

## Kapitel 22

### BIOLOGISCHE RHYTHMEN IN DER MEDIZIN ! NA UND ?

E. Haen, R. Lund, T. Roenneberg, J. Zulley

In Tabelle 1 ist zusammengestellt, wo chronobiologische Erkenntnisse bereits zu praktischen Konsequenzen geführt haben bzw. wo solche Konsequenzen bislang "nur" abzusehen sind. Wie immer in solchen Zusammenstellungen ist das vorliegende Buch leider unvollständig. So fehlen zum Beispiel Beiträge zum Thema "Ulkerkrankungen", bei denen die vor allem nachts starke Produktion von Magensäure mittlerweile durch die abendliche Gabe der "Säurehemmer" ( $H_2$ -Blocker) Cimetidin (Tagamet<sup>R</sup>), Ranitidin (Zantic<sup>R</sup>, Sostril<sup>R</sup>) oder Famotidin (Ganor<sup>R</sup>, Pepdul<sup>R</sup>) berücksichtigt wird. Nicht erwähnt wurde auch das "Blutzucker-Tagesprofil", ein sehr interessantes Thema, da hier biologische Rhythmen (Insulin, Glukagon, Adrenalin) sehr stark durch äußere Einflüsse (körperliche Aktivität, Nahrungsaufnahme) überlagert werden.

Chronobiologische Untersuchungen sind aufwendig und teuer. Sinn dieses Buches war es daher nicht, den Eindruck zu erwecken, als ob in Zukunft medizinische Untersuchungen nur noch rund um die Uhr durchgeführt werden dürften. Man sollte recht genau überlegen, unter welchen Bedingungen und in welchen Situationen chronobiologische Untersuchungen sinnvoll sind.

#### Chronobiologie bei wissenschaftlichen Untersuchungen

In der Forschung sind solche Untersuchungen zweifelsohne recht häufig durch hohen Nutzen zu rechtfertigen. Zum einen erlaubt die Entschlüsselung des Mechanismus der biologischen Uhr wertvolle Informationen über die Einpassung des Menschen in

**praktische Konsequenzen**

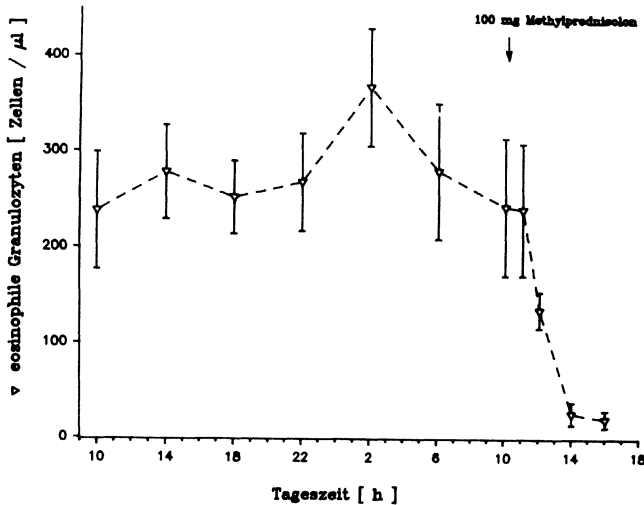
Chronisch-obstruktive  
 Atemwegserkrankungen  
 Chemotherapie maligner Tumoren  
 Anwendung von H<sub>2</sub>-Blockern zur Therapie  
 peptischer Ulzera  
 Anwendung von Glukokortikoiden  
 Schmerztherapie  
 Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus  
 Präventivmedizin  
 Diabetes mellitus  
 Onkologie

**praktische Konsequenzen absehbar**

Bluthochdruck  
 koronare Herzerkrankungen  
 Depression  
 Tumorerkrankungen  
 Arbeitsmedizin

