

Kapitel 1

DIE BIOLOGISCHE ZEITSTRUKTUR DES MENSCHEN

E. Haen

"Im ganzen Körper erscheint also, auch im Zustande der Gesundheit, einige wenn gleich nur bey verminderter Lebenskraft stärkere, von dem Kreislauf unabhängige belebte Oscillation".

Dieser Satz findet sich bereits in dem 1801 erschienenen "Handbuch der empirischen, menschlichen Physiologie" des Tübinger Mediziners J.H.F. Authenrieth (1). Die Geschichte der Chronobiologie ist mit Sicherheit älter. Gerade der früher viel mehr mit der Natur verbundene Mensch erkannte schon sehr früh, daß die Funktionen seines Körpers von den Umweltbedingungen abhängen, daß sie sich im Wechsel von Tag und Nacht, mit den Mondphasen oder mit den Jahreszeiten änderten. Auch heute noch sind für nahezu jeden Menschen des Industriezeitalters die von der Chronobiologie mittlerweile mit naturwissenschaftlichen Methoden untersuchten Phänomene selbstverständlich. Der Wechsel zwischen Schlafen und Wachen gehört zum Leben wie das tägliche Brot, und daß morgens die Körpertemperatur niedriger ist als abends, das hat uns die Mutter bereits bei den ersten Kinderkrankheiten beigebracht.

Nahezu jeder Laie, der auf "biologische Rhythmen" angesprochen wird, denkt spontan an die "Biorhythmen", die auf jedem Jahrmarkt wie früher das Händeleben angepriesen werden; auch zu Hause können sie leicht mit einem simplen Taschenrechner erstellt werden. Es handelt sich um drei Sinuskurven mit Perioden von 23, 28 und 33 Tagen, die die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, bzw. das seelische Befinden wiedergeben sollen. Der Nullpunkt dieser Kurven ist die Geburtsstunde, von der ab sie für das ganze Leben unverändert erhalten bleiben, ohne von äußeren Faktoren beeinflusst zu werden. Da derartige Sinuskurven natürlich beliebig in die Zukunft gezeichnet werden

können, werden tatsächlich Weissagungen daraus abgeleitet. Eine wissenschaftliche Begründung für diese Rechenmanöver hat es nie gegeben, mit der wissenschaftlichen Chronobiologie haben sie nichts zu tun. Seriöse Chronobiologen sprechen aus diesem Grunde auch nicht von "Biorhythmen", sondern von "biologischen Rhythmen", "biologischen Variationen" oder "biologischen Oszillationen".

Die biologischen Rhythmen

Die biologischen Rhythmen sind ein reales Phänomen der belebten Natur. Sie können mit Messgeräten exakt aufgezeichnet und von zufälligen Streuungen unterschieden werden. Die biologischen Rhythmen der einzelnen Körperfunktionen unterscheiden sich dabei erheblich voneinander. Das wird sofort deutlich, wenn man zum Beispiel die Form einzelner Rhythmen betrachtet: Es gibt sog. "Ein-/Aus-Phänomene", das sind Rhythmen, bei denen eine physiologische Variable lediglich zwischen zwei Zuständen hin- und herschwanken kann. Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist hierfür ein Beispiel. Zeichnet man einen solchen Rhythmus entlang einer Zeitachse auf, so ergeben sich Rechteckkurven (Abb. 1 oben). Häufiger beobachtet man dagegen kontinuierliche Veränderungen, etwa das allmähliche Ansteigen bis zum Erreichen eines Plateaus, das eine Weile beibehalten wird, bevor die Werte wieder abfallen (Blutdruck, Abb. 1 Mitte). Bei diesen kontinuierlichen Veränderungen gibt es natürlich alle nur denkbaren Variationen. Bei dem wohl ausgeprägtesten aller biologischen Rhythmen, den Konzentrationsveränderungen des Nebennierenrindenhormons Cortisol im Plasma, verläuft der Konzentrationsanstieg am Morgen steiler (schneller) als der Konzentrationsabfall im Laufe des Nachmittags und Abends (Abb. 1 unten).

