

## Kapitel 2

### DIE CHRONOBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

E. Haen

Der wichtigste Unterschied zwischen einer herkömmlichen Untersuchung und einer chronobiologischen Untersuchung besteht in der Zahl der durchgeführten Bestimmungen. Dabei gibt es drei Gesichtspunkte zu beachten:

- a) welche Meßinstrumente sollen eingesetzt werden?
- b) wieviel Messungen soll man durchführen und in welchem zeitlichen Abstand?
- c) wie sollen die Meßergebnisse ausgewertet werden?

Im Folgenden sollen diese Punkte am Beispiel circadianer Variationen diskutiert werden. Auf biologische Rhythmen mit kürzeren oder längeren Perioden sind die Überlegungen analog zu übertragen.

#### Meßinstrumente

Am idealsten sind automatische Meßgeräte, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- sie sollen Batterie-betrieben arbeiten, d.h. sie sollen von einem Kabelanschluß an die allgemeine Stromversorgung unabhängig sein
- sie sollen tragbar sein, damit der Patient oder Proband das Gerät während des Meßzeitraums ständig bei sich haben kann
- die Meßdaten sollen gespeichert werden können (Ausdruck, elektronische Datenträger)

Diese Forderungen sind Maximalforderungen, für die meisten Aufgaben sind sie noch längst nicht erfüllt. Am einfachsten ließen sie sich für die Erfassung der Körpertemperatur realisieren. Hierfür gibt es bereits dünne Thermoelemente, die in den Enddarm eingeführt werden. Das Tragen ist für den Probanden oder

Patienten mit relativ wenigen Unannehmlichkeiten verbunden. Die Steuerung der Messungen und die Speicherung der Daten erfolgt durch kleine Geräte, die an einem Gürtel um die Hüften befestigt werden.

Schwieriger wird es, wenn der Blutdruck unter Alltagsbedingungen über einen längeren Zeitraum gemessen werden soll. Handmessungen scheiden wegen des hohen Arbeitsaufwandes nahezu aus. Auf diese Weise könnten ohnehin Blutdruckschwankungen unter alltäglichen Belastungssituationen nicht erfaßt werden. Ideal wären kontinuierliche, intravasale Blutdruckmessungen, die jedoch wegen der Unannehmlichkeiten und der Gefahren für den Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden können (1). Wir benutzen bislang automatische, aber stationäre Geräte, die mit 13 kg noch sehr schwer waren und außerdem ihre Energie über einen Netzanschluß, nicht aus einer Batterie bezogen. Seit kurzem gibt es nun die ersten tragbaren Geräte, die den Blutdruck unblutig nach der oszillatorischen Methode bestimmen. Man muß abwarten, was die weitere Entwicklung bringen wird.

Bei der Erfassung der Lungenfunktion werden bislang keine der aufgestellten Forderungen erfüllt. Das liegt schon daran, daß noch längst keine Einigkeit darüber besteht, welches der beste Parameter ist, um die Lungenfunktion beim Asthmapatienten zu bestimmen. Bei diesen Patienten interessieren ja vor allem die nächtlichen Veränderungen, die eigentlich am schlafenden Patienten aufgezeichnet werden sollten. Wir müssen noch immer unsere Patienten nachts wecken und führen dann eine komplette Lungenfunktionsprüfung mit Spirometrie und Fluß-Volumen-Kurve durch (2,3). Dazu benutzen wir ein computergestütztes, mobiles Spirometer, das recht genaue Ergebnisse liefert, aber eigentlich die stationäre Aufnahme der Patienten für die Dauer der Untersuchung erfordert. Es ist zwar so mobil, daß es an das Bett des Patienten gefahren werden kann, aber doch zu groß und auch zu kompliziert in der Bedienung, um es dem Patienten nach Hause mitgeben zu können. Für die allgemeine Praxis dagegen geeignet sind kleine, billige aus Plastik hergestellte "peak-flow"-Monitore, mit denen der Patient seine maximale Atemstromstärke selbst

messen und dokumentieren kann. Zu achten ist auf die Konstruktion des Gerätes, da die Technik zwar sehr einfach ist, mit vielen Geräten aber trotzdem reine Phantasiewerte gemessen werden. Wirklich gute Ergebnisse wurden bislang eigentlich nur mit dem "Wright peak-flow-meter" und dem "pulmonary-monitor" nach Haydu et al beschrieben (4,5).