**Tabelle 1**

seine Umwelt. Darüberhinaus ermöglichen wiederholte Untersuchungen über einen längeren Zeitraum auch einen Einblick in das Zusammenspiel komplexer biologischer Systeme, die mit den herkömmlichen Schlaglicht-artigen Untersuchungen (Korrelation von Meßwerten zu nur einem Zeitpunkt) nicht erzielt werden können. Dies sollte am Beispiel der Ursachenforschung nächtlicher Atemnotsattacken deutlich werden (siehe Kapitel 17). Schließlich können durch äußere Stimuli (z.B. Medikamentenwirkung) verursachte Veränderungen von physiologischen Variationen unterschieden werden. Dies wird am Beispiel der Abb. 1 deutlich: Die Zahl der eosinophilen Granulozyten unterliegt ausgeprägten Tagesschwankungen; ob nun die Abnahme der Eosinophilenzahl, wie sie nach Applikation eines Glukokortikoides beobachtet wird, ein Steroideffekt oder nur die physiologisch ablaufende Abnahme des circadianen

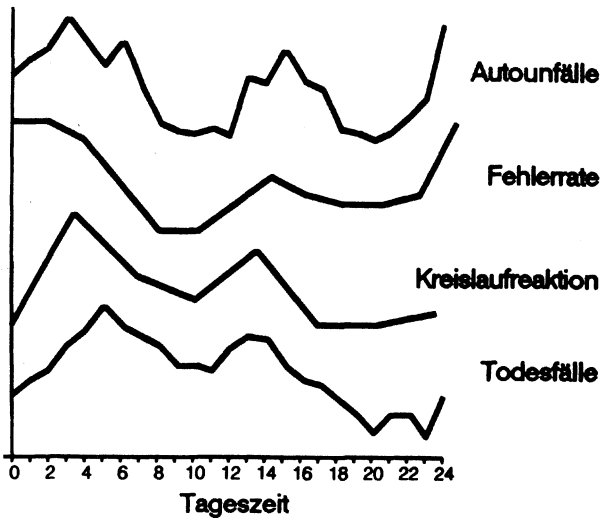


**Abb. 1:** Circadiane Variation der Zahl eosinophiler Granulozyten im Blut. Am zweiten Tag der Untersuchung wurden um 10h 100 mg Methylprednisolon (Urbason<sup>R</sup>) oral gegeben. Deutlich sieht man, daß der Abfall der Zellzahl nach Gabe des Wirkstoffs wesentlich steiler ist als unter den physiologischen Bedingungen am Vortag. Interessant ist vor allem, daß der Glukokortikoideffekt bereits 2 Stunden nach Schlucken des Medikamentes verifiziert werden kann ( $\bar{x} \pm SE$ ,  $n = 3$  gezeichnet nach (8))

Rhythmus ist, zeigt sich erst, wenn der Glukokortikoid-Effekt mit einem Kontrolltag (24 Stunden vor Applikation des Wirkstoffes) verglichen wird. Erkenntnisse über den zellulären Mechanismus der biologischen Uhren werden darüberhinaus Möglichkeiten zum direkten, therapeutischen Eingriff in die zeitliche Strukturierung einer Zelle schaffen; dies könnte zum Beispiel bei Krebszellen sehr wichtig werden.