Im Gegensatz zu den rein mathematisch erzeugten "Biorhythmen" ist in der Natur die Periode der biologischen Rhythmen nicht starr fixiert, sondern erlaubt Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen. Unter einer Periode versteht man die Zeit,

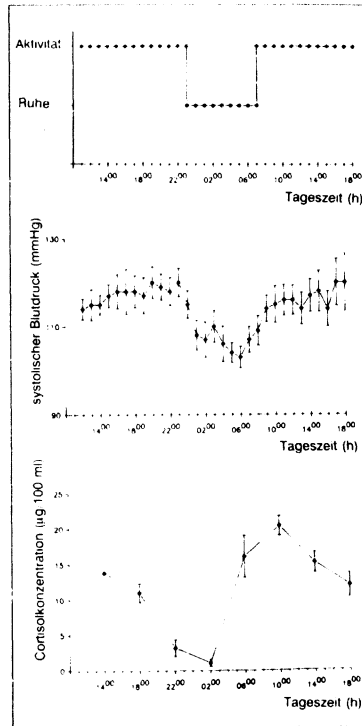


Abb. 1: Formen biologischer Rhythmen

oben: Der Schlaf-Wach-Rhythmus als Beispiel für ein Ein-/Aus-Phänomen. Die physiologische Variable schwankt nur zwischen zwei Zuständen. Dargestellt sind die Daten unserer chronobiologischen Untersuchungen, bei denen die Probanden gebeten werden um 23h⁰⁰ zu Bett zu gehen und um 07h⁰⁰ wieder aufzustehen. Da der Zustand des Schlafens eigentlich nur über die Ableitung der Hirnströme (EEG) eindeutig bestimmt werden kann, ist es in der Regel genauer vom Ruhe-/Aktivitäts-Rhythmus zu sprechen.

Mitte: Circadiane Variation des systolischen Blutdrucks als Beispiel für einen stark vom Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus überlagerten biologischen Rhythmus. Im Tagesverlauf (während der Aktivitätsphase) verlaufen die Blutdruckwerte annähernd auf einem Plateau, ein deutlicher Abfall und Anstieg ist nur im Zusammenhang mit dem Wechsel zwischen Ruhe und Aktivität zu bemerken. Die Abbildung gibt stündliche Blutdruckmessungen wieder (5 Messungen im Abstand von 1 Minute, der 2.-4. Wert wurden gemittelt, 15). Die so erhaltenen Werte von 10 gesunden

männlichen Probanden wurden gemittelt und sind mit ihrem Standardfehler dargestellt ($\bar{x} \pm SE$).

unten: Circadiane Variation der Cortisolkonzentration im Plasma als Beispiel für einen annähernd sinusförmigen biologischen Rhythmus. Der Anstieg am Morgen ist allerdings steiler, als der Abfall während der Nachmittags- und Abendstunden. Dargestellt sind die Mittelwerte von 10 gesunden Probanden mit ihrem Standardfehler ($\bar{x} \pm SE$).

die während eines einmaligen Durchlaufens der rhythmischen Schwingung verstreicht; sie kann zum Beispiel als zeitlicher Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Maxima gemessen werden. Führt man Versuche unter Ausschluß jeglicher zeitlichen Information durch (siehe Kapitel 8 und 9), indem man zum Beispiel Pflanzen und Tiere im Dauerlicht oder Dauerdunkel hält (2), oder Menschen in abgeschlossenen, fensterlosen Räumen (3,4) oder Höhlen (5) ohne Uhren und Radio sich selber überläßt, so stellt man fest, daß die biologischen Rhythmen der Lebensprozesse keineswegs verschwinden. Sie verändern lediglich ihre Periode, man sagt: die Rhythmen "laufen frei". Jedes Individuum zeigt unter solchen Freilaufbedingungen seine persönliche Periode. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die biologischen Rhythmen im Körper angelegt sind, man spricht von "endogenen" Rhythmen. Die Umweltbedingungen synchronisieren diese endogenen Rhythmen mit den äußeren Lebensbedingungen, wobei der Licht-Dunkel-Wechsel, der Wechsel von Ebbe und Flut, der Zyklus des Mondes, die sich mit den Jahreszeiten verändernde Tageslänge und Außentemperatur, aber auch soziale Einflüsse als "Zeitgeber" (6) oder „Synchronisatoren" (7) wirken. Diese sozialen Zeitgeber (Ruhe-Aktivitäts-Zyklus des Lebenspartners, der Familie oder der Gesellschaft, Öffnungszeiten der Geschäfte, geregelte Arbeitszeiten) sind vor allem für den Menschen wichtig, in der freien Natur überwiegt der Licht-Dunkel-Wechsel.

