik (Schlaf-Wach-Periodik \approx 12 Std.). Die Temperaturperiodik zeigt immer ca. 25 Std. Oben die Anteile bei allen Experimenten; unten die Verteilung bei den Experimenten mit älteren Versuchspersonen (41 - 73 Jahre)

Ein wesentliches Merkmal des Alternsprozesses sind Änderungen in dieser chronobiologischen Grundstruktur. Eine zunehmende zeitliche Desorganisation der verschiedenen Funktionen, die einhergeht mit einer Abflachung der zirkadianen Amplitude und mit einer verringerten Kopplung der Variablen, zeigt sich mit dem Älterwerden. Bezüglich Schlafen und Wachen bedeutet diese Änderung eine Aufhebung der monophasischen Schlaf-Wach-Verteilung (eine lange Wach- und eine lange Schlafepisode in 24 Std.) und somit das Auftreten mehrerer kürzerer Episoden. In diesem Zusammenhang wird auch von einer erhöhten Tendenz zum Auftreten interner Desynchronisation mit zunehmendem Alter gesprochen [3]. Der "Aktivitätsoszillator" und der "Temperaturoszillator" sollen hierbei unterschiedliche Periodenwerte aufweisen. Hierzu sei angemerkt, daß der Zustand der "internen Desynchronisation" kein Nachweis für das Vorhandensein mehrerer Oszillatoren ist [4,5], sondern lediglich auf eine größere Variabilität der Schlaf-Wach-Periodik hinweist. Eigene Untersuchungen ergaben, daß im Falle der älteren Probanden fast ausschließlich eine sog. "Verkürzungsdesynchronisation" (Schlaf-Wach-Periodik \ll 24 Std.) auftritt (s. Abb. 1). Bei genauerer Analyse zeigt sich jedoch eher ein Zerfall der zirkadianen Periodik (s. Abb. 2). Dies würde den oben angegebenen Befunden entsprechen.

Eine Umgestaltung von zirkadianer zu ultradianer Rhythmik ist in Tierstudien bei der Körperkerntemperatur, Schlaf-Wach-Verteilung, Laufradaktivität und Melatoninausschüttung [6-13] zu sehen. In Humanexperimenten wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Im 24-Std.-Tag, wie in Isolationsstudien zeigt sich eine Abflachung der Amplitude der Körperkerntemperatur [14,15] und gelegentlich eine Verkürzung der autonomen zirkadianen Periode [16-18]. Eine reduzierte Amplitude ergibt sich für die zirkadianen Rhythmen von Kalium, Wachstumshormon und Katecholamin im Plasma [19-22], wie auch für die Sekretion von Kortisol [23].