### **Wieviel Messungen?**

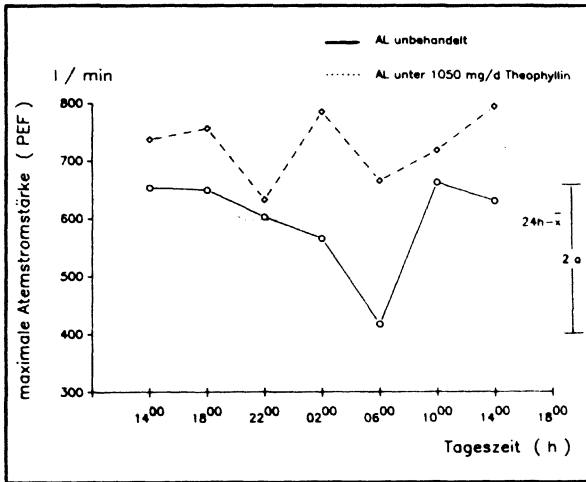
Es ist mittlerweile Standard geworden, mindestens 6 Meßpunkte pro Periode einer korrekten chronobiologischen Analyse zu Grunde zu legen. Diese 6 Meßzeitpunkte sollten gleichmäßig über die gesamte Periode verteilt werden. Das bedeutet, daß bei einer circadianen Untersuchung alle 4 Stunden eine Messung durchgeführt werden sollte. Manche Untersucher führen lediglich 4 Messungen durch, wobei meistens die Nachtstunden ausgespart werden. Das ist zwar für Untersucher und Patient sehr viel angenehmer, beim Asthmapatient zum Beispiel treten die wichtigsten Ereignisse aber gerade während der Nachtstunden auf und werden bei einem solchen Studiendesign nicht erfaßt. Völlig unzureichend sind zwei Meßpunkte pro Periode.

### **Methoden der chronobiologischen Analyse**

Die solchermaßen erhobenen Meßergebnisse müssen anschließend ausgewertet werden. Hierfür stehen einige mathematisch-statistische Verfahren zur Verfügung, die folgendermaßen klassifiziert werden können:

- 1) Die Rohdaten-Analyse
- 2) Verfahren zur Beurteilung der Form einer biologischen Variation ("Mittlerer Tagesgang")
- 3) Parameterschätzungen
- 4) Signifikanzabschätzungen
- 5) Verfahren zur Bestimmung der Periodenlänge

## Die Rohdaten-Analyse



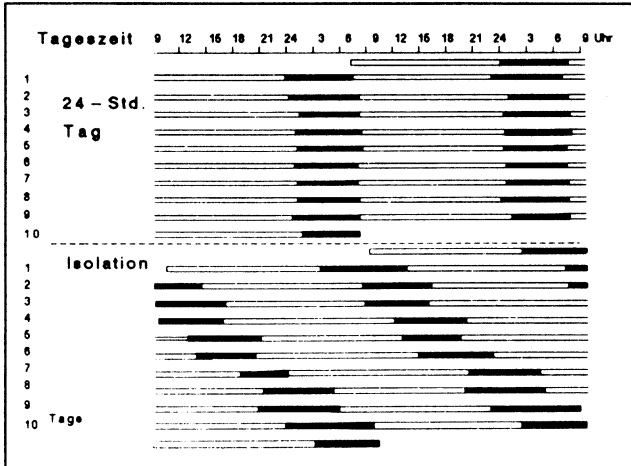
**Abb. 1:**

**Chronogram der maximalen Atemstromstärke (engl. peak expiratory flow, PEF) eines 19-jährigen Asthmapatienten vor und unter einer circadianen Therapie mit Theophyllin (Bronchoretard<sup>R</sup>, 350 mg morgens um 8h00 und 700 mg abends um 22h00). Eingezeichnet ist der vor Behandlung durch arithmetrische Analyse ermittelte 24h-Mittelwert (24h-x) und die circadiane Schwankungsbreite (2σ). Zu dieser Form der parametrischen Analyse gehört noch die Angabe des Zeitpunkts der schlechtesten (Minimum: 06h00) und besten (Maximum: 10h00) Werte (vgl. Text).**

Zur Rohdatenanalyse kann man das Chronogramm und den Doppelplot für Ein-/Aus-Phänomene rechnen.