Veränderungen der Periode des dominierenden Zeitgebers folgen die biologischen Rhythmen über einen weiten Bereich ("Mitnahmebereich"). Auch die "Phase" eines biologischen Rhythmus (die zeitliche Lage des Schwingungsmaximums in Bezug auf einen Referenzzeitpunkt, zum Beispiel Mitternacht Ortszeit) kann sich ändern und an die Vorgaben eines Zeitgebers anpassen. Alle Anpassungen erfolgen nicht schlagartig, es dauert

etwa ein bis zwei Wochen, bis sich die biologischen Rhythmen aller Körperfunktionen an die neue Zeit angepaßt haben. Deutlich werden solche Anpassungsprozesse zum Beispiel, wenn der Tagesablauf nicht regelmäßig gestaltet ist, wie es unter den Bedingungen der Schichtarbeit mit ihren ständig wechselnden Zeitgeberbedingungen der Fall ist (verschobene Ruhe-/Aktivitäts-Zyklen, siehe Kapitel 10). Bei Reisen über Zeitzonen tritt das Phänomen des "jet-lag" auf, wenn der Körper gezwungen wird, sich an eine neue lokale Ortszeit anzupassen.

Auch das Ausmaß der rhythmischen Veränderungen ("die Schwankungsbreite", die Differenz zwischen Minimum und Maximum, die im Falle eines sinusförmigen Rhythmus gleich der doppelten Amplitude ist) und ihre Mittellage können starken Schwankungen unterworfen sein. Unter den Bedingungen des täglichen Lebens werden sehr viele biologische Rhythmen in diesen Parametern durch die körperliche Aktivität verändert ("maskiert", 8). Der Einfluß der körperlichen Aktivität kann sogar so stark sein, daß zum Beispiel beim Blutdruck die normalerweise beobachteten circadianen Variationen fast ganz auf den Wechsel von Ruhe und Aktivität zurückzuführen sind (Abb. 1 Mitte, siehe Kapitel 3).

Die physiologische Uhr

Ursprünglich glaubte man, daß es im Körper eine bestimmte Struktur gibt (die "physiologische Uhr" (2) von der rhythmische Signale ausgehen, die die zeitlichen Variationen aller Körperfunktionen triggern. Es ist ein interessantes Phänomen, daß es sowohl im Bereich der anorganischen Chemie (z.B. Briggs-Rauscher-Reaktion (9) als auch der Biochemie (10) (z.B. Oszillationen der Glykolyse in Hefezellen) chemische Reaktionen gibt, die ohne von aussen angestoßen zu werden, Oszillationen zeigen. Die Frequenzen der biochemischen Reaktionen erstrecken sich hierbei über den auch für die biologischen Rhythmen wichtigen Bereich von circadian bis hin zu den neuronalen Erregungen (Abb. 2). Sie unterscheiden sich in einigen Eigenschaften grund-

gend von den biologischen Rhythmen (sie sind zum Beispiel temperaturabhängig, die biologischen Rhythmen nicht), so daß ihre physiologische Bedeutung (kommt die physiologische Uhr der Einzelzelle durch Zusammenwirken derartiger Reaktionen zustande?) auch heute noch ziemlich umstritten ist. Beim Einzeller wird intensiv nach dem Mechanismus der "physiologischen Uhr" gesucht (siehe Kapitel 6). Beim Menschen als einem vielzelligen Organismus hilft dagegen die Vorstellung einer "physiologischen Uhr" nicht weiter.

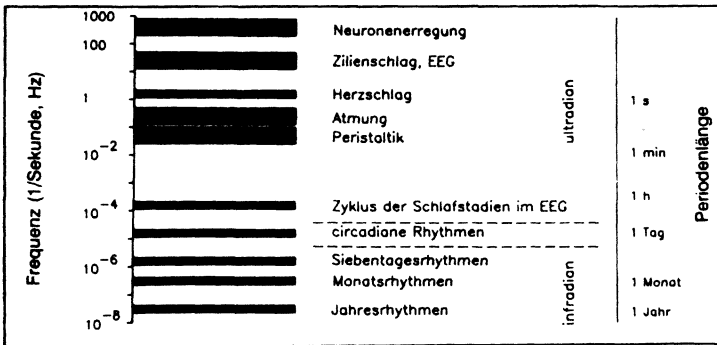


Abb. 2: In der Chronobiologie wichtige Frequenzen und Periodenlängen
Die Periodenlänge ist mathematisch gleich dem Kehrwert der Frequenz:
 $s = 1 / t$ (s: Frequenz, t: Periode)(modifiziert nach Schweiger HG, (16).

