



Endogene Rhythmen als Ursache von Erkrankungen und unterschiedlichen Arzneimittelverträglichkeiten

von HP Dr. med. vet. Anita Kracke

„Am Anfang war der Rhythmus“

Hans Guido Freiherr v. Bülow
(1830-1894)

Einleitung

Das Leben ist ein rhythmisch ablaufender, schwingender Prozess, wobei der Lauf der Gestirne die „Musik“ des Lebens bestimmt. Kommt der Lebensrhythmus zum Stillstand, bedeutet das den Tod. Rhythmus kann sich in vielen Dingen am Stofflichen ausdrücken, er selbst aber ist Bewegung, Ereignis.

Alle Lebensvorgänge unterliegen einer komplizierten zeitlichen und räumlichen Ordnung, die das Zusammenwirken verschiedener Lebensfunktionen gewährleistet. Es gibt zeitliche Sequenzen, in denen die Vorgänge alternierend ablaufen. Das setzt eine rhythmische Gliederung voraus, die in allen Größenordnungen anzutreffen ist mit sehr unterschiedlicher Periodendauer. Solch eine Sequenz kann sich über mehrere Jahre, ein Jahr, einen Monat, eine Woche, einen Tag, Minuten, Sekunden und Bruchteile davon erstrecken. Rhythmische Impulsgeber ermöglichen eine Adaptation der biologischen Abläufe. Man bezeichnet sie als „innere Uhren“, die für die einzelnen Lebensvorgänge zyklische Muster entwerfen. Vom Einzeller bis zum Menschen lassen sich die Einflüsse solcher Taktgeber nachweisen, wobei die zu beobachtenden Analogien faszinierend sind. Für die Erhaltung des einzelnen Individuums und der gesamten Art sind solche Impulse lebensnotwendig.

Allein der Mensch kann sich aus der rhythmischen Umweltordnung her-

auslösen aufgrund fortschreitender Technisierung, was zu einer hohen zeitlichen Emanzipation führt. Dadurch wird eine starke Autonomie erreicht mit gleichzeitiger Abschwächung der exogenen Zeitgeberwirkung im langwelligen Bereich.

Lange dachte man, dass nur die höher entwickelten Eukaryoten im Gegensatz zu den Prokaryoten eine „innere Uhr“ hätten. 1986 jedoch konnten Forscher am Cyanobakterium *Synechococcus* ein tagesrhythmisch unabhängiges Verhalten entdecken! Die Organismen speichern zu bestimmten Zeiten mehr Eiweiß als zu anderer Zeit, und auch die Zellteilung findet in rhythmischen Abständen statt. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass nicht nur einzelne Gene, sondern das gesamte Erbgut dieser Cyanobakterien unter eigener chronologischer Kontrolle steht! Die einzigen Lebewesen, an denen bisher noch keine biologischen Uhren gefunden wurden, sind die urtümlichen Archaeobakterien. Weil aber die Cyanobakterien zu den ältesten Organismen überhaupt zählen, kann man mit Sicherheit behaupten, dass die ersten biologischen Uhren fast so alt sind wie das Leben überhaupt.

Vor 3,5 Milliarden Jahren gab es bereits Vorgänger der Cyanobakterien, sie haben diese Zeitmesssysteme an ihre Nachfahren vererbt, aus denen sich die Vielfalt heutigen Lebens entwickelt hat. Nach Jakubowski umfasst die längste kosmische Periode über 3,5 Milliarden Jahre und wird aus einem kos-

mischen Zentrum gesteuert, das er in der Hierarchie des Sonnensystems an oberster Stelle angeordnet hat und dessen Sitz wir nur erahnen können. Im Laufe der Evolution kamen neue Uhren dazu. Seit kurzer Zeit wissen die Chronobiologen, dass die „Zeitmessung“ bei allen Organismen fast gleich funktioniert. Isoliert im Labor gehaltene Zellen aus höheren Organismen folgen z. B. weiterhin in ihrem Stoffwechselverhalten rhythmischen Mustern, die sich allerdings im Laufe einer Woche bezüglich der tageszeitlichen Anbindung allmählich verlieren können.

An der Grünalge *Acetabularia*, die in tropischen und subtropischen Meerestümpeln lebt, konnten interessante Forschungen durchgeführt werden. Nach Entfernen des Zellkernes oder Kerntransplantation liefen an dieser einzelligen Alge, die bis zu 20 cm groß werden kann, die rhythmischen Schwingungen der Photosynthese nach ihrem Tagesrhythmus exakt weiter. Das traf auch dann noch zu, wenn Teile der Alge ohne Kern abgetrennt wurden, sofern dieser Abschnitt lebte. Er war Teil eines Hologramms, das dort weiterarbeitete. Solange Leben vorhanden ist, gibt es Rhythmen, oder sollte man nicht besser sagen, solange Rhythmen da sind, ist Leben?

Unterschiedliche Rhythmen und (ihre) Impulsgeber

Rhythmen lassen sich hinsichtlich ihrer verschiedenen Frequenzen und Taktgeber unterscheiden. Be-



züglich ihrer Wellenlänge kann man sie einteilen in langwellig (Jahre, Monate, Wochen), mittelwellig (Minuten, Sekunden) und kurzwellig (Bruchteile von Sekunden). Die langwelligen Taktgeber sind meist Hormone, während die kürzeren Rhythmen eher neural getaktete Membranprozesse sind.

Von Seiten der herrschenden Wissenschaft werden die Zeitgeber gegliedert in:

1. Endo-Rhythmen: sie wohnen den lebendigen Zellen und Individuen inne und lassen sich durch äußere Veränderungen nicht beeinflussen.
2. Exo-Rhythmen: die Taktgeber befinden sich außerhalb des Lebewesens und veranlassen es zu gewissen rhythmischen Aktivitäten und Reaktionen (z.B. Temperatursturz und Winterschlaf).
3. Endo-Exo-Rhythmen: innere (endogene) Rhythmen werden durch äußere Reize zum Beispiel an die Tageszeiten adaptiert.

Moderne Physiker, die sich mit Quantenphysik beschäftigen, ordnen die Endorhythmen ebenfalls den kosmischen Taktgebern zu, mit denen die Lebewesen in Resonanz treten. Da diese inneren Rhythmen offenbar nicht durch die Systeme der Sonne oder des Mondes gesteuert werden, sondern durch höhere Gestirne, kann man die Einflüsse zum Teil nicht messen bzw. zuordnen.