Im Chronogramm werden alle Meßpunkte gegen eine Zeitskala aufgetragen. Je nach der Anzahl der Meßpunkte ergibt sich eine mehr oder weniger verwirrende Fülle von Punkten (Abb. 1 und Abb. 4 links), die noch durch Linien miteinander verbunden werden können. Bei einer genügend kleinen Punktezahl kann dadurch der zeitliche Verlauf der untersuchten Variablen deutlicher hervorgehoben werden (Abb. 1). Deutlich sieht man in dem dargestellten Beispiel, daß die Lungenfunktion des

Asthmapatienten nur in den Stunden zwischen 02h00 und 06h00 stark abfällt, während sie in den übrigen Stunden des Tages völlig unauffällig ist.



**Abb. 2**

**Doppelplot des Schlaf-Wach-Rhythmus eines 25-jährigen Mannes unter Alltagsbedingungen (synchronisiert auf 24 Stunden, oben) und unter Isolationsbedingungen (Ausschluss aller Zeitgeber, Freilaufbedingungen, unten, vgl. Text).**

**Daten und Abbildung von J. Zulley, Max-Planck-Institut für Psychiatrie München, 9).**

Ein-/Aus-Phänomene, also Variable, die nur zwischen zwei Zuständen hin- und herschwanken können (z.B. Schlafen und Wachen, Ruhe und Aktivität) stellt man am besten im Doppelplot dar (Abb. 2). Hierbei ist ein Beobachtungszeitraum von mehreren Perioden Voraussetzung für eine einigermaßen informative Darstellung. Jede Periode wird zweimal aufgetragen, z.B. rechts oben beginnend mit Tag 1, der in der 2. Reihe links nochmals wiederholt wird, gefolgt von Tag 2 rechts in der 2. Reihe, der links in Zeile 3 wiederholt wird usw. Trägt man zum Beispiel 2 x 24 h auf der x-Achse auf, dann werden alle offenen (Zustand 1:

Wachen) und alle geschlossenen (Zustand 2: Schlafen) Balken direkt untereinander zu liegen kommen, wenn die untersuchte circadiane Variation mit einer Periode von 24 Stunden schwingt (Abb. 2 oben). Schwingt die Variable mit einer längeren Periode, dann werden die Balken nach rechts, schwingt sie mit einer kürzeren Periode dann werden sie nach links abweichen (Abb. 2 unten). Man kann in einem solchen Doppelplot auf der x-Achse die Vorgaben irgendeines Zeitgebers auftragen; auf einen Blick ist dann sofort ersichtlich, ob die untersuchte physiologische Variable mit dem Zeitgeber synchronisiert ist oder freiläuft (weitere Beispiele siehe Kapitel 8 und 9).

### **"Der Mittlere Tagesgang"**

Auch für die Erstellung des Mittleren Tagesgangs benötigt man Messungen, die sich über mehrere Perioden (mindestens drei) hinziehen. Die Messungen zu einander entsprechenden Zeitpunkten werden gemittelt, so daß als Darstellungen der Zeitraum einer Periode resultiert. Aus ihr kann man eine sehr gute Vorstellung von der Form der biologischen Variation erhalten. Im Falle der circadianen Variation des systolischen Blutdrucks ergibt sich so zum Beispiel ein Plateau während der Aktivitätsperiode und ein allmählicher Abfall während der Ruheperiode (Abb. 3). Zu beachten ist, daß der systolische Blutdruck schon deutlich vor Beginn der Ruheperiode abfällt und vor deren Ende wieder ansteigt.

