

Rhythmus von Hell und Dunkel – eine zentrale Voraussetzung für unsere normale Physiologie

# Zirkadianer Rhythmus und Kardiovaskuläres Risiko

Die Erde dreht und dreht sich – einem Perpetuum Mobile ähnlich – und führt seit Jahrtausenden zu einem regelmässigen Rhythmus von Tag und Nacht, respektive von Hell und Dunkel und somit zu Rhythmen von Aktivität und Inaktivität, was schlussendlich zu charakteristischen Rhythmen im Stoffwechsel, in Organ- und Zellfunktion führte. Diese Rhythmik bestimmt über «To be or not to be», d. h. über Gesundheit und Krankheit.



**La terre tourne et tourne – comme une machine à mouvement perpétuel – menant depuis des milliers d'années à un rythme régulier de jour et nuit, respectivement de la lumière à l'obscurité et donc aux rythmes d'activité et d'inactivité, ce qui finalement a amené aux rythmes caractéristiques du métabolisme et de la fonction des organes et des cellules. Ce rythme décide sur «To be or not to be», c'est-à-dire, la santé et la maladie.**

Hätte der Mensch diese Tagesrhythmik während dem grössten Teil der Evolution missachtet, dann wäre er mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgestorben. Ein «Im Takt-Sein» mit dieser zirkadianen Rhythmik ist eine wichtige Voraussetzung für die Gesundheit: so ist typischerweise der Erhalt der zirkadianen Rhythmik der Herzfrequenz im Holter-EKG oder das nächtliche Blutdruckdipping in der 24-Stunden-Blutdruckmessung eines der zentralen Beurteilungskriterien. Dies sind zwei typische Beispiele, die als physiologische Facts generell akzeptiert sind. Entsprechend erstaunt es, dass all die vielen anderen Rhythmen im Stoffwechsel nach wie vor mehrheitlich ignoriert werden. In diesem Beitrag sollen ein paar typische Beispiele des pathophysiologischen Potentials der Missachtung der zirkadianen Rhythmik im Kontext der kardiovaskulären Erkrankungen in Erinnerung gerufen werden.

## Die «zirkadiane» Uhr

Die Tagesrhythmik mit dem Hauptstimulus des Hell-Dunkel Wechsels wird durch die hypothalamische Clock, dem sogenannten Nucleus suprachiasmaticus, registriert. Wie der Name besagt, befindet sich dieser «Steuerungskern» oberhalb des Chiasma opticum, was indirekt bereits auf seinen Hauptstimulus Licht, respektive dem Wechsel von Hell-Dunkel hinweist. Die Physiologie und Pathophysiologie dieser «zentralen Uhr» resp. Taktgeber ist komplex und soll hier nicht im Detail diskutiert werden. Es sei jedoch vermerkt, dass es kein einziges Zell- oder Organsystem gibt, das nicht dieser Rhythmik unterworfen ist.

Licht wird durch spezifische nicht-visuelle Photorezeptoren (spezifische photosensitive Neurone) auf der Retina registriert und die erfassten Photonensignale werden an die Clock im Hypothalamus weitergeleitet. Dort werden verschiedene Transkriptions- und Translationsschleifen aktiviert resp. deaktiviert, welche einen