Die „innere Uhr“

Endorhythmen laufen in allen Zellen ab und koordinieren die unterschiedlichen enzymatischen Vorgänge. In höher organisierten Lebewesen gibt es eine sog. „Zentraluhr“, die vor allem die Vorgänge innerhalb von Zellen und Organen tageszeitlich abstimmt. Dabei handelt es sich um den oberhalb der

Sehnervenkreuzung gelegenen Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Diese nur wenige mm³ große Nervenzellverdichtung hat über ihre Zellausläufer eine direkte Verbindung zum Auge. Aufgrund der Lichtimpulse, die über das Sinnesorgan aufgenommen werden, steuert der SCN das Zusammenwirken unterschiedlicher Kern-Rhythmen der Menschen und Tiere während des Tages. Das ist wichtig, weil die endogenen Rhythmen für Körpertemperatur, Wach-Schlafverhalten zwar etwa 24 Stunden für eine Sequenz benötigen, aber je nach Individuum von einem übergeordneten Taktgeber an den wirklichen Tagesumlauf angepasst werden müssen.

Wenn man nämlich Menschen und höhere Lebewesen in dunklen Räumen, Bunkern und Höhlen ohne Kontakt zur Außenwelt leben lässt, laufen die genannten Rhythmen „frei“, das bedeutet für die Körpertemperatur, dass sie etwa alle 24 bis 25 Stunden einen neuen Tageszyklus beginnt, während das Schlaf-Wach-Verhalten sich nach 10 bis 14 Tagen auf durchschnittlich 25,26 Stunden und mehr Tagesumlauf einstellen kann. Diese endogenen Rhythmen, die ungefähr einen Tag umfassen, nennt man daher *zirkadian*. Der Wechsel der Körpertemperatur im Tagesverlauf steht für einen unterschiedlichen Energieverbrauch im Körper, während Schlaf- und Wachphase Ausdruck der variierenden Bedürfnisse des Organismus nach Ruhe, körperlicher Regeneration und Wachstum einerseits oder Aktivität, Nahrungsaufnahme und Kommunikation andererseits sind.

Wenn experimentell der SCN bei kleinen Nagern zerstört wird, bleiben zwar das Verlangen nach Nahrung und Schlaf erhalten sowie Schwankungen im Verhalten der Körpertemperatur, aber die Rhyth-

men werden nicht mehr koordiniert, die Tiere verwahrlosen, suchen keinen sozialen Kontakt mehr und sterben ziemlich schnell aufgrund von Infektionen.

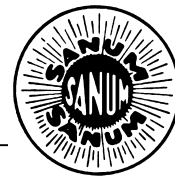
Ganz extrem ist das Rhythmus-Chaos bei der Alzheimer Erkrankung. Sie ist ein Beispiel für die zunehmende Zerstörung der „inneren Uhr“. Die für diese Krankheit typischen Hirnbeschädigungen greifen nämlich auch den SCN an. In vielen Heimen herrscht eine Lichtstärke von 50 Lux, so dass die Menschen den ganzen Tag im Bett im Schimmerlicht dahin dämmern und vom Taktgeber Licht abgeschottet sind. Der Zustand der Patienten lässt sich häufig sehr verbessern, wenn man für helle Beleuchtung sorgt, die Leute zusätzlich an die frische Luft ins Freie und in Bewegung bringt!

Darstellung einzelner Rhythmen

Um Rhythmik zu erforschen, müssen genaue Zeitreihen erstellt und verglichen werden. Das Zusammenfügen chronobiologischer Messdaten unterschiedlicher Rhythmen führt dann zum Verständnis über das Zusammenwirken von Lebensvorgängen. Viele rhythmische Veränderungen lassen sich schwer messen, deshalb sollen hier anhand von Beispielen nur Zyklen besprochen werden, die einen Tag umfassen.

1. Körpertemperaturrhythmus

Anhand der Messung der Körpertemperatur kamen Forscher zuerst auf die Idee, dass ein innerer Rhythmusgeber existieren muss, der die Körpertemperatur zu bestimmten Tageszeiten ansteigen lässt bis zu einem Maximum am frühen Nachmittag und dann wieder absinken lässt zu einem Minimum, das 12 Stunden später erreicht wird. Die Temperaturdifferenz be-



trägt beim gesunden Menschen ca. 1 Grad und zeigt die unterschiedlichen Aktivitätsphasen des Individuums an. Zur Zeit der höchsten Körperwärme – ca. 37,5 Grad – ist der Betreffende am aktivsten, kümmert sich um Nahrung und sucht soziale Kontakte und Kommunikation; am Tiefpunkt bei einer Temperatur von 36,5 Grad sind die meisten Körperfunktionen auf Sparflamme geschaltet, der Körper kühlt sich in der Peripherie stark ab und unterhält nur noch eine physiologisch notwendige Kerntemperatur. Um das umzusetzen, werden zu Beginn der „Abkühlphase“ die Gliedmaßen besonders gut durchblutet, damit die Körpertemperatur rasch absinkt. (Deshalb kann man auch mit kalten Füßen nicht einschlafen.) Dann beginnt eine Tiefschlafphase (NREM), die nach ca. 90 bis 120 Minuten durch eine REM-Phase abgelöst wird. Der REM-Schlaf hat unter anderem die Aufgabe eines Thermostaten, der dafür sorgt, dass das Gehirn zwischendurch kurz aufgewärmt wird. Dann folgt wieder NREM-Schlaf. Im Laufe der Nacht werden die REM-Phasen immer häufiger und länger, aus der letzten heraus erwacht dann das tagaktive Wesen.