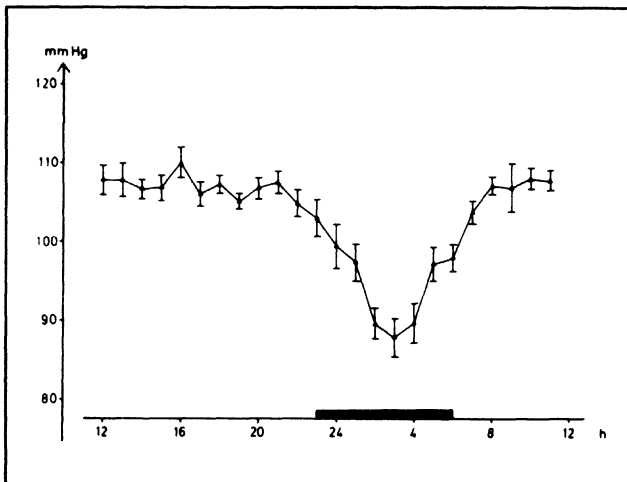
Die Bildung des Mittleren Tagesganges entspricht mathematisch einer harmonischen Filterung der beobachteten Zeitreihe; deshalb sind damit nur ganzzahlige Anteile der Periode von 24h zu bestimmen. Sind andere Perioden in der Zeitreihe enthalten, wird die Mittelung der Meßwerte eine Abflachung der biologischen Variation bis hin zu ihrem Verschwinden zur Folge haben (vgl. die Periodogrammanalyse weiter unten).

## Parameterschätzungen

Für die statistische Schätzung der Rhythmusparameter stehen zwei Verfahren zur Verfügung

- die arithmetische Berechnung
- die Cosinor - Analyse

### Die arithmetische Analyse



**Abb. 3**  
**Mittlerer Tagesgang des systolischen Blutdrucks eines 33-jährigen Mannes. Gemessen wurde über 14 Tage jede Stunde (fünf Messungen im Abstand von einer Minute, das arithmetische Mittel der Werte 2 - 4 ergab den Meßwert (10), die zeitlicheinander entsprechenden Daten der einzelnen Tage wurden gemittelt und sind mit ihrem Standardfehler dargestellt (vgl. Text, nach 11))**

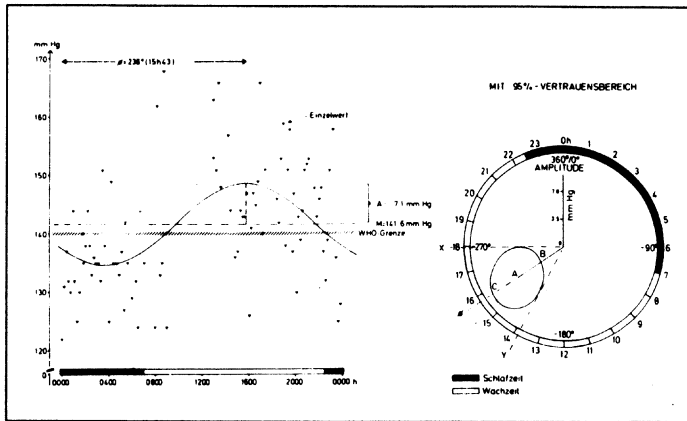
Die arithmetische Analyse liefert den 24h-Mittelwert, die circadiane Schwankungsbreite und den Tageszeitpunkt des Maximums und/oder des Minimums der circadianen Variation (Abb. 1, rote Markierungen).

Den 24h-Mittelwert (24h-x) erhält man durch Bildung des arithmetischen Mittels aller im Verlaufe von 24 Stunden

gemessener Einzelwerte (Abb. 1 AL unbehandelt:  $597 \pm 33$  l/min,  $x \pm SE$ ). Die circadiane Schwankungsbreite berechnet sich aus der Differenz von Maximal- und Minimalwert (Abb. 1 AL unbehandelt: 245 l/min). Sie wird am geschicktesten in % des 24h-Mittelwertes angegeben und vermittelt so eine anschauliche Vorstellung vom Ausmaß der circadianen Variation (Abb. 1 AL unbehandelt: 69,9 - 110,9 % des 24h-Mittelwertes). Der Zeitpunkt des Maximums bzw. Minimums beschreibt die zeitliche Lage der circadianen Variation im Tagesverlauf (Abb. 1 AL unbehandelt: Minimum 06h, Maximum 10h00). Beim Vergleich der Lungenfunktion des bereits erwähnten Asthmapatienten vor und unter Therapie mit 1050 mg Theophyllin/Tag (Bronchoretard<sup>R</sup>, 1/3 morgens um 08h00, 2/3 abends um 22h00) erkennt man so (Abb. 1), daß sich die Lungenfunktion unter Therapie während des ganzen Tages verbessert hat ( $24h-x \pm SE$ :  $727 \pm 23$  l/min), die circadiane Schwankungsbreite ist auf 162 l/min unter Therapie zurückgegangen, ein ausgesprochenes Tief der Lungenfunktionswerte während der Nacht (nächtliches Asthma, engl. "nocturnal dip") ist unter Behandlung nicht mehr zu beobachten (circadiane Schwankungsbreite mit 86,9 - 109,2 % 24h-x vor allem nach negativ ausgeglichen).