Prof. Dr. med. Paolo M. Suter  
Zürich

«Clock-Output» generieren, welcher einerseits die hypothalamische Clock auf die Umgebung «einstellt» und in der Peripherie auf Organ- und Zellebene «lokale Uhren» synchronisiert und so zu einer typischen zirkadianen Rhythmik der Zell- respektive Organfunktion führt. Eine Missachtung der natürlichen Hell-Dunkel-Zyklen, wie dies in der modernen Gesellschaft die Regel ist, führt zu einer Desynchronisation. Diese ist charakterisiert durch vielfältige zelluläre Funktions- und Stoffwechselstörungen, welche schlussendlich zu den klassischen chronischen Erkrankungen führen. Diese während der Evolution dominanten physiologischen Rhythmen waren an einen mehrheitlich durch (Sonnen-) Licht determinierten Lebensstil gekoppelt, was in unserem (heute immer noch vorhandenen!) Genotypus resultierte. Dieser Genotypus war früher fürs Überleben hilfreich, in der modernen Umgebung ist er allerdings ein Handicap, da er nicht mehr mit unserem modernen Lebensstil vereinbar ist. Die Missachtung dieser grundlegenden zirkadianen Rhythmik von Hell-Dunkel hat ein enormes pathophysiologisches Potential, gerade auch für die kardiovaskulären Erkrankungen. Für Chronobiologen ist ein grosser Anteil der Erkrankungen (im Besonderen der chronischen Erkrankungen) eine natürliche Folge der Missachtung dieser Rhythmik. Das einzig beruhigende an diesem Umstand ist, dass wir krank wären, wenn wir nicht krank werden würden. Eine Resynchronisation und Beachtung der evolutionsbedingten Rhythmik hat ein entsprechend hohes pathophysiologisches, aber auch präventives und therapeutisches Potential.

## Zirkadiane Rhythmik und Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind die wichtigsten Krankheitsmodulatoren der chronischen Erkrankungen. Eine Vermeidung von Übergewicht und Adipositas hätte in der Prävention einen hohen und effizienten Stellenwert, zumal praktisch alle kardiovaskulären Risikofaktoren kontrolliert werden könnten.

Trotz allen molekularbiologischen Erkenntnissen auf der Signalingebene der Appetitregulation darf die Energiebilanz nicht vergessen werden. Eine Voraussetzung für Gewichtsstabilität stellt die ausgewogene Energiebilanz dar, dh. die Kalorienzufuhr muss dem Kalorienverbrauch entsprechen. Dies ist eine einfache Regel, deren Umsetzung allerdings im modernen Alltag zunehmend schwierig wird. Verschiedene Aspekte der Energiebilanz zeigen eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik. So ist seit langem bekannt, dass eine

Clock Knock-Out Maus in kurzer Zeit übergewichtig wird und ein metabolisches Syndrom entwickelt. Die Energiezufuhr nimmt zu und die Maus frisst nicht nur in der Nacht, sondern auch tagsüber: diese Tiere sind den ganzen Tag lang postprandial. Es sei daran erinnert, dass Mäuse und Ratten normalerweise nur in der Dunkelphase des Tages fressen. Ganz im Gegensatz dazu hat der Mensch während Jahrtausenden nur in der Hellphase d.h. am Tag gegessen. Erst durch die Erfindung der Glühbirne und dem Beginn der künstlichen Beleuchtung der Nacht hat der Mensch begonnen in der Nacht zu essen. Dieses «Night-Eating» bewirkt durch klar definierte pathophysiologische Mechanismen die Entwicklung von chronischen Erkrankungen. Mittlerweile ist eine Mehrheit der Population an die 80% der Tageszeit (zu einem grossen Anteil auch in der Nacht) in einem chronischen postprandialen Zustand. Wir wissen, dass die Atherosklerose mehrheitlich ein postprandiales Phänomen ist.