Die biologische Zeitstruktur

Beim Menschen synchronisieren sich die "Uhren" der einzelnen Zellen (sofern es so etwas gibt) zur "Organuhr", und die verschiedenen "Organuhren" überlagern sich wieder mit Reizen aus den Informationssystemen des Körpers (dem Nerven-, Hormon- und Immunsystem), die selbst ebenfalls rhythmisch

organisiert sind, zu einer harmonisch integrierten "Zeitstruktur". In ihr greifen die einzelnen Rhythmen nicht nur ineinander, sondern sie durchdringen sich auch; ein- und derselbe Prozeß schwankt gleichzeitig mit stark unterschiedlichen Frequenzen (Tages-, Monats-, Jahresrhythmen). Alle diese Frequenzen sind endogen im Körper angelegt und verfügen über einen gewissen Mitnahmebereich. Eine derartig konzipierte Zeitstruktur muß in idealer Weise in der Lage sein, dem Organismus die Anpassung an Veränderungen der Lebensbedingungen in seiner Umwelt zu ermöglichen.

Eine gewisse Kontrollfunktion über diese Zeitstruktur kommt beim Menschen dem Nucleus suprachiasmaticus im Zentralnervensystem zu. Diese Gehirnstruktur empfängt neuronale Signale zum Beispiel von den Augen, die sie an Organe des Körpers weiterleitet. Empfänger ist unter anderem die Epiphyse, eine Hirnanhangdrüse auf dem Dach des dritten Ventrikels, in der das Hormon Melatonin produziert wird. Im 24h-Tag wird Melatonin nur bei Dunkelheit aus dieser Drüse abgegeben (11). Nach Zerstörung des Nucleus suprachiasmaticus verschwindet bei vielen (aber nicht bei allen!) physiologischen Variablen die Spontanperiodik. Nach wie vor lassen sich diese Funktionen aber mit einem rhythmischen Zeitgeber synchronisieren. Daraus folgt, daß der Nucleus suprachiasmaticus nicht die physiologische Uhr des Menschen sein kann.

Die Perioden der biologischen Zeitstruktur

Wie bereits erwähnt, versteht man unter der Periode eines biologischen Rhythmus die Zeitspanne, die beim Durchlaufen einer einzelnen Rhythmusschwingung verstreicht. Sie ist mathematisch gleich dem Kehrwert der Schwingungsfrequenz (Abb. 2). Eine gängige Einteilung der verschiedenen Frequenzen orientiert sich an den biologischen Rhythmen des 24h-Tages (Abb.2). Unter Freilaufbedingungen (Wegfall aller Zeitgeber) zeigen diese Rhythmen eine Periode von lediglich "ungefähr" 24 Stunden: individuell kann sie bis zu mehreren Stunden darüber, gelegentlich

auch mal darunter liegen. Aus diesem Grunde bezeichnet man diese biologischen Rhythmen als "circadiane Rhythmen" (lat. circa: ungefähr, etwa; dies: Tag, 7). Durch einen Zeitgeber werden die endogenen Perioden auf genau 24h synchronisiert. Unter Bezug auf die circadianen Rhythmen bezeichnet man biologische Rhythmen mit wesentlich höheren Frequenzen (kürzeren Perioden) als "ultradian", mit wesentlich niedrigeren Frequenzen (längeren Perioden) als "infradian".

Ultradiane Rhythmen

Bekannte Beispiele für ultradiane Rhythmen sind die im Schlaf-EEG zu beobachtende Schlafrhythmik mit Perioden von etwa 90 min (siehe Kapitel 14 und 15) oder die Atem- und die Herzfrequenz mit Perioden von 3 bzw. 1 Sekunde. Die Ausschüttung verschiedener Hormone (Gonadotropine, Wachstumshormon, Cortisol) erfolgt pulsförmig mit hoher Frequenz, wodurch es zu einer Überlagerung von höher- und niederfrequenten biologischen Rhythmen in den Meßwerten kommt (Abb. 3). Ein Beispiel für noch höhere Frequenzen ist der Verlauf der elektrischen Erregung im Gehirn (EEG).