Der tägliche Temperaturwechsel im Körper ist ein Signalgeber für das Schlafverhalten. Beim Absinken der Körpertemperatur steigt die Schlafbereitschaft, beim Anstieg wird der Schlaf flacher bis zum Erwachen. Dieser Rhythmus ist zirkadian angepasst, aber auch im „Freilauf“ beharrt er auf einem nahezu 24-Stunden-Zyklus. Daher beschert gerade er den Schichtarbeitern das nächtliche Tief ihrer Aktivität mit entsprechenden Aufmerksamkeitsdefiziten und einer gewissen Kälteempfindlichkeit. Da der Temperaturregulator sehr beharrlich ist, empfehlen Chronobiologen inzwi-

sehen Schichtarbeitswechselzeiten von 3 Tagen. In der Zeit läuft der Temperaturregulator regulär weiter, die Zeitumstellung bezüglich der Wach-Schlafphasen hat sich noch nicht vollzogen. Die Arbeiter sollten dabei immer von der Früh- in die Spät- und dann in die Nachtschicht geschickt werden.

Die Phasen der Körpertemperatur passen sich nach dem Überfliegen von Zeitzonen nur sehr zögerlich an. Es dauert in der Regel mindestens 14 Tage, bis sie sich auf die neuen Bedingungen eingestellt haben. Darin liegen die tiefgreifenden Probleme des Jetlag begründet.

2. Schlaf-Wach-Rhythmus

Dieser Rhythmus, der für alle höheren Lebewesen bestimmt, wann Aktivität und Nahrungsaufnahme bzw. Ruhe und Erholung angesagt sind, ist besonders sinnfälliger. Deshalb wurde immer vermutet, dass er exogen durch Licht getaktet wird. Das konnten die Aechse-Bunkerexperimente und andere Untersuchungen eindeutig widerlegen.

Grundsätzlich wird dieser zirkadiane Rhythmus endogen unter besonderem Einfluss des SCN bestimmt; nur durch den exogenen Taktgeber Licht / Tageshelligkeit kommt es zu einer Anpassung an den tatsächlichen 24-Stunden Tagesumlauf der Erde. Der Schlaf-Wach-Rhythmus entwickelt sich erst im Laufe des Lebens zu der uns bekannten Form. Das neugeborene Kind hat zunächst einen 50 Minuten dauernden Zyklus von 2 Schlafphasen (REM und NREM), der in einen 4-Stunden-Rhythmus des Nahrungsverlangens eingebettet ist. Alle vier Stunden wird demnach rund um die Uhr Nahrung gefordert. Die „Einstellung“ der REM und NREM-Phasen bestimmt dabei das Aufwachen und wieder Einschlafen. Zu Beginn der

REM-Phase ist das Erwachen möglich und zu Beginn der NREM-Phase ist das „Tor“ zum Schlaf geöffnet. Das erklärt, warum z. B. Babys beim Stillen schon nach 10-15 Minuten einschlafen und nach weiteren 25 Minuten wieder erwachen und weitertrinken. Wenn im Laufe der Versorgung eines solchen kleinen Kindes die Zeit für den Eintritt in das „Schlaf-tor“ überschritten ist, dauert es trotz intensivster Bemühungen weitere 50 Minuten, bis man einen solchen „überdrehten“ Säugling zur Ruhe legen kann. Man muss die REM-Phase „durchstehen“, denn zu Beginn der NREM-Phase fällt das gesunde Kind von selbst in den Schlaf. Wenn man um diese Problematik weiß, wird es leichter, sich darauf einzustellen und andererseits genau auf rhythmische Wach- und Schlafphasen der Kleinkinder zu achten. Daher sind Rituale auch so wichtig, um zur richtigen Zeit in der richtigen Stimmung das „Tor“ zum Schlaf zu finden.

Die 4-Stunden-Periode des Nahrungsverlangens wird im Laufe der ersten Lebenswochen (ca. nach 10 Wochen) in der Nacht um eine Phase reduziert, so dass schon ein 8-Stunden dauernder Schlaf mit seinem REM-NREM-Rhythmus möglich ist. Im Laufe des ersten Lebensjahres festigt sich dann das Schlaf-Wachverhalten soweit, dass am Tage nur noch einmal geschlafen wird.

Im Erwachsenenalter ist der Schlaf-Wach-Rhythmus voll an die Tageszeiten adaptiert.

Sowohl das Schlafbedürfnis des Einzelnen als auch seine Aufwach- und Einschlafzeiten sind zwar individuell verschieden und endogen gesteuert, im Ganzen aber werden Ruhe- und Aktivitätsphase synchronisiert über die äußeren Taktgeber Tageshelligkeit und soziale Umge-



bung. Durch die zunehmende künstliche Helligkeit am Arbeitsplatz und in den privaten Räumen werden die natürlichen Tages- und Jahreszeiten verwischt. Die Nacht wird zum Tage gemacht. Dadurch werden die schlaffördernden Signale der Dunkelheit verdrängt und eine Melatonin-Ausschüttung vermindert. Melatonin wird aber rhythmisch von der Zirbeldrüse in den Körper abgegeben als Nachtsignal, wobei die Geschöpfe unterschiedlich reagieren. Für die tagaktiven Wesen ist es das Signal zum Schlafen und für die nachtaktiven der „Wecker“. Bei moderner Schichtarbeit macht man sich diese Erkenntnis zunutze, indem man die Nachtarbeiter bei besonders hellen Lampen arbeiten lässt, damit sie das nächtliche natürliche Leistungstief, das von der Körpertemperatur mitgesteuert wird, erst am Morgen erreichen, wenn die Nachtschicht beendet ist. Auf dem Heimweg sollten sie im Sommer natürlich möglichst eine Sonnenbrille aufsetzen und schnell ins Bett gehen.

In diesem Zusammenhang konnte auch beobachtet werden, dass in der Helligkeit vermehrt Östrogene ausgeschüttet werden. Entsprechende Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, die einen Zusammenhang mit Nachtschichtarbeiten und Brustkrebs herstellen. Gerade bei den Frauen, die im Nachtdienst arbeiten, wurden nämlich vermehrt Brustkrebserkrankungen gefunden. Außerdem stellte man generell bei Schichtarbeitern eine Neigung zu Übergewicht und Unfruchtbarkeit fest. Die Chronobiologen würden ihrerseits natürlich am liebsten die ganze Schichtarbeit abschaffen, weil sie erkannt haben, dass sie den natürlichen Prozessen total zuwiderläuft.