## **Chronobiologie in der Arbeitsmedizin**

Erörtert wurden in dem vorliegenden Buch praktisch auch "nur" circadiane Rhythmen, einfach deswegen, weil sie die offensichtlichste Bedeutung für die klinische Praxis haben. Dies darf aber nicht so interpretiert werden, daß andere Perioden, z.B. circannuale und vor allem ultradiane Rhythmen unwichtig wären. Gerade die ultradiane Periodik ist für die Arbeitsmedizin von Bedeutung. Gemeint sind hiermit die mehrfachen charakteristischen Veränderungen psychophysiologischer Parameter über den Tag hinweg. Oft führten die statistischen Auswertungen von Zeitverläufen zu der Annahme, daß lediglich eine stetige Veränderung der Meßgrößen über den Tag erfolgen würde. Eine genauere Analyse ergab jedoch, daß es auch während des Tages zu mehreren Maxima und Minima psychophysiologischer Merkmale kommt. So zeigt z.B. die Körperkerntemperatur zwei Maxima (am Vormittag und am frühen Abend) und dem entsprechend, zwei Minima (gegen Mittag und in der zweiten Nachthälfte). Die Extremwerte unterscheiden sich allerdings in dem Grad ihrer Ausprägung. Ähnliche biphasische Verläufe (die auf eine 12-Std. Periodik hindeuten) zeigen sich auch für das Schlaf-Wach Verhalten und die Leistungsfähigkeit, so daß von einer entsprechenden Veränderung des Gesamtorganismus gesprochen werden kann. Dies wird verdeutlicht durch die Beispiele in Abb. 2. Von oben nach unten dargestellt ist der Verlauf der Häufigkeit von einschlafbedingten Verkehrsunfällen (1), der Fehlerrate bei Leistungstests (2), der orthostatischen Kreislauf labilität (3) und der Häufigkeit von Sterbefällen (4). Alle weisen zwei Maxima und zwei Minima der Funktionen zur jeweils gleichen Tageszeit auf. Die kritischen Zeitpunkte des Organismus sind gegen 13:00 Uhr während des Tages und gegen 3:00 Uhr in der Nacht. Die Kreislauf labilität, die Fehlerhäufigkeit und die Sterberate zeigen hier ihre Maxima. Als Konsequenz des Verlaufs dieser Variablen ist die Häufigkeit der Verkehrsunfälle zu sehen. Ähnliche Verläufe wurden für die Einschlafhäufigkeiten von Zugführern und Piloten gezeigt, wie auch für das Auftreten von, auf



**Abb. 2: Tagesverlauf (über 24 Std.) verschiedener Funktionen. Von oben nach unten: relative Häufigkeit einschlafbedingter Autounfälle, Fehlerrate bei Leistungstests, Ausmaß der orthostatischen Kreislaufreaktion und Anzahl der Todesfälle. Zur übersichtlicheren Darstellung sind die Verläufe ohne Skalierung dargestellt. Nähere Erläuterung siehe Text.**

menschliches Versagen zurückzuführenden Katastrophen (Tschernobyl, Three Mile Island, Exxon Valdez, Bophal). Hier liegt ein Anwendungsbereich der Chronobiologie, die solche kritischen Zeitpunkte der menschlichen Leistungsfähigkeit und labilen Phasen des Organismus vorhersagen kann. Somit lassen sich die Einleitung prophylaktischen Maßnahmen wie auch eine Optimierung der Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen einplanen.

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß der Verlauf der verschiedenen Funktionen nicht nur einer 12-Std. Periodik unterliegt, sondern daß auch Schwankungen im 4-Std. Bereich vorhanden sind (siehe Kapitel 14).

## **Chronobiologie in der Präventivmedizin**

Ein wesentliches Potential chronobiologischer Untersuchungen in der Medizin liegt sicherlich in der präventiven Medizin. Rhythmen sind per definitionem physiologische Variationen, die reproduzierbar sind, d.h. vorhersehbar ablaufen. Diese Eigenschaft macht es möglich, Veränderungen physiologischer Meßwerte und/oder auch von Krankheitssymptomen auf Grund einmal durchgeführter Messungen vorrauszusagen und daher prophylaktisch therapeutisch angehen zu können. Die Asthmaerkrankungen bieten hierfür eindrucksvolle Beispiele: Die relativ einfach durchzuführende Aufzeichnung eines Tagesprofils der Lungenfunktion ermöglicht eine Abschätzung des Zeitpunktes, an dem der Patient am stärksten durch seine Erkrankung belastet ist. Diesen Zeitpunkt kann man gezielt behandeln, zu anderen Zeiten können dagegen Medikamente eingespart werden, wodurch nicht nur unnötige unerwünschte Wirkungen vermieden, sondern auch Therapiekosten gesenkt werden. Ähnliches gilt für die Schmerztherapie zum Beispiel bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Aufzeichnungen des Elektro-Kardiogramms über einen oder mehrere Tage können, verbunden mit einem darauf basierenden prophylaktisch-therapeutischen Vorgehen, wahrscheinlich dazu beitragen, das Risiko ischämischer Herzattacken zu senken; hier fehlen jedoch noch ähnlich gründliche Untersuchungen, wie sie bei Asthma-Erkrankungen vorliegen.