Circadiane Rhythmen

Die circadianen Rhythmen sind am besten untersucht, nicht zuletzt weil es wohl keine physiologische Variable (ob Hormonkonzentration, Enzymaktivität oder makroskopische Körperfunktion wie Blutdruck) gibt, die keine circadianen Variationen aufweist. Am auffallendsten ist sicherlich der Schlaf-/Wach-Rhythmus (oder allgemeiner ausgedrückt der Ruhe/Aktivitäts-Zyklus, Abb. 1 oben). Wie man in Versuchen mit Schlafentzug zeigen kann, ist er jedoch nicht die Ursache der circadianen Variationen anderer physiologischer Variablen: Unter diesen Bedingungen verschwindet natürlich der Schlaf-Wach-Rhythmus, die anderen physiologischen Variablen schwingen aber

weiter. Allerdings kann der Ruhe-/Aktivitäts-Zyklus wie bereits erwähnt andere circadiane Variationen (Blutdruck, Herzfrequenz) zum Teil erheblich in ihrer Ausprägung beeinflussen (Abb. 1 Mitte). Weitere Beispiele für circadiane Variationen bieten die Konzentrationsschwankungen der Hormone im Blut (Abb. 1 unten, Abb. 3) oder die Körpertemperatur.

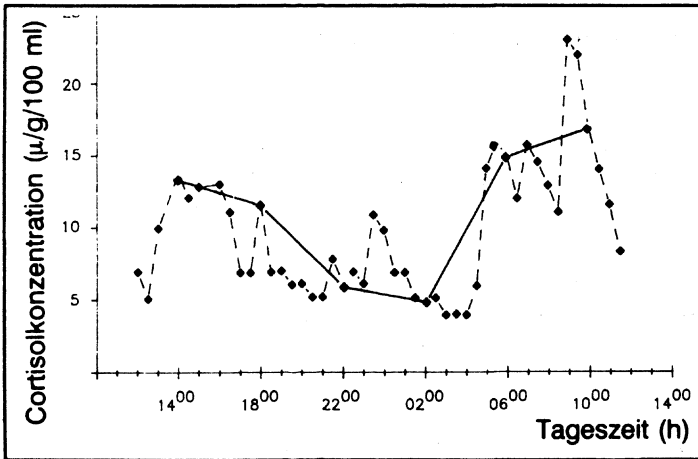


Abb. 3: Überlagerung von ultradianer und circadianer Rhythmik
Wählt man die Untersuchungszeitpunkte eng genug (Blutabnahmen alle 20 min), so erkennt man, daß Cortisol offenbar pulsierend ins Blut ausgeschüttet wird (ultradiane Rhythmik der Cortisolsekretion). Der Eindruck einer Sinusfunktion, den man bei einem vierstündigen Untersuchungsintervall gewinnt (durchgezogene Linie) verschwindet (modifiziert nach Krieger).

Infradiane Rhythmen

Zu den infradianen Rhythmen gehören die Monatsrhythmen (z.B. der Monatszyklus der Frau) und die jahreszeitlichen Veränderungen (sog. circannuale oder saisonale Rhythmen). Einige dieser Rhythmen, wie zum Beispiel die Mauser der Vögel oder die

Veränderung des Körpergewichtes freilebender Tiere sind sehr auffällig. Andere überlagern sich mit stärker hervortretenden höherfrequenten Schwingungen, wie zum Beispiel die Expression von β_2 -Adrenozeptoren auf Lymphozyten des peripheren Blutes (12) oder auch die Plasmakonzentrationen der meisten Hormone (13).