Wenn es zu einer Desynchronisation zwischen Körpertemperatur- und

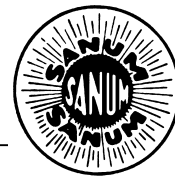
Schlaf-Wach-Rhythmus kommt, sind Schlafstörungen vorprogrammiert. Ein Beispiel ist der Jetlag nach Überfliegen von Zeitzonen, aber auch der „Mini-Jetlag“ nach der Umstellung von Winter- auf Sommerzeit. Der Schlaf-Wach-Rhythmus passt sich nach etwa 3-7 Tagen an die tageszeitlichen Bedingungen an, während die Körpertemperatur mindestens 14 Tage und mehr benötigt, um sich dem neuen Rhythmus anzugleichen. So driften denn die beiden Zyklen auseinander, wobei das Absenken der Körpertemperatur der eine Signalgeber und Melatonin der andere ist. Erst wenn beide Phasen wieder im Gleichklang schwingen, erreichen die Menschen ihre volle Leistungsfähigkeit zurück. Die Synchronisation bei Jetlag kann man durch Melatoningaben erleichtern.

Die Umstellung der Winterzeit auf die Sommerzeit ist deshalb besonders problematisch, weil die äußeren Zeitgeber gleich bleiben. Aus England gibt es Angaben über erheblich mehr Verkehrsunfälle in den ersten 2 Tagen nach der Umstellung. Demzufolge suchen 12% mehr Menschen eine Arztpraxis auf, weil sie über Schlafstörungen klagen und entsprechende Medikamente verlangen.

Bei manisch-depressiven Menschen liegt eine dauerhafte Schlafstörung vor aufgrund einer solchen inneren Desynchronisation der beiden genannten Rhythmen. Anhand der Andechser Bunker-Versuche kann man sich solches Verhalten gut erklären. Da der Temperaturzyklus stur auf seinen 24 Stunden beharrt und der Schlaf-Wach-Rhythmus im „Freilauf“ immer länger wird, passen die Tiefpunkte der Temperatur nicht mehr mit der Ruhephase aus dem anderen Zyklus zusammen. Die Probanden der Andechser Versuche wollten aktiv sein zu einer

Zeit, da ihr Körper durch die Temperatur gerade auf Ruhe und Erholung gepolt war. Das machte sie lustlos, weil ihre Leistungsfähigkeit geschwächt war. Zu anderen Zeiten, wenn die Zyklen einen gemeinsamen Schnittpunkt erreicht hatten, waren sie guter Dinge und schaffensfroh. Sie schwankten also immer tageweise zwischen „himmelhochjauchzend und zu Tode betrübt“, genau wie der manisch-depressive Patient. Solche Desynchronisation nennt man zyklolythym. Dauerhaft depressive Menschen leiden ebenfalls an einer solchen Desynchronisation, wobei man nicht weiß, ob ein Fehler in den „inneren Uhren“ der Krankheitsauslöser ist oder die Krankheit die „inneren Uhren“ krank werden lässt. Im Übrigen sind Depressionen die wohl am besten untersuchten allgemeinen Leiden, die mit falsch gehenden „inneren“ Uhren zu tun haben.

Dass die Stimmung den endogenen Rhythmen folgt, ist bekannt: auch gesunde Menschen fühlen sich morgens am schlechtesten, aber die Laune steigt im Laufe des Tages. Und viele haben im Winter ein schlechteres Befinden als im Sommer. Dafür lieben sie es, im Winter zu essen, zu schlafen und weniger aktiv zu sein. Das ergibt den Winterspeck. Jeder 10. Mittel- und Nordeuropäer hat „Winterblues“. Jeder 50. reagiert besonders sensibel auf die Winterdunkelheit und verfällt in Winterdepression, das Seasonal Affektive Disorder, SAD. Auch hierbei weiß man nicht, woher sie eigentlich stammt: bei vielen SAD-Menschen ist die Hormon- und Körpertemperaturregulation leicht verzögert. Oft sind diese Funktionen auch einfach nur schwach ausgeprägt, was möglicherweise daher kommt, dass sie schlecht aufeinander abgestimmt sind und sich dadurch gegenseitig



hemmen. Möglicherweise wird das in den langen Nächten erzeugte Melatonin nicht ausreichend abgebaut am Tage. Das wiederum führt zu einer Verlangsamung des Hormonrhythmus und einem Mangel an Folgehormon Serotonin. Unbestritten ist jedoch, dass es vor allem der Lichtmangel ist, da die SAD-Patienten meist nicht ans Tageslicht gehen. Deshalb profitieren sie auch so sehr von der Lichttherapie!

3. Kochsalzkreislauf

Mit der Nahrung nimmt der Mensch u.a. Kochsalz auf, das über die Schleimhäute des Verdauungstraktes resorbiert wird. Für eine gute Funktion des Magens ist es unerlässlich, dass die Belegzelle aus Kochsalz, Wasser und Kohlensäure einerseits die Vorstufen von Salzsäure synthetisiert, die in das Magenlumen sezerniert wird zur Denaturierung von Eiweißstoffen. Andererseits gibt die Belegzelle in den Blutkreislauf gleichzeitig Natriumbikarbonat ab, das als zweites Produkt bei der Salzsäuresynthese entsteht. Dieser physiologische basische Puffer durchflutet u.a. das Bindegewebe und ermöglicht das Auslösen besonders von eingelagerten anorganischen Säuren. Außerdem gelangen große Mengen dieses Bikarbonates in die Leber, Bauchspeicheldrüse und Lieberkühnschen Drüsen des Darmes. Dort werden sie den Sekreten zugemischt, die im Dünndarm den sauren Speisebrei aus dem Magen alkalisieren, damit die Verdauungsenzyme richtig wirken können. Den höchsten Wert der Magensäure entwickelt das Organ abends gegen 22.00 Uhr. Zu dieser Zeit beginnt dann im Körper eine Basenebbe, die bis zum frühen Morgen anhält. Erst dann startet der Magen in Erwartung einer Mahlzeit u.a. wieder mit der Produktion von Salzsäure und Bikarbonat.

Rund um den Globus ist bei den Menschen ein endogener Rhythmus ausgebildet, der sie alle 4 Stunden hungrig werden lässt und veranlasst, Nahrung aufzunehmen. Nur in der Nacht während des Schlafes sind Menschen auf Ruhe programmiert.