### Die Cosinor-Analyse

Bei der Cosinor-Analyse wird mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate iterativ (schrittweise) eine Cosinusfunktion mit vorgegebener Periode (die eventuell zuvor in einer Fourieranalyse zu bestimmen ist) an die Meßdaten angepaßt (Abb. 4 links). Aus dieser Anpassung ergeben sich der circadiane MESOR M (Abkürzung für engl. mean estimated statistic of rhythm), die circadiane Amplitude A und die circadiane Akrophase. Der MESOR ist als Mittelwert der Cosinusfunktion definiert. Für den Fall, daß die Meßdaten in äquidistanten Intervallen erhoben wurden, ist er numerisch gleich dem 24h-Mittelwert der arithmetischen Analyse. Unter der Amplitude versteht man die maximale Abweichung der Cosinusfunktion von ihrer Mittellage, und unter der Akrophase die zeitliche Lage des Maximums der Cosinusfunktion bezogen auf einen Referenzzeitpunkt. Für circadiane Rhythmen wird als Referenz



**Abb. 4**  
**Cosinor-Analyse des systolischen 24h-Blutdruckprofils eines 60-jährigen, unbehandelten Mannes. Gemessen wurde alle 10 Minuten.**  
**Links: Chronogramm mit angepaßter Cosinuskurve (vgl. Text). Eingezeichnet ist außerdem die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgesetzte Obergrenze für "normale" Blutdruckwerte (Normotonus).**  
**Rechts: Polardiagramm derselben Analyse für das Parameterpaar Amplitude/Akrophase mit 95% Vertrauensbereich (vgl. Text).**  
**M: circadianer MESOR; A: circadiane Amplitude; o: circadiane Akrophase (nach 12).**

zeitpunkt in der Regel Mitternacht Ortszeit, für circannuale Rhythmen die Wintersonnwende der Vorjahres (22.12.) gewählt. Die Akrophase wird in Zeiteinheiten (Stunden, Minuten, Tagen) oder in Winkelgraden ( $1 \text{ Periode} = 360^\circ$ ) angegeben.

Die Cosinoranalyse beschreibt die Rhythmicität der Rohdaten. Es ist sicherlich rein rechnerisch möglich, an jeden Datensatz mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate iterativ eine mathematische Funktion anzupassen. Aus diesem Grunde sollten jeder Cosinoranalyse graphisch die Rohdaten beigefügt werden (Chronogramm, Abb. 4 links), um so dem Betrachter eine visuelle Beurteilung der Anpassungsgüte zu ermöglichen. Ein statistisches

Maß für die Güte der Anpassung ist der "% Rhythmus" (%R); er gibt an, welcher Prozentsatz der Variation der Meßdaten durch die angepaßte Cosinusfunktion erklärt wird.

Rechnerisch ermittelte Parameter sind prinzipiell keine biologischen Meßgrößen. Eine circadiane Blutdruckamplitude von 7,1 mm Hg, wie sie durch die Cosinoranalyse im Beispiel der Abb. 4 geschätzt wurde, erscheint z.B. biologisch unsinnig, da die Meßgenauigkeit der meisten Blutdruckmeßgeräte eine Blutdruckdifferenz von 7,1 mm Hg kaum erfassen kann. Wie Abbildung 4 zeigt, ist die mittels Cosinor-Analyse geschätzte Amplitude der Cosinusfunktion aber auch wesentlich kleiner als die circadiane Schwankungsbreite der Meßwerte. Sie hat also mit den gemessenen Blutdruckwerten nichts zu tun, ist eine reine Rechengröße und bekommt ihren Sinn erst durch Vergleich mit anderen circadianen Blutdruckamplituden, die ebenfalls mittels Cosinor-Analyse geschätzt wurden.