Der "feed-sideward"-Mechanismus

Untersucht man Lebensvorgänge entlang einer Zeitachse, so eröffnet sich eine einzigartige Möglichkeit, das komplexe Zusammenspiel verschiedener biologischer Prozesse zu beobachten. Das klassische physiologische Konzept versteht den menschlichen Organismus als eine hierarchisch gegliederte Struktur, in der einzelne Komponenten entlang Achsen Befehle erhalten und untergeordnete Strukturen durch Rückkopplungs-Mechanismen auf übergeordnete Strukturen zurückwirken können. Der im Hypothalamus gebildete Corticotropin-Ausschüttungs-Faktor (engl. corticotropin-releasing-factor, CRF) bewirkt zum Beispiel in der dem Hypothalamus untergeordneten Hypophyse die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), das seinerseits in der der Hypophyse untergeordneten Nebennierenrinde die Ausschüttung des Steroidhormons Cortisol bewirkt. Cortisol selbst wirkt sowohl auf den Hypothalamus als auch auf die Hypophyse zurück und drosselt dort die Ausschüttung von CRF bzw. ACTH (negativer "feedback"-Mechanismus, negative Rückkopplung). In diesem System ist aber offensichtlich auch eine Modulation durch nicht-hierarchische Stimuli, gewissermaßen von der Seite her möglich ("feedsideward"-Mechanismus, Seitenkopplung, Quereinspeisung), die in ihrer Wirkung eine ausgeprägte Zeitabhängigkeit aufweist: Sanchez de la Peña und Mitarbeiter inkubierten in vitro Nebennieren der Maus mit Hypophysen und/oder wässrigen Epiphysenhomogenaten, die denselben Tieren zu denselben Zeiten entnommen worden waren (14). Je nach dem Entnahmezeitpunkt der Organe wurde die durch ACTH stimulierte Corticosteron-

Ausschüttung durch eine oder mehrere Substanzen aus den Epiphysen entweder verstärkt oder aber gehemmt.

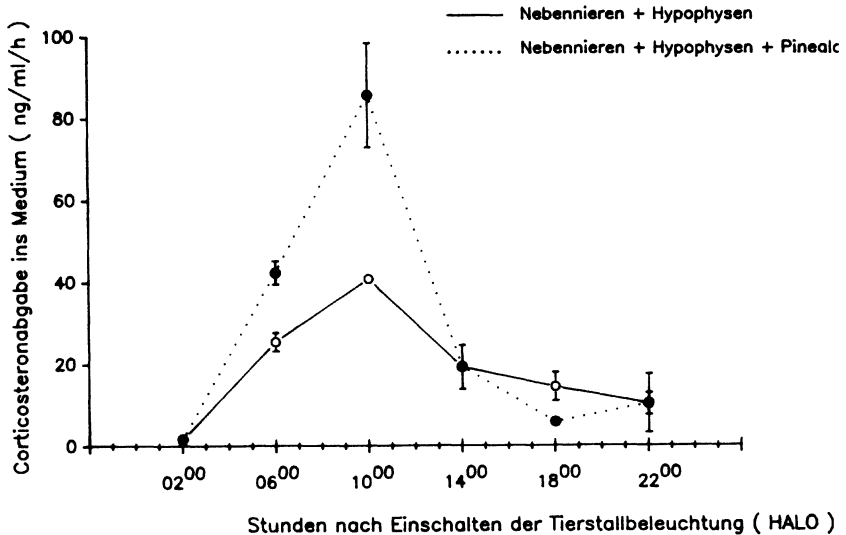


Abb. 4: "Feedsideward"-Mechanismus

Bei Koinkubation von Nebennieren mit Hypophysen (beide Organe wurden Ratten zum gleichen Zeitpunkt entnommen), wird erwartungsgemäß im Inkubationsmedium das Glukokortikoid der Nagetiere (Corticosteron) nachgewiesen. Je nach dem Entnahmezeitpunkt ist der Corticosteron Gehalt des Mediums höher oder niedriger mit einem Maximum kurz vor Ende der Ruhephase der Nagetiere (10h nach Einschalten der Tierstallbeleuchtung bei 12h Licht und 12h Dunkel, L:D = 12:12). Wird den beiden Organen auch noch ein Epiphysenhomogenat zugesetzt, so ist die Corticosteronausschüttung im ersten Teil des Ruhe-Aktivitäts-Zyklus der Tiere verstärkt, 8h später dagegen abgeschwächt: Zum Zeitpunkt des Maximums der Steroidausschüttung fand sich in einer amerikanischen Untersuchung mehr als doppelt so viel Corticosteron im Inkubationsmedium, 8h später dagegen nur knapp halb so viel wie ohne Zusatz des Epiphysenhomogenates (modifiziert nach 14).