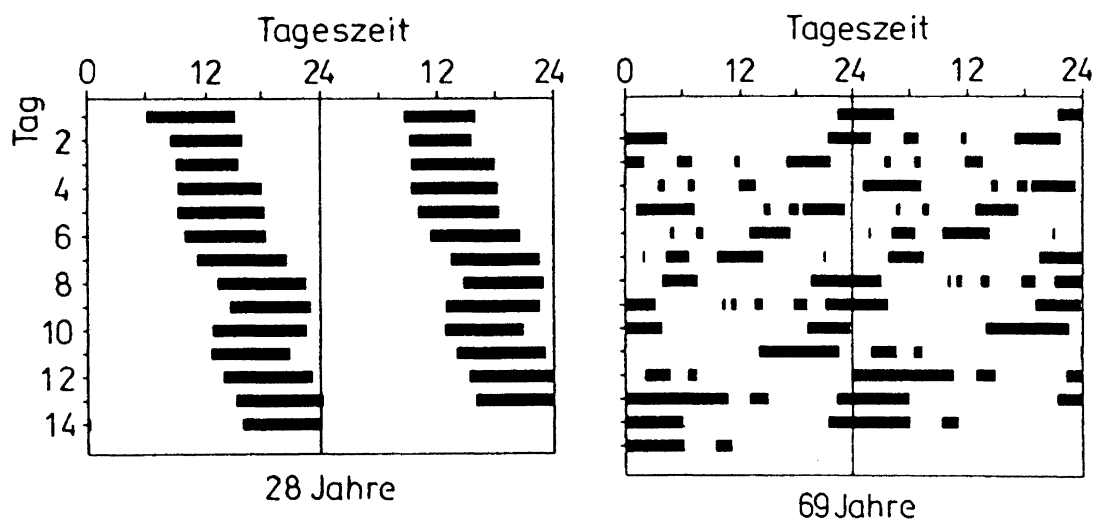


Abb. 2. Verlauf eines Freilaufexperiments einer jüngeren Versuchsperson (links) und einer älteren Versuchsperson (rechts). Dargestellt sind aufeinanderfolgende Versuchstage (untereinander und entsprechend versetzt, zweifach nebeneinander; Doppelplot) mit Schlaf als schwarze Balken. Es wird jeweils ein Beispiel gezeigt für den häufigsten Fall bei der jüngeren Versuchsperson (mit interner Synchronisation) und bei der älteren Versuchsperson (mit einer Verkürzungsdesynchronisation bzw. einem Zerfall der zirkadianen Schlaf-Wach-Periodik).

Ultradiane Rhythmen

Neben der zirkadianen Periodik finden sich für die Variablen auch kürzere Periodenschwankungen. Dies betrifft physiologische Variablen wie Körpertemperatur [24] und orthostatische Kreislaufreaktion [25], psychologische Meßgrößen wie subjektive Wachheit und Leistungsfähigkeit [26] und das Schlaf-Wach-Verhalten [27]. Eine Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten zu diesem Thema findet sich in Schulz und Lavie [28]. Bezüglich des Schlaf-Wach-Verhaltens zeigten sich eine 12-Std.-Periodik in der Auftretenswahrscheinlichkeit des Schlafes (s. [29]), wie es auch Hinweise auf eine 4-Std.-Periodik gibt (z.B. [30]). Das

Vorhandensein einer solchen 12-Std.- und auch einer 4-Std.-Periodik wurde in Isolations- und Bettruhe-Studien bestätigt [31,32]. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, daß der menschliche Organismus nicht nur einer zirkadianen Schwankung unterliegt, sondern daß auch ultradiane Verläufe bedeutsam sind.

Im Zusammenhang mit Alterungsprozessen gibt es wenig Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß auf die ultradiane Periodik befassen. In Webb [33] wird von einem verstärkten Auftreten polyphasischer Schlaf-Wach-Muster berichtet. Dies findet bei Spiegel [34] Bestätigung.

Schlafphysiologie

Der menschliche Schlaf wird mittels einer polysomnografischen Registrierung erfaßt und bisher nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [35] ausgewertet. Dieses Auswerteverfahren wird zunehmend durch ein spektralanalytisches Vorgehen zur Bewertung des Schlaf-EEG ersetzt (Überblick bei Borbély et al. [36-39]). Aus den entsprechenden Untersuchungen ergaben sich Standardwerte für einen "normalen" Schlafverlauf für die verschiedenen Altersgruppen [40]. Die wichtigsten Parameter sind Schlaffeizienz, der Anteil an REM-Schlaf und Tiefschlaf (SWS) sowie der Zeitraum bis zum Auftreten der jeweiligen Schlafstadien (Latenz). Bei der spektralanalytischen Auswertung wird der Anteil an Delta-Wellen angegeben.

Der Alternsprozeß ist gekennzeichnet durch charakteristische Veränderungen der Schlafstruktur. Neben der bereits oben angeführten erhöhten Tagschlafneigung verbunden mit gestörtem Nachtschlaf (reduzierte Schlaffeizienz) zeigt sich eine Verringerung des Betrages an SWS, während der Gesamtbetrag an REM-Schlaf unverändert bleibt. Allerdings ergibt sich ein früheres Auftreten von REM-Schlaf [41-44].