### **Das Polardiagramm**

Das Polardiagramm ist eine Spezialdarstellung der Cosinor-Analyse, in der jeweils zwei der geschätzten Parameter als Parameterpaar in Polarkoordinaten graphisch dargestellt werden (Abb. 4 rechts). In der Regel werden Amplitude und Akrophase dargestellt. Auf dem Kreis werden analog einer Uhr die Zeiteinheiten abgetragen, bei der Darstellung eines circadianen Rhythmus entsprechen die 360 Winkelgrade des Kreises den 24 Stunden des Tages, bei einem circannualen Rhythmus den 365 Tagen des Jahres etc. Radial vom Pol (Nullpunkt O) ausgehend wird gemäß einer senkrecht nach oben zeigenden Skala die Amplitude (A) aufgetragen (Strecke OA), und zwar so, daß die Gerade OA den äußeren Kreis zum Zeitpunkt der Akrophase schneidet. Der 95 % Vertrauensbereich für das Wertepaar aus Amplitude und Akrophase ergibt eine Fehlerellipse, in der sich 95% aller Wertepaare finden. Die Schnittpunkte der Geraden OA mit der Fehlerellipse (OB, OC) geben den 95 % Vertrauensbereich der Amplitude an, die Schnittpunkte der Tangenten an die Fehlerellipse mit dem äußeren Kreis (X und Y) den entsprechenden Vertrauensbereich der Akrophase.

## Signifikanzabschätzungen

Mit Hilfe einer Signifikanzabschätzung kann beurteilt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die in den Meßdaten beobachtete Variation durch einen gerichteten Prozeß (biologischer Rhythmus) und nicht durch eine zufällige Streuung verursacht wird. Die Cosinoranalyse liefert neben der Parameterschätzung auch eine solche Signifikanzabschätzung. Der p-Wert der Cosinoranalyse gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die durch die Cosinoranalyse geschätzte Amplitude gleich Null sein könnte (kein Rhythmus). Üblicherweise wird ein p-Wert von  $< 0.05$  als Signifikanzschranke angesehen, d.h. die Wahrscheinlichkeit ist kleiner als 5%. Im Polardiagramm schließt in diesem Fall die Fehlerellipse den Nullpunkt nicht mit ein (ein Amplitudenwert von Null ist im 95% Vertrauensbereich nicht enthalten).

Untersuchungen an Gruppen (mehreren Personen) können mit Hilfe einer Varianzanalyse (engl. "analysis of variance", anova) statistisch bewertet werden. Hierbei werden aus den Daten mehrerer Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben wurden, die Mittelwerte gebildet. Die Anova prüft nun die Wahrscheinlichkeit, mit der der Unterschied zwischen den Mittelwerten im Untersuchungszeitraum (zwischen mindestens zwei) gleich Null ist, also keine Unterschiede zu finden sind.

Der Vorteil der Cosinoranalyse liegt darin, daß sie bei vorgegebener bzw. durch Iteration ermittelter Periode eine Signifikanzberechnung der an einer Einzelperson erhobenen Daten gestattet. Ihr Nachteil ist, daß die untersuchte biologische Variation im wesentlichen nur aus einem einzigen sinusförmigen Anteil bestehen sollte. Das ist jedoch in der Regel nicht der Fall (siehe Kapitel 2).

Es muß betont werden, daß die bloße mathematisch-statistische Berechnung eines p-Wertes biologisch keinerlei Bedeutung hat und den Untersucher keineswegs von der Verpflichtung zur kritischen Bewertung und biologischen Interpretation seiner Daten entbindet. Eine Signifikanzabschätzung dient lediglich der objektiven Absicherung einer solchen subjektiven Interpretation, sie beweist sie aber weder, noch widerlegt sie sie. Eine 100%-ige

Sicherheit kann aus einer solchen Analyse nicht abgeleitet werden, das widerspräche dem Prinzip einer Wahrscheinlichkeitsrechnung (= Statistik). Untersuchungen, bei denen der einzige Effekt einer therapeutischen Maßnahme lediglich im Erreichen oder Verfehlen der Rhythmus-Signifikanzschränke besteht, ohne daß sich andere Rhythmus-Parameter wie 24h-Mittelwert, Schwankungsbreite oder Phasenlage ändern, sind biologisch ohne jegliche Relevanz.