Interessant wäre natürlich, wenn es gelingen würde, das Risiko für das Auftreten bestimmter Erkrankungen ermitteln zu können. So hat Halberg vorgeschlagen, bei Säuglingen Blutdruck-Tagesprofile zu erheben, da aus ihnen bereits das Risiko, später an hohem Blutdruck zu erkranken, erkannt werden kann (5). Für Tumorerkrankungen liegen ähnliche Beobachtungen nicht vor.

## **Chronobiologie in der Diagnostik**

Es ist sicherlich unsinnig, zum Beispiel in der Allergiediagnostik zu fordern, Hauttestungen nur noch nachts, zur Zeit der stärksten Allergiereaktion, vorzunehmen. Dies dürfte an den praktischen Gegebenheiten scheitern. Generelle Allergietestungen in der Nacht sind aber auch nicht nötig, da ein Patient, der "richtig" krank ist, sicherlich auch zu den üblichen Arbeitszeiten Symptome zeigen wird. Wohl kann man sich aber überlegen, bei bestimmten, nach klassischen Kriterien nicht eindeutig erkrankten Patienten Untersuchungen nachts durchzuführen. Abbildung 1 in Kapitel 2 zeigte als Beispiel einen Asthmapatienten, der tagsüber völlig unauffällig war, nachts aber deutliche Atemwegsobstruktionen erlitt, die jahrelang mit herkömmlicher Diagnostik nicht objektiviert werden konnten. In solchen Grenzfällen erlaubt sicherlich erst das 24-Std.-Profil eine eindeutige Diagnose. Unklar ist bislang noch, ob es sich hierbei um Frühstadien einer Erkrankung (z.B. des Asthma bronchiale) handelt, und ob sich die Prognose für diese Patienten tatsächlich durch eine frühzeitige Diagnostik und Therapie entscheidend verbessern läßt. Ein weiteres Beispiel bietet die Diagnostik der Bluthochdruck-Erkrankungen. Hier haben sich so viele neue Kriterien eröffnet, daß heute überhaupt noch nicht abzusehen ist, welche Möglichkeiten eine chronobiologische Diagnostik vor allem für die Früherkennung und die Vermeidung schwerer Spätwirkungen bietet. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel hierfür ist der "hyperbarische Impakt", eine Größe, die in der Bluthochdruckdiagnostik nicht nur das Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes berücksichtigt, sondern angibt wie lange und um wieviel dieser Grenzwert überschritten wurde (6). Der hyperbarische Impakt (HBI) als Kriterium für das Risiko, durch hohe Blutdruckwerte schwere Spätwirkungen zu erleiden, wurde auf breiter Front in der Praxis noch gar nicht getestet.

Mit Hilfe chronobiologischer Untersuchungen können diagnostische Verfahren auch vereinfacht, oder zumindest für den Patienten angenehmer gestaltet werden. Asthma ist nach der Definition der American Thoracic Society (ATS) und des

American College of Chest Physicians (ACCP) als "Krankheit zu verstehen, die durch eine Hyperreagibilität der Atemwege auf verschiedene Reize gekennzeichnet ist, deren Schwere entweder spontan oder nach therapeutischen Maßnahmen variiert". Die Hyperreagibilität der Atemwege wird üblicherweise durch Provokationsteste geprüft, bei denen mit Hilfe spezifischer und unspezifischer Reize Atemwegsobstruktionen ausgelöst werden. Dies ist für den Patienten in der Regel sehr unangenehm. Die Dokumentation eines Tagesprofils der Lungenfunktion demonstriert ebenfalls Verschlechterungen und Wiederbesserungen der Lungenfunktion, allerdings nicht bewußt provozierte, sondern spontan ablaufende.