Es ist seit langem bekannt, dass der Glukosetoleranztest eine ausgeprägte zirkadiane Variabilität aufweist: am Morgen finden sich deutlich tiefere Blutzucker- und Insulinwerte als mittags oder abends. Ebenso ist der thermische Effekt der Ernährung am Morgen signifikant höher als abends. Eine «Morgen-Kalorie» zählt also weniger als eine «Abendkalorie». Während der Nacht ist der Mensch insulinresistent, sozusagen als Schutz vor potentiell gefährlichen nächtlichen Hypoglykämien. Letzteres machte während der grössten Zeit der Evolution Sinn, da Nahrung abends eher spärlich oder nicht vorhanden war. Heute sind diese physiologischen zirkadianen Rhythmen jedoch kontraproduktiv: eine isokalorische, substratidentische Mahlzeit abends oder in der Nacht hat ausgeprägtere obesiogene und prodiabetische Effekte, als dieselbe Nahrung mittags oder am frühen Morgen. Dieses Phänomen lässt sich tierexperimentell problemlos reproduzieren. Eine ähnliche Konstellation und Pathophysiologie findet sich bei Schichtarbeitern. Die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine zeitliche Einschränkung der Nahrungszufuhr im Sinne von sogenanntem «time restricted eating» und Vermeidung von abendlicher und nächtlicher Nahrungszufuhr kardioprotektive Effekte hat. Die Nahrungszufuhr auf bestimmte Zeitfenster zu limitieren ist relativ leicht umsetzbar und effektiv. Trotzdem braucht es – wie immer – ein Minimum an Disziplin. Auch bezüglich der Disziplin kann die «zirkadiane Rhythmik» helfen: desynchronisierte müde Menschen haben eine beeinträchtigte exekutive Funktion, was mitunter auch in einer verminderten Umsetzung von Vorsätzen resultiert.

### Zirkadiane Rhythmik und Blutfette

Es überrascht wohl niemanden, dass auch die Plasma-Lipide verschiedensten zirkadianen Rhythmen unterliegen. Aus naheliegenden Gründen spielt der Zeitpunkt der Nahrungszufuhr eine zentrale Rolle: wird zum «falschen» Zeitpunkt gegessen, besteht ein grösseres Dyslipidämie-Risiko. Auch der Lipidstoffwechsel unterliegt der natürlichen Rhythmik des Nucleus suprachiasmaticus, was sich mitunter in einer zirkadianen Rhythmik verschiedenster Enzyme und Kofaktoren im Lipidstoffwechsel reflektiert. Das bekannteste Beispiel hierfür ist die klinische Empfehlung der Einnahme der HMGCoA-Reduktase-Hemmer am Abend, zumal die HMGCoA-Reduktase am Abend die höchste Aktivität aufweist. Durch regelmässiges zeitlich fixiertes Essen an einem klar und konstant definierten Zeitpunkt und mit analog zeitlich klar

definieren (genügend langen!) Phasen von Nüchternheit (mehrheitlich in der Nacht), werden diverse Stoffwechselwege, gerade auch im Lipidstoffwechsel, auf optimale Funktion getrimmt. In solch einem Setting sind die Schwankungen der postprandialen Lipämie geringer und somit auch die Nüchtern-Lipidspiegel, was längerfristig in einem verbesserten kardiovaskulären Risikoprofil resultiert.

### Zirkadianer Rhythmus und Blutdruck

Der Stellenwert des nächtlichen Abfalls des Blutdrucks im 24h-Blutdruck-Profil (Dipping) ist bekannt. Weniger bekannt ist, dass dieses nächtliche Absinken des Blutdrucks mitunter durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert wird. Bei vielen Hypertonie Patienten ist das Dipping nicht mehr vorhanden. Eine Wiederherstellung dieser physiologischen Rhythmik ist mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden. Die Physiologie und Mechanismen dieser Blutdruckrhythmik soll hier nicht näher diskutiert werden. Für den Praxisalltag drängt sich aber die Frage auf, ob eine chronobiologische Verabreichung der Antihypertensiva sinnvoll wäre. Tatsächlich zeigten verschiedene Studien, dass eine abendliche Verabreichung von Antihypertensiva sowohl eine Wiederherstellung der zirkadianen Blutdruck-Rhythmik als auch eine gesamthaft bessere Kontrolle des Blutdrucks zur Folge hatte. Ähnlich kann durch die Einnahme des «Schlafhormons» Melatonin eine Senkung des Blutdrucks und zum Teil auch eine Wiederherstellung der Blutdruck-Rhythmik erzielt werden. Letzteres als Strategie ist allerdings nicht zu empfehlen, da eine gestörte Rhythmik meist ein Ausdruck eines den Hell-Dunkel-Zyklus nicht respektierenden Lebensstils ist. Wenn immer möglich liegt der therapeutische Schwerpunkt in einer Resynchronisation der Tagesstruktur, was nicht nur die Blutdruckwerte, sondern auch das gesamte metabolische Risikoprofil verbessern würde.