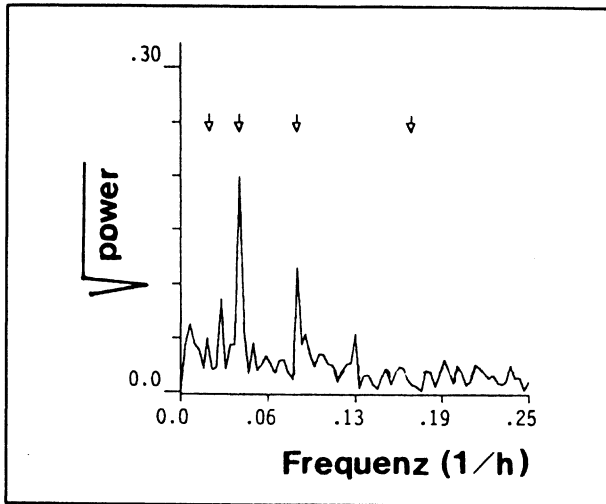
### **Verfahren zur Bestimmung der Periodenlänge**

Grundsätzlich gilt für jeden Versuch, die Periode eines biologischen Rhythmus zu bestimmen, daß die Meßdaten über einen Zeitraum erhoben werden müssen, der die zu untersuchende Periode um ein Vielfaches übersteigt. Zur Abschätzung einer circadianen Periodenlänge wird man demzufolge die Messungen über mindestens 14 Tage durchführen. Für die Durchführung der Analyse bieten sich zwei Verfahren an:

- die Periodogramm - Analyse
- die Fourier - Analyse

#### **Die Periodogramm-Analyse (6)**

Bei der Periodogramm-Analyse wird der Datensatz in einzelne Abschnitte gleicher Länge (Perioden) zerlegt. Diese Abschnitte werden dann übereinandergelegt und die einander zeitlich entsprechenden Daten gemittelt. Je nach der gewählten Periode werden sich die Werte entweder gegenseitig ausgleichen (nicht passende Perioden) oder so verstärken, daß sich eine Schwingung mit maximaler Amplitude ergibt (in den Daten verborgene Periode). Mit Hilfe von Computern kann auf diese Weise ein beliebiger Periodenbereich (für die Untersuchung eines circadianen Rhythmus z.B. ein Bereich von 15h - 45h) getestet werden (vgl. den mittleren Tagesgang: er entspricht der Periode von 24h bei einer solchen Testung). Angegeben wird schließlich die Wahrscheinlichkeit, mit der eine oder mehrere Perioden in dem Datensatz verborgen sind.



**Abb. 5**  
**Powerspektrum der Fourieranalyse der 14-tägigen Blutdruckmessung**  
**aus Abb. 3. Aufgetragen ist die "Power-Magnitude" gegen die Frequenz**  
**(vgl. Text). Die kleinen Pfeile über der Kurve geben die Lage der einer**  
**Periode von 48h, 24h, 12h und 6h entsprechenden Frequenzlinien an (von**  
**links nach rechts).**  
**Auswertung und Grafik von L. von Lindern, Max-Planck-Institut für**  
**Psychiatrie München**

### **Die Fourier-Analyse (7,8)**

Bei der Fourier-Analyse wird der Datensatz (die Zeitreihe) als Überlagerung periodischer, sinus- (bzw. cosinus-) förmiger Funktionen dargestellt. Nahezu jeder Datensatz, inklusive einer Rechteckkurve, kann durch solche Funktionen dargestellt werden. Hierbei gibt es eine oder mehrere Perioden, durch deren dazugehörige Schwingungen zusammen mit ihren harmonischen Oberschwingungen die in dem Datensatz enthaltene Information am besten dargestellt wird (die Summe der Abweichungsquadrate der einzelnen Meßpunkte von dieser Funktion ist am kleinsten). Ähnlich wie bei der Periodogramm-Analyse kann mit Hilfe von

Computern ein beliebiger Frequenzbereich getestet werden; bei der optimalsten Periode wird die Amplitude der angepaßten Sinusfunktionen maximal. Im "Powerspektrum" werden dann die Quadrate der Amplituden (die sog. "Power") oder die auf die Gesamtpower des Spektrums und weitere analysenspezifische Größen normierten Amplituden (die sog. "Power-Magnitude") gegen die Frequenz aufgetragen (Abb. 5).