### **Chronobiologie in der Therapie**

Neben den prophylaktisch-therapeutischen Ansätzen ermöglichen chronotherapeutisch orientierte Therapieschemata ganz generell eine optimierte Ausnützung der Wirkung von Medikamenten bei größtmöglicher Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen. Der zeitlich gezielte Einsatz von Medikamenten versucht nichts anderes, als bei verbesserter therapeutischer Effizienz die Gesamtdosis herabzusetzen, dadurch die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen zu reduzieren und nicht zuletzt auch die Therapiekosten zu senken. Eindrucksvolle Beispiele finden sich beim Einsatz pharmakologischer Dosen von Glukokortikoiden und auch bei der Chemotherapie bösartiger Tumoren. Halberg führte "Markerrhythmen" in die Therapie ein, an Hand derer ein bestimmtes Behandlungsverfahren zeitlich gezielt appliziert werden kann. So wird im Tierversuch die Effektivität einer Strahlentherapie zur Behandlung oberflächlicher Tumoren wesentlich gesteigert, wenn sie zum Zeitpunkt des Maximums der Hauttemperatur über dem Tumor durchgeführt wird (7). Weitere Beispiele für erfolgreiche chronobiologische Therapieverfahren finden sich bei der Behandlung des "jet-lag" - Syndroms und der Winterdepression (siehe Kapitel 15, 18, 19).



## Schlußwort

Noch immer gibt es "chronobiologische" Untersuchungen, die Tagesverläufe an Hand von zwei Meßzeitpunkten beurteilen wollen; sehr häufig werden gerade die Nachtmessungen unterlassen. So sind auf dem Gebiet der Schlafstörungen zwar die Symptome des "restless-legs-syndrome" (periodische nächtliche Beinbewegungen) gut beschrieben, es fehlen aber nächtliche neurophysiologische Untersuchungen zur Erforschung ihrer Ursachen.

Der Münchner Arbeitskreis Chronobiologie trifft sich einmal im Monat zur Erörterung eines chronobiologischen Themas. Bewußt legen wir Wert auf den Gedankenaustausch unterschiedlicher Disziplinen, Grundlagenforscher und praktisch tätiger Mediziner. Interessenten wenden sich bitte wegen weiterer Informationen an eine der untenstehenden Adressen.

## Literatur

1. Zomer J, Lavie P (1990) *Sleep related automobile accidents - When and Who? In: Horne JA (ed) Sleep '90. Pontenagel Press, Bochum, pp 448-451*
2. Folkard S, Knauth P, Monk T, Rutenfranz J (1976) *The effect of memory load on the circadian variation in performance efficiency under a rapidly rotating shift system. Ergonomics 19: 479-488*
3. Aschoff J, Aschoff J (1969) *Tagesperiodik der orthostatischen Kreislaufreaktion. Pflügers Archiv 306: 146-152*
4. Reinberg A, Smolensky MH (eds) (1983) *Biological rhythms and medicine. Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacologic aspects. New York, Berlin, Heidelberg, Springer*
5. Halberg F, Cornélissen G, Mainardi G, Tarquini B, Cugini P, Sitka U, Halberg E, Wu J, Weinert D, Schuh J, Kato J, Kato K, Tamura K: *Niederfrequente Blutdruckrhythmen und der Kinderarzt. Der Kinderarzt 20, 1569-1574, 1989*

6. Halberg F, Bakken E, Cornélissen G, Halberg J, Halberg E, Delmore P: *Blood Pressure Assessment in a Broad Chronobiologic Perspective.* in: Refsum H, Sulg JA, Rasmussen K (eds): *Heart Brain & Brain Heart.* Springer Verlag Berlin 1989
7. Halberg F et al: *Proceedings of XIV International Congress on Therapeutics, Montpellier/France, L'Expansion Scientifique Francaise 1977, pp 151-196, zitiert nach Halberg F: Quo Vadis Basic and Clinical Chronobiology: Promise for Health Maintenance. Amer. J. Anat. 168, 543-594, 1983*