#### Take-Home Message

- ◆ Zirkadiane Rhythmen, bedingt durch den täglich wiederkehrenden Rhythmus von Hell und Dunkel sind für unsere normale Physiologie eine zentrale Voraussetzung
- ◆ Eine Desynchronisation, d.h. eine Missachtung dieser Rhythmik, ist eine kausale pathophysiologische Basis der meisten chronischen Erkrankungen, inklusive der kardiovaskulären Erkrankungen
- ◆ Alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren unterliegen einer zirkadianen Rhythmik
- ◆ Resynchronisations-Massnahmen haben ein hohes präventives und therapeutisches Potential

#### Messages à retenir

- ◆ Les rythmes circadiens, en raison du rythme récurrent quotidien de lumière et d'obscurité, sont une exigence clé pour notre physiologie normale
- ◆ Une désynchronisation c'est-à-dire un mépris de ces rythmes, est une base physiopathologique causale de la plupart des maladies chroniques, y compris les maladies cardiovasculaires
- ◆ Tous les facteurs de risque cardiovasculaires connus sont soumis à un rythme circadien
- ◆ Les mesures de resynchronisation ont un potentiel préventif et thérapeutique

### Schlussfolgerung

Was wäre Musik ohne Rhythmik! Dasselbe gilt für die menschliche Physiologie. Eine Desynchronisation infolge des modernen Lebensstils und der Nichtbeachtung des durch die Erdrotation vorgegebenen Wechsels von Hell und Dunkel beinhaltet ein hohes pathophysiologisches Potential als zentraler Modulator des kardiovaskulären Risikos. Als Goethe starb, soll er auf dem Totenbett nach «mehr Licht» verlangt haben. Heute würde er bestimmt «mehr Dunkelheit» verlangen. Eine Beachtung der zirkadianen Rhythmik und Vermeidung der chronischen Desynchronisation sind zentrale Elemente der globalen kardiovaskulären Risikomodulation.

---

#### Prof. Dr. med. Paolo M. Suter, Zürich

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
UniversitätsSpital, Rämistr. 100, 8091 Zürich  
paolo.suter@usz.ch

---

**+** **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur:

1. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- $\alpha$  and REV-ERB- $\beta$ . *Nature* 2012;485:123-7.
2. Bittman EL. Circadian Rhythms: Understanding the SCN Connectome. *Current Biology* 2016;26:R840-R3.
3. Bishehsari F, Levi F, Turek FW, Keshavarzian A. Circadian Rhythms in Gastrointestinal Health and Diseases. *Gastroenterology* 2016;151:e1-e5.
4. Buijs RM, Guerrero Vargas N. Synchrony between Suprachiasmatic nucleus driven signals and the light dark cycle is essential for liver homeostasis. *Hepatology* 2017 (in press).
5. Honma K, Hikosaka M, Mochizuki K, Goda T. Loss of circadian rhythm of circulating insulin concentration induced by high-fat diet intake is associated with disrupted rhythmic expression of circadian clock genes in the liver. *Metabolism* 2016;65:482-91.
6. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian Disruption Leads to Insulin Resistance and Obesity. *Current Biology* 2013;23:372-81.
7. Keith C, Summa, Fred W. Turek. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation. *Adv Nutr*, 2014, 5: 312S-319S
8. Hermida RC, Rios MT, Crespo JJ, et al, and on behalf of the Hygia Project Investigators. Treatment-Time Regimen of Hypertension Medications Significantly Affects Ambulatory Blood Pressure and Clinical Characteristics of Patients With Resistant Hypertension. *Chronobiology International*, 2013; 30: 1-2