### **Schlußfolgerungen**

Chronobiologische Untersuchungen sind sehr aufwendig und für Patienten wie für die Untersucher häufig sehr belastend. Es ist daher ständig zu fragen, ob der notwendige Aufwand in einem vertretbaren Verhältnis zu dem Nutzen der Untersuchung steht. Allerdings darf auch nicht übersehen werden, daß die Belastungen für den Patienten von Außenstehenden häufig überinterpretiert werden. Nach unseren Erfahrungen freuen sich viele Patienten, daß endlich mit Ihnen im langweiligen Klinikalltag etwas passiert; die von uns bislang untersuchten Patienten waren stets gerne bereit, aktiv an den Untersuchungen mitzuarbeiten.

Eine gründliche und konsequente Kosten-/Nutzen-Analyse steht für die meisten klinischen Probleme noch aus. Häufig eröffnen chronobiologische Untersuchungen eine komplett andere, bislang ungewohnte Sicht der Dinge, so daß sich durch derartige Untersuchungen völlig neue therapeutische Ziele eröffnen. Diese sind heute überwiegend noch nicht zu beurteilen, weil die notwendige klinische Erfahrung im Umgang mit ihnen fehlt: Soll zum Beispiel beim Hypertoniker vornehmlich der morgendliche Blutdruckanstieg verhindert werden oder soll das Blutdruckniveau generell gesenkt werden? Aus diesem Grunde kann es passieren, daß chronobiologische Therapieempfehlungen für den Einsatz ein und derselben Medikamentenklasse je nach Indikation unterschiedlich ausfallen. Dies soll in den folgenden Artikeln dieses Buch am Beispiel der  $\beta$ -Blocker bei Hypertonus und koronarer Herzerkrankung diskutiert werden.

**Danksagung:** Sehr herzlich möchte ich Herrn Dr. L. von Lindern (Max-Planck-Institut für Psychiatrie München) für die Mühe danken, die er für die Durchsicht des Manuskriptes aufwenden mußte, und die sich schließlich in vielen entscheidenden Punkten und Abbildungen niederschlug.

### Literatur

1. Raftery EB. Zirkadiane Blutdruckschwankungen. in Magometschnigg D, Hitzemberger G (Herausgeber): Blutdruckvariabilität. Uhlen Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien 1983
2. Haen E: The Peripheral Lymphocyte as Clinical Model for Receptor Disturbances: Asthmatic Diseases. Bull. Europ. Physiopath. Respir. 22, 539-541, 1987
3. Haen E, Emslander HP, Liebl B, Langenmayer I, Remien J: Zirkadiane Variationen bei der Expression von  $\beta_2$ -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten von Gesunden und Asthmatikern. Atemw.-Lungenkrkh. 15, 387-389, 1989
4. Turner-Warwick M: On Observing Patterns of Airflow Obstruction in Chronic Asthma. Brit. J. Dis. Chest 71, 73-86, 1977
5. Haydu SP, Chapman TT, Hughes DTD: Pulmonary Monitor for Assessment of Airways Obstruction. Lancet II, 1225-1226, 1976
9. Zullej J. Schlaf und Chronobiologie. in: Schlaf und Schlafstörungen. K. Meier-Ewert, H. Scholz (eds). Springer Verlag Berlin 1990, pp 39-44
10. 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
11. Haen E: Chronopharmacology of Reversible Airways Obstruction. Universimed Verlag Frankfurt 1988

12. Haen E, Halberg F: *Chronopharmakologie und Chronotherapie - Von der experimentellen Forschung zur praktisch klinischen Anwendung.* Dtsch. Ärzteblatt 82, 3837 - 3848, 1985