Der 4-Stunden-Takt des Nahrungsbegehrens ist – eventuell variiert durch nationale Besonderheiten – rund um den Erdball bei allen Menschen vorhanden und erklärt die drei bis vier täglichen Mahlzeiten, die eingenommen werden. 2001 entdeckten Forscher (Cummings) einen steilen Anstieg des Ghrelins (growth hormone release inducing) ein bis zwei Stunden vor einer Mahlzeit auf die doppelte Konzentration des Normalwertes. Danach fällt es wieder ab. Im Laufe des Tages treten alle 4-5 Stunden neue Gipfel auf, die nachts ausbleiben. Für die Einbettung in den Tagesablauf scheint der SCN verantwortlich zu sein. Aber auch die vorherigen Mahlzeiten, Insulin, Glukagon und Leptin haben einen Einfluss darauf. Insulin steigt z. B. nach der Mahlzeit sprunghaft an und löst damit vermutlich das Abfluten von Ghrelin aus. Zusätzlich zu den Spitzen erhöht sich die Konzentration von Ghrelin im Laufe des Tages ganz allmählich. Das weist darauf hin, dass alles auf den Abend zuläuft, wo es zu einem Gipfel in der Salzsäureproduktion des Magens kommt. Damit diese Vorgänge synchronisiert werden, wird offenbar ein zeitliches Muster vom SCN vorgegeben, das durch regelmäßige Mahlzeiten unterstützt wird. Erkrankungen wie Diabetes und Übergewicht können ihre Ursache daher auch in einem Durcheinander der Chronobiologie haben.

Das hohe Anfluten von Magensäure am Abend kann als Schutzfunktion des Körpers angesehen werden,

um die Leber in ihrer Tätigkeit zu unterstützen. In diesem Zusammenhang fungiert der Magen in einem latent übersäuerten Patienten als Zwischenlager für Protonen. Die so geplagten Menschen klagen über Sodbrennen und Reflux. Wenn die übermäßig gebildete Magensäure nicht durch basische Kost neutralisiert wird, kann es leicht zu geschwürigen Veränderungen im Magen und anschließenden Zwölffingerdarm kommen. Die Symptome bestehen auch während des Tages; da sie sehr schmerzhaft sind, werden sie schulmedizinisch z. B. mit Protonenpumpenhemmern behandelt. Früher verabreichte man die Medikamente während des ganzen Tages. Aufgrund der Erkenntnisse der Chronobiologie ist man nun dazu übergegangen, diese Arzneien am Abend zu geben. Allerdings stellte sich dabei heraus, dass gerade der zirkadiane Kochsalzkreislauf und die abendliche Salzsäure-Produktion sehr hartnäckig sind. Nach einer gewissen Zeit wirken die eingesetzten Mittel nicht mehr, weil die Notwendigkeit des Körpers so groß ist, basische Stoffe ins Blut abzugeben, dass der Magen stur sein „Säurehoch“ am Abend erreicht.

Eine sinnvolle Abhilfe kann nur durch basenreiche pflanzliche Kost während des gesamten Tages erreicht werden. Zusätzlich ist es wichtig, gerade zur Nacht alkalisches Salz - einen Messlöffel ALKALA N in sehr warmem Wasser - zu verabreichen. Dadurch wird eine Basenflut verursacht, die der Leber hilft, ihre nächtliche Schwerstarbeit zu verrichten. Das erleichtert ihr auch das Umschalten von der assimilatorischen in die sekretorische Phase gegen 2.00 Uhr in der Frühe.

4. Leber-Rhythmus

1928 beschäftigte sich Forsgren als erster wissenschaftlich mit den



rhythmischen Vorgängen an inneren Organen. Dabei stellte er besonders für die Leber ein zyklisches Verhalten fest, das wiederum für die Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes, die Tätigkeit der Nieren und des Magens bedeutungsvoll ist. Der Leberzyklus verläuft in zwei Phasen, die nach der Tageszeit unterschieden werden können: von 2.00 Uhr nachts bis ca. 14.00 Uhr spricht man von der sekretorischen Phase, an die sich von 14.00 Uhr bis 2.00 Uhr nachts die assimilatorische Phase anschließt.

In der sekretorischen Phase werden Bindegewebe (Pischinger Raum) und Blut vermehrt entgiftet und die anfallenden Gallensalze, Dissimilationsprodukte wie Harnstoff und Urobilinogen, von der Peripherie des Leberläppchens zur Zentralvene hin eingelagert. Glykogen wird abgebaut und dem Körper als Glukose zur Verfügung gestellt.

Die assimilatorische Phase der Leber, die gegen 14.00 Uhr beginnt, ist gekennzeichnet durch den Um- und Aufbau lebenswichtiger Stoffe speziell des Speichersuckers Glykogen und von Eiweißen. Sie werden von der Zentralvene des Läppchens aus zur Peripherie hin eingelagert, wobei gleichzeitig die Gallensalze aus den Läppchenzellen verdrängt werden. Die Leber ist für ihre Arbeiten auf basische Puffersubstanzen angewiesen. Aus dem Pischinger Raum können nur eingelagerte Salze herausgelöst werden, wenn eine Basenflut herrscht, die es ermöglicht, die abgebundenen Säuren in Form von Neutralsalzen im Blut zur Leber zu transportieren. Diese Basen werden einerseits durch die Ernährung bereitgestellt, andererseits aus dem Kochsalz-Kreislauf des Magens generiert.

Cholesterin wird besonders nachts in der Leber gebildet, allerdings auch

am Tage in Abhängigkeit zu den Mahlzeiten. Daher sind Cholesterinsenker besonders nachts wirksam; Statine sollten deshalb – wenn überhaupt – abends gegeben werden, um die Spitzenproduktion und –werte abzufangen. Außerdem sind dann die Nebenwirkungen z. B. die Muskelzellschädigungen am geringsten. Das kann natürlich auch an der minderen Aktivität von Herz- und anderer Muskulatur liegen.