Zusammenfassung

Der menschliche Organismus besitzt nicht nur eine räumliche, sondern auch eine zeitliche Struktur, in der die einzelnen Lebensprozesse miteinander verknüpft sind. In dieser biologischen Zeitstruktur durchdringen und überlagern sich die einzelnen Rhythmen nicht nur entlang hierarchisch strukturierter Achsen, sondern es bestehen auch Querverbindungen zwischen verschiedenen Organsystemen. Es überlagern sich endogene Rhythmen mit unterschiedlichen Frequenzen und endogene Rhythmen mit exogen induzierten Veränderungen, die direkt von der Wirkung eines Stimulus abhängen und mit einer gewissen Zeitkonstante ablaufen können (körperliche Aktivität, Wirkung eines Medikamentes). Diese Zeitstruktur ermöglicht es dem Organismus, sich an Veränderungen in den Lebensbedingungen seiner Umgebung anzupassen. Ihre Kenntnis ist Voraussetzung für diagnostisches und therapeutisches Handeln. "Krankheit" kann in diesem System durch einseitiges Durchbrechen des rhythmischen Auf- und Ab (Veränderung von Mittellage und/oder Amplitude bis hin zur Übersteigerung oder Aufhebung des Rhythmus), durch Desynchronisation oder durch Entkopplung von den Zeitgebern entstehen.

Danksagung: Sehr herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Rütger Wever für die wiederholte gründliche und kritische Durchsicht des Manuskriptes und die daraus erwachsenen äußerst anregenden Diskussionendanken.

Literatur:

1. Authenrieth, J. H. F. *Handbuch der empirischen, menschlichen Physiologie*, Vol. 1 Tübingen 1801, pp 342-343
2. Bünning E: *Die physiologische Uhr*. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958

3. Aschoff J, Wever R: *Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber*. *Naturwiss.* 49, 337-342, 1962
4. Wever R: *The Circadian System of Man. Results of Experiments Under Temporal Isolation*. Springer-Verlag New York 1979
5. Halberg F: *Physiologic Considerations Underlying Rhythmometry, with Special Reference to Emotional Illness*. in: de Ajuriaguerra (ed): *Cycles biologiques et psychiatrie*. George & Cie Paris 1968, pp 73-126
6. Aschoff J: *Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik*. *Naturwiss.* 41, 49-56, 1954
7. Halberg F: *Physiologic 24h-Periodicity; General and Procedural Considerations with Reference to the Adrenal Cycle*. *Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch.* 10, 225-296, 1959/60
8. Wever RA. *Internal Interactions within the Human Circadian System: The Masking Effekt*. *Experientia* 41, 332-342, 1985
9. Briggs TS, Rauscher WC: *An Oscillating Iodine Clock*. *J. Chem. Educ.* 50, 496, 1973
10. Hess B, Boiteux A: *Oscillatory Phenomena in Biochemistry*. *Ann. Rev. Biochem.* 40, 237-258, 1971
11. Haen E. *Die Epiphyse*. in Gupta D (ed): *Hormone im Kindesalter*. Schattauer Verlag Stuttgart 1980, pp 36-45
12. Haen E, Langenmayer I, Pangerl A, Liebl B, Remien J: *Circannual Variation in the Expression of β_2 -Adrenoceptors on Human Peripheral Mononuclear Leukocytes (MNLs)*. *Klin. Wochenschr.* 66, 579-582, 1988
13. Haus E, Nicolau GY, Lakatua D, Sackett-Lundeen L: *Reference Values for Chronopharmacology*. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* Vol. 4, 333-424, 1988
14. Sanchez de la Peña S, Halberg F, Ungar F, Haus E, Lakatua D, Scheving LE, Sanchez E, Vecsei P. *Circadian Pineal Modulation of Pituitary Effect on Murine Corticosterone in vitro*. *Brain Res. Bull.* 10, 559-565, 1983

15. Hallek M, Haen E, Halberg F, Pangerl A: *Blood Pressure Variability: Instruments and Methods for its ambulatory non-invasive assessment*. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 3, 261-264, 1986
16. Schweiger HG: *Auf der Suche nach dem molekularen Mechanismus der circadianen Uhr*. in: v. Ditfurth H (ed): *Mannheimer Forum 84/85*. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 1984/1985, pp 115-170
17. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP: *Characterization of the Normal Temporal Pattern of Plasma Corticosteroid Levels*. *J. Clin Endocr* 32, 266-284, 1971