Anschrift des Verfassers:

Dr. Jürgen Zulley, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 10, W - 8000 München 40

Literatur

- [1] Aschoff, J.: Handbook of behavioral neurobiology.-New York, 1981
- [2] Wever, R.: The circadian system of man.-New York, 1979
- [3] Wever, R.: Die Bedeutung der circadianen Periodik für den alternden Menschen.-In: Verh. dtsh. Ges. Path.-59 (1975).-S. 160-180
- [4] Zulley, J.; Campbell, S.: Napping behavior during "spontaneous internal desynchronization": sleep remains in synchrony with body temperature.-In: Human Neurobiol.-4 (1985).-S. 123-126
- [5] Zulley, J.: Chronobiologische Studien zur Schlaf-Wach Regulation.- (1992).-im Druck
- [6] Halberg, J.; Halberg, E.; Regal, P.; Halberg, F.: Changes with age characterize circadian rhythm in telemetered core temperature of stroke prone rats.-In: J. Geront.-36 (1981).-S. 28-30
- [7] Peng, M.; Jiang, M.; Hsu, H.: Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distribution throughout the lifespan of the rat.-In: J. Geront.-35 (1980).-S. 339-347
- [8] Pittendrigh, C.; Daan, S.: Circadian oscillations in rodents: A systematic increase of their frequency with age.-In: Science.-186 (1974).-S. 548-550
- [9] Reiter, R.; Richardson, B.; Johnson, L.; Ferguson, B.; Dinh, D.: Pineal melatonin rhythm reduction in aging Syrian hamsters.-In: Science.-210 (1980).-S. 1372-1373
- [10] Rosenberg, R.; Zepelin, H.; Rechtschaffen, A.: Sleep in young and old rats.-In: J. Geront.-34 (1979) 4.-S. 525-532
- [11] Welsh, D.; Richardson, G.; Dement, W.: Effect of age on the circadian pattern of sleep and wakefulness in the mouse.-In: J. Geront.-41 (1986) 5.-S. 579-586
- [12] Martin, J.; Fuchs, A.; Bender, R.; Harting, J.: Alters light/dark activity difference with aging in two rat strains.-In: J. Geront.-41 (1986) 1.-S. 2-7