5. Herz-Kreislauf-Rhythmus

Die physiologischen Abläufe bezüglich unserer Blutversorgung unterliegen im Laufe eines Tages ebenfalls rhythmischen Veränderungen. Besonders auffällig ist der morgendliche Anstieg von Blutdruck, Herz- und Pulsfrequenz. Außerdem lassen sich morgens erhöhte Thrombozytenzahlen und eine Tendenz zur Verklumpung des Blutes bei gleichzeitiger Rupturneigung der arteriosklerotischen Plaques feststellen. Damit ist der Mensch in den Morgenstunden besonders gefährdet für einen Herzinfarkt, Angina pectoris oder Schlaganfall. Zu dieser Kumulation von Risikofaktoren kommt es, weil schon in den frühen Morgenstunden die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Blut allmählich ansteigt. Dadurch werden sowohl die alpha-Rezeptoren der peripheren Gefäße als auch die beta-Rezeptoren der Herzgefäße besonders erregt, was zur Blutdrucksteigerung führt.

Das Aufstehen bewirkt einen zusätzlichen orthostatischen Reiz, der durch vermehrte Anstrengung des Herzens und Steigerung des Blutdrucks beantwortet wird. Durch die Flüssigkeitsverluste in der Nacht kommt es zu einer Eindickung der Blutflüssigkeit, was mit einer erhöhten Verklumpungstendenz bei gleichzeitig verminderter Konzentration an Plasminogen einhergeht. Die

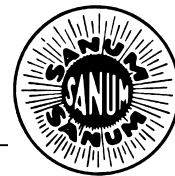
Blutdrucksteigerung und die aufgezeigten Risikofaktoren erklären die Sensationen in den frühen Morgen- und Vormittagsstunden.

Einen zweiten problematischen Gipfel gibt es noch am Nachmittag, den man nicht so richtig erklären kann. Er steht im Zusammenhang mit der mittäglichen Ruhepause, Siesta, die durch den Wach-Schlaf-Rhythmus bedingt ist.

Ein anderes Phänomen betrifft die Reizübermittlung am Herzen. Man weiß seit längerem, dass die Herzimpulse einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik unterliegen. Man konnte den morgendlichen Sterblichkeitsgipfel, der sich in Form des plötzlichen Herztodes manifestiert, mit der rechtzeitigen Gabe von beta-Adrenorezeptor-Blockern vermeiden. Da bei Patienten, die am plötzlichen Herztod sterben, die Ursache in einer Myocardischämie oder Infarzierung liegt, wird vermutet, dass man mit beta-Blockern nur deshalb den plötzlichen Herztod bei maligner Herzrhythmusstörung vermeiden kann, weil die Ischämie und der Infarkt verhindert werden können.

Bei Patienten mit Schrittmachern wurde festgestellt, dass es zwischen 6 und 12 Uhr zu den meisten ventrikulären Tachycardien kam, die auch durch den Defibrillator nicht beeinflusst werden konnten. Bei einem Viertel der Patienten kam es sogar noch zu einer Herz-Beschleunigung in dieser Zeit. Daraus kann man noch einmal deutlich ersehen, dass die elektrophysiologische Impulsgebung am Herzen einem festen zirkadianen Rhythmus unterliegt, der auch einem starken Reiz von außen energisch widersteht.

Bezüglich der Antikoagulantien wurde festgestellt, dass Heparin den besten Effekt hat, wenn man es abends subcutan injiziert. Für



Acetylsalicylsäure wurde die beste Wirkung erzielt, wenn es über lange Zeit morgens in niedrigen Dosen verabreicht wurde.

Physiologischerweise sinkt bei gesunden Menschen der Blutdruck in der Nacht, das nennt man „dippen“. Bei Patienten, die an Herz-Kreislaufkrankungen – besonders Bluthochdruck – leiden, gibt es zwei Varianten: entweder wird der Blutdruck in der Nacht abgesenkt, das sind die „Dipper“, oder die Blutdruckwerte werden in gleicher Höhe gehalten wie am Tage, das betrifft die „Non-Dipper“. Dementsprechend sind blutdrucksenkende Mittel auch zeitlich unterschiedlich einzusetzen.

Wie problematisch die Gabe sein kann, wenn man das nicht beachtet, wurde am Verhalten der ACE-Hemmer gezeigt. Es konnte bei „Dippen“ beobachtet werden, dass eine morgendliche Gabe zu der erwünschten Blutdrucksenkung führt, wobei der zirkadiane Rhythmus des Blutdrucks bestehen bleibt. Bei der Verabreichung am Abend kommt es jedoch zu „Super Dippern“: der nächtliche Druckabfall ist besonders stark und es folgt ein verlangsamter Anstieg am nächsten Morgen. Diese „Super-Dipper“ sind natürlich besonders gefährdet wegen der Möglichkeit einer lakunären Ischämie. Non-Dipper sollten abends ACE-Hemmer und Ca-Kanal-Blocker nehmen, damit nachts zunächst eine physiologische Blutdrucksenkung eintritt. Das kann dann weiterhin zu einer Normalisierung des gesamten Blutdruckrhythmus führen. Auch von Diuretika gibt es diesbezügliche Untersuchungen, deren Auswertungen teilweise noch ausstehen. Es mehren sich die Hinweise, dass mit ihrer Hilfe bei „Non-Dippen“ ein nächtlicher Blutdruckabfall erzeugt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Herz-Kreislauf-System eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik aufweist. Dieses betrifft sowohl das Herz und die Gefäße als auch die einzelnen Zellen des Systems bis hinab zur subzellulären Ebene der Signalübertragung, der Enzymaktivitäten, Transkription und Bildung der m-RNA. Die feine Abstimmung ist der Schlüssel für eine gute Gesundheit, denn im Kranksein können die Rhythmen sich verändern, verschieben oder gar invers sein. Die frühen Morgenstunden sind der Zeitpunkt der stärksten kardiovaskulären Gefährdung.

Erfahrungsgemäß gibt man daher MUCOKEHL am frühen Morgen, um die Fließfähigkeit des Blutes zu verbessern. Wenn es zusammen mit SANUVIS verabreicht wird, kann die Wirkung optimiert werden. Aus dem Gesagten wird auch klar, wie wichtig es ist, morgens früh nüchtern viel warmes Wasser zu trinken, um den Körper mit basischer Flüssigkeit zu versorgen.

In diesem Zusammenhang soll kurz auf das metabolische Syndrom eingegangen werden. Wichtige Stoffwechselforgänge laufen total aus dem Ruder. Es entsteht ein gefährliches Gemisch aus Risikofaktoren und echten Erkrankungen: Blutdruck und Zuckerspiegel sind zu hoch, die Betroffenen sind übergewichtig und bekommen schon früh Diabetes mellitus II. Sie neigen zu Herzerkrankungen und krankhaftem Schnarchen mit Atempausen. Es genügt in der Regel nicht, die einzelnen Symptome zu behandeln. Aus diesem Grunde suchen Forscher fieberhaft nach den Ursachen. In den USA leiden 47 Mill. Menschen am metabolischen Syndrom. Es könnte sein, dass eine Störung der zeitlichen Stoffwechselkontrolle im Zwischen-

hirn vorliegt und dass daran eine Reihe von inneren Rhythmen beteiligt ist, die aus dem Takt gekommen sind. Der Körper hat Probleme, Phasen der Ruhe und Energiespeicherung sowie Zeiten der Aktivität und Nahrungsaufnahme auseinander zu halten. So wurden bei Diabetikern und Herzkranken abgeflachte Melatoninspiegel gemessen. Entsprechende Versuche zeigten, dass man mit Gaben von 2,5 mg Melatonin eine Stunde vor dem Schlafengehen eine Senkung des Blutdrucks erreichen kann und vor allem ein „Dippen“, das lebensnotwendig ist. Außerdem kamen Forscher zu dem Schluss, dass Insulin direkt oder indirekt als Zeitgeber am Herzen funktioniert. Das könnte erklären, warum Herzversagen die häufigste Todesursache von Diabetikern ist.

6. Lungen-Rhythmus

Die Lungenfunktion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, die eng an den Schlaf-Wach-Rhythmus gekoppelt ist bezüglich des Säuren-Basen-Haushaltes und der Versorgung des Körpers mit Sauerstoff. Hier soll speziell auf das Asthma bronchiale eingegangen werden. Diesem Krankheitsbild liegen neben der allgemeinen zirkadianen Lungenrhythmik unterschiedliche Empfindlichkeiten der Schleimhaut auf Allergene und bronchokonstriktorische Substanzen im Tagesverlauf zugrunde. Es handelt sich dabei offenbar um sehr verschiedene zirkadiane Rhythmen, die hormonelle, biochemische, zelluläre Funktionen steuern und genau mitten in der Nacht zu ausgeprägter Bronchokonstriktion führen. Das sind adrenerge und cholinerge Reize, das NANC-System (non-adrenergic-non-cholinergic mechanisms) und verschiedene Peptide. Die Empfindlichkeit der Lunge ge-



rade gegenüber Histamin, Acetylcholin und Allergenen wie Hausstaub ist während der nächtlichen Ruhepause extrem hoch und bewirkt das nächtliche Maximum der Asthmaanfälle.

Sowohl die Kinetik als auch die Wirksamkeit von Antiasthmika wie Theophyllin, β_2 -Sympathikomimetika, Anticholinergika sowie Glucocorticoiden unterliegen tageszeitlichen Schwankungen. Daraus ergibt sich für die Therapie: am liebsten nur einmalig abends das Medikament geben. Das reduziert die Nebenwirkungen und spart Arzneimittel. Für Theophyllin empfahl die deutsche Asthma Liga 1997 erstmals die einmalige Gabe am Abend. Die Wirkung ist auch deshalb besonders gut, weil die Durchblutung des Magen-Darmtraktes und der Lunge – als Bildungen des Entoderms – in der Nacht sehr ausgeprägt ist. Außerdem konnte für Theophyllin festgestellt werden, dass bei morgendlicher Gabe eine schnelle hohe Konzentration erreicht wird im Plasma, während die abendliche Verabreichung einen langsamen Anstieg der Konzentration bewirkt. Das zieht auch eine verlangsamte renale Ausscheidung nach sich. Wenn man Theophyllin also um 18.00 Uhr gibt, erreicht man nach zögerlichem Anstieg die maximalen Werte zwischen 2 und 6 Uhr morgens, genau dann, wenn man sie braucht. Die Einnahme um 20.00 Uhr verhindert einen Peak und bringt eine gleichmäßige Wirkung während der ganzen Nacht.

Das Gleiche gilt für Retard-Mittel z. B. β_2 -Sympathikomimetika (Bambuterol). Anticholinergika sind tags stärker wirksam als in der Nacht, weil der Körper sich in einer sympathikotonen Phase befindet. Deshalb muss man abends eine etwas höhere Dosis geben, um der

Parasympathikus-Phase entgegen zu wirken und den Patienten vor dem Anfall zu schützen. Ein großer Fortschritt konnte erzielt werden durch die inhalative Anwendung von Cortisol bei Asthma. Bei Inhalation unterliegt der Ciclesonide-Ester in der Lunge einer Esterspaltung. Damit wird er in den aktiven Metaboliten umgewandelt und die Affinität zum Corticoidrezeptor um den Faktor 100(!) verbessert. Außerdem konnte dadurch die systemische Wirkung minimiert werden, wobei die körpereigene Produktion nahezu unbeeinflusst bleibt.

Vorbeugend ist aus naturheilkundlicher Sicht alles zu vermeiden, was zu einer besonderen Anreicherung von Histamin im Körper führt. Dazu gehört das Meiden von „gereiften“ Nahrungsmitteln (Käse, Räucherwaren, alkoholisch vergorener Getränke, Sauerkraut), Fisch und sog. Histaminliberatoren (Erdbeeren, Auberginen, Paprika, Tomaten usw.). Eine Darmsanierung nach dem 4-Stufen-Konzept von Dr. Werthmann mit Isopathika verbessert die allgemeine Situation im Darm bezüglich der Flora und des Immunsystems. Dadurch wird auch die Bildung von Diaminoxidase (DAO) im Darm und Monoaminoxidase (MAO) in der Leber gefördert. Wie bereits bei der Leber besprochen, ist sehr auf eine basische Ernährung zu achten und jeden Abend sollte ALKALA N genommen werden oral, als Fuß- oder Ganzkörperbad bzw. als Ganzkörperabreibung. Nach der äußerlichen Anwendung muss der Körper mit klarem Wasser abgespült werden. Die Versorgung mit basischen Stoffen ist auch deshalb nötig, damit biogene Amine und besonders das Histamin in Schiff'schen Basen gebunden bleiben.