- [13] Ingram, D.; London, E.; Reynolds, M.: Circadian rhythmicity and sleep: Effects of aging on laboratory animals.-In: Neurobiol. Aging.-3 (1982).-S. 287-297
- [14] Czeisler, C.; Kronauer, R.; Rios, D.; Sanchez, R.; Rogacz, S.: Attenuated output of the endogenous circadian oscillator (X) in an 85 year old man: a case study.-In: Sleep Res.-15 (1986).-S. 267
- [15] Vitiello, M.; Smallwood, R.; Avery, D.; Rascualy, R.; Marin, D.; Prinz, P.: Circadian temperature rhythms in young adult and aged men.-In: Neurobiol. Aging.-7 (1986).-S. 97-100
- [16] Czeisler, C.; Rios, C.; Sanchez, R.; Brown, E.; Richardson, G.; Ronda, J.; Rogacz, S.: Phase advance and reduction in amplitude of the endogenous circadian oscillator correspond with systematic changes in sleep-wake habits and daytime functioning in the elderly.-In: Sleep Res.-15 (1986).-S. 268
- [17] Weitzmann, E.; Moline, M.; Szeisler, C.; Zimmerman, J.: Chronobiology of aging: Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment.-In: Neurobiol. Aging.-3 (1982).-S. 299-309
- [18] Zepelin, H.; McDonald, C.: Age differences in automatic variables during sleep.-In: J. Geront.-42 (1982) 2.-S. 142-146
- [19] Descovich, G.; Montalbeth, N.; Kuhl, J.; Rimonodiz, S.; Halberg, F.; Ceredi, C.: Age and catecholamine rhythms.-In: Chronobiologia.-1 (1974).-S. 163-171
- [20] D'Agata, R.; Vigneri, R.; Polosa, P.: Chronobiological study on growth hormone secretion in man: its relation to sleep/wake cycles and to increasing age.-In: Scheving, L.; Halberg, F.; Pauly, J. (eds.): Chronobiology.-Tokyo, 1974.-S. 358-363
- [21] Finkelstein, J.; Roffwarg, H.; Boyar, R.; Kream, J.; Hellman, L.: Age related changes in the 24-hour spontaneous secretion of growth hormone.-In: J. Clin. Endocr. Metab.-35 (1972).-S. 665-670
- [22] Lohban, M.; Tredre, B.: Diurnal rhythms of renal excretion and of body temperature in aged subjects.-In: J. Physiol.-188 (1967).-S. 48P-49P
- [23] Halbreich, U.: the circadian rhythm of cortisol and MPHG in dressives and normals.-In: Halaris, A. (ed.): Chronobiology and psychiatrid disorders.-New York, 1987.-S. 50-73
- [24] Cauter van, E.; Aschoff, J.: Endocrine and other Biological Rhythms.-In: DeGroot, L.J. (ed.): Endocrinology.-Philadelphia, 1989.-S. 2685-2705
- [25] Aschoff, J.; Aschoff, J.: Tagesperiodik der orthostatischen Kreislaufreaktion.-In: Pflugers Archiv.-306 (1969).-S. 146-152
- [26] Folkard, S.; Monk, T.: Time of day effects in immediate and delayed memory.-In: Gruneberg, M.M.; Morris, P.E.; Sykes, R.N. (eds.): Practical aspects of memory.-London, 1978
- [27] Aschoff, J.: Circadian activity pattern with two peaks.-In: Ecology.-47 (1966).-S. 657-662
- [28] Schulz, H.; Lavie, P.: Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior.-Berlin, 1985
- [29] Dinges, D.F.; Broughton, R.J.: Sleep and Alertness.-New York, 1989
- [30] Lavie, P.: Ultradian Rhythms: Gates of sleep and wakefulness.-In: Schulz, H.; Lavie, P. (eds.): Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior.-Berlin, 1985.-S. 148-164
- [31] Campbell, S.; Zully, J.: Ultradian components of human sleep/wake pattern during disentrainment.-In: Ebd.-S. 234-254
- [32] Zully, J.; Campbell, S.; Witchen, H.U.: Die 4-Stunden Komponente in der Schlaf-Wach Regulation.-In: Kreuzberg, K.; Preu, P. (eds.): Forschung unter Schwerelosigkeit.-Bonn, 1988.-S. 271-275
- [33] Webb, W.B.; Dinges, D.F.: Cultural Perspectives on napping and the siesta.-In: Dinges, D.F.; Broughton, R.F. (eds.): Sleep and Alertness.-New York, 1989.-S. 247-265
- [34] Spiegel, R.: Schlaf-Wach Funktionen im höheren Lebensalter.-In: Hippus, H.; Rüther, E.; Schmauß, M. (Hrsg.): Schlaf-Wach Funktionen.-Berlin, 1987.-S. 77-89
- [35] Rechtschaffen A.; Kales, A.: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System.-Washington/D.C., 1968
- [36] Brobély, A.A.; Baumann, F.; Brandeis, D.; Strauch, I.; Lehmann, D.: Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man.-In: Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.-51 (1981).-S. 483-493
- [37] Borbély, A.A.: A two process model of sleep regulation.-In: Hum. Neurobiol.-1 (1982).-S. 195-204
- [38] Brobély, A.A.: Das Geheimnis des Schlafs.-Stuttgart, 1984
- [39] Dijk, D.J.: Spectral analysis of the sleep EEG.Groningen, 1988
- [40] Williams, R.L.; Karacan, I.; Hirsch, C.J.: Electroencephalography (EEG) of Human Sleep. Clinical Applications.-New York, 1974

- [41] Feinberg, I.; Koresko, R.L.; Heller, N.: EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man.-In: J. Psychiatr. Res.-5 (1967).-S. 107-144
- [42] Dement, W.C.; Miles, L.E.; Carscadon, M.A.: "White Paper" on sleep and aging.-In: J. of the Americ. Geriatrics society.-30 (1982).-S. 25-50
- [43] Rediehs, M.H.; Reis, J.S.; Creason, N.S.: Sleep in old age: Focus on gender differences.-In: Sleep.-13 (1990) 5.-S. 410-424
- [44] Reynolds, C.F.; Spikeer, D.G.; Hanin, I.; Kupfer, D.J.: Electroencephalographic sleep, aging, and Psychopathology: New data and state of the art.-In: Biological Psychiatry.-18 (1983).-S. 139-155