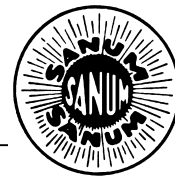
Weiterhin ist zur Entsäuerung SANUVIS (Potenzakkord der rechts-

drehenden Milchsäure) und, zur Verbesserung des Zellstoffwechsels, CITROKEHL (Potenzakkord der Zitronensäure) einzusetzen. Unter den isopathischen Medikamenten ist NIGERSAN das Leitmittel zur Behandlung von Störungen der Lungenfunktion.

7. Weitere endogene Rhythmen

- Die meisten Stoffwechselfunktionen folgen einem ähnlichen Muster wie das Schlafen und Wachen, so steigen Herzfrequenz, Atmung, Blutdruck und Nierenfunktion morgens schnell an und erreichen bald ihr Tageshoch. Die Gedächtnisleistung unterliegt tageszeitlichen Schwankungen, wobei das Kurzzeitgedächtnis morgens am besten funktioniert und das Langzeitgedächtnis nachmittags besser speichert. Die Schmerzempfindlichkeit ist nachmittags am geringsten und nachts am höchsten. Man denke an die hässlichen Zahnschmerzen in den frühen Morgenstunden. Deshalb benötigt man morgens mehr Anästhetikum bei der Zahnbehandlung als nachmittags. Das liegt einerseits an der höheren Schmerzempfindlichkeit am Morgen und andererseits am schnelleren Abbau des Medikamentes, wobei es keine Rolle spielen soll, ob ein Vasokonstriktor zugefügt wurde oder nicht. Haare und Haut wachsen nachts am schnellsten, Immunzellen produzieren am Nachmittag die meisten Abwehrstoffe.

- Die Nieren scheiden morgens das meiste Wasser aus. Für die Abgabe der Urinmenge ist es unwichtig, wie vom Untersuchungsleiter im Experiment die Tageslänge und damit der Tagesbeginn eingestellt werden. Man hat z. B. bei Probanden in Spitzbergen zur Zeit der Sommer Sonnenwende ohne deren Wissen die Armbanduhren so verstellt, dass



sie einen 27-Stunden-Tag hatten. Prompt haben sie nach „ihrer Zeit-Uhr“ morgens den meisten Urin abgelassen. Aber der Salzgehalt des Harnes folgte unabhängig davon stur dem 24-Stunden-Rhythmus. Demnach gibt es für die Wasserregulation im Körper und die Konzentration von Salzen im Urin unterschiedliche Signale der „inneren Uhr“. Außerdem ist der pH-Wert des Harnes wichtig für die Ausscheidung saurer und basischer Stoffwechsel- und Medikamenten-Abbauprodukte. Die sauren Salicylate können z.B. am Morgen fast gar nicht ausgeschieden werden, weil der physiologische Urin-pH-Wert morgens eher sauer ist. Das trifft besonders dann zu, wenn die Nieren genötigt sind, in einem latent übersäuerten Körper möglichst viele Protonen auszuscheiden. Diese verminderte Ausscheidung ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass man mit Acetylsalicylsäure morgendliche Infarkte vermeiden kann.

- Viele Hormone werden rhythmisch ausgeschüttet. Gerade am Beginn der Nacht, wenn der Gesamtkörper auf Ruhe programmiert wird, können die Schwankungen im Hormonhaushalt für Kranke ziemlich kritisch werden. Das Wachstumshormon wird vor allem im Tiefschlaf gebildet, speziell in den ersten 3-4 Stunden des Schlafes. Das erklärt, warum Kinder zu dieser Zeit besonders wachsen. Auch andere Hormone

folgen mit den Tagesmaxima einem 24-Stunden Rhythmus. Cortisol und Testosteron erreichen beispielsweise einen morgendlichen Gipfel, während Melatonin in der Nacht vermehrt ausgeschüttet wird. Wenn man Hormone substituieren will, muss man sich an die zyklischen Veränderungen der körpereigenen Ausschüttung anpassen. Cortisol sollte daher morgens gegeben werden, denn eine systemische abendliche Gabe könnte schnell dazu führen, dass der Körper die eigene Produktion einstellt. Diese Problematik ist besonders zu beachten bei langandauernder Gabe wie z. B. beim Asthma bronchiale.

Schluss

Studien haben gezeigt, dass die Wirkungen und Nebenwirkungen von Pharmaka zu unterschiedlichen Tageszeiten recht variabel sein können und daher der Zeitpunkt der Gabe einer Arznei bzw. die galenische Zubereitung besonders wichtig sind, damit der Wirkstoff zeitgerecht freigesetzt wird. Daher ist in Zukunft noch mehr darauf zu achten, dass die richtige Menge der richtigen Substanz zur rechten Zeit an das richtige Zielorgan gelangt. Wenn diese Kriterien eingehalten werden, können Pharmaka auf ein Minimum reduziert werden und damit auch die Nebenwirkungen und die ungeheuren Kosten für symptomatische Behandlungen.

Naturheilkundliche Therapien zielen darauf ab, mit dem Körper zu arbeiten, damit seine natürlichen Heilkräfte aktiviert werden und die Rhythmik wiederhergestellt wird. □

Literatur

- Lemmer, Björn:
„Chronopharmakologie“ Wissenschaftliche Verlagsanstalt mbH, Stuttgart; ISBN 3-8047-1304-1
- Jakubowski, Peter:
„Die Biofrequenzen“; ISBN 3-8334-4851-2
- Hildebrand, Gunther et al:
„Chronobiologie und Chronomedizin“; ISBN 3-7773-1302-5
- Spork, Peter:
„Das Uhrwerk der Natur“; ISBN 3-499-61665-3
- MacDonald Baker, Sidney:
„The Circadian Prescription“; ISBN 0-399-14596-6
- Biwer, Anne L.:
„Handbuch Biorhythmus“; ISBN 3-89767-51-0
- Lemmer, Björn et al:
„Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen“; ISBN 3-89599-497-9
- Kracke, Anita:
SP Nr. 60 „Zirkadiane Rhythmen des Säure-Basen-Haushaltes“
- Kracke, Anita:
SP Nr. 80 „Die Gesundheit liegt im Darm Teil I“
- Kracke, Anita:
SP 81 „Die Gesundheit liegt im Darm Teil II“