Leibniz-Online
5/2008

www.leibniz-sozietät.de/journal
ISSN 1863-3285

Franz Halberg, Othild Schwartzkopff, Germaine Cornelissen

(Halberg-Zentrum für Chronobiologie, Universität von Minnesota)

Circadiane-infradiane Blutdruckmessung als Voraussetzung für eine möglichst fehlerfreie Hypertonie-Beurteilung

Blutdruckmessung als Problem

Mit Interesse lesen wir (1-3):

> „Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie empfiehlt „wiederholte Messungen“ ohne Angaben zur genauen Anzahl, zum zeitlichen Ablauf der Messungen oder zu den Rahmenbedingungen der Messsituation“.

Wir hoffen, dies heißt „vielmals wiederholt“ und nicht „zweimal“, wie in mehr als einem Fall in Minnesota, USA, in akademischer Praxis. Vorher lesen wir mit desto größerer Genugtuung (1 cf. 3):

> „Die österreichische Hochdruckliga empfiehlt zur Blutdruckbeurteilung dreißig Messungen ohne Zeitvorgabe. Liegen von den dreißig Messwerten mindestens sieben höher als 135/85 mm Hg, dann sei auf eine arterielle Hypertonie zu schließen“.

Wir begrüßen diese Richtlinien zu einer Zeit, in welcher viele Praktiker in den USA, auf wenigen Einzelmessungen des Blutdrucks (BD) fußend, behandeln. Die Fragestellung an und für sich von Scherf et al. (1) „Fehlgemessener oder realer Hypertoniker“ ist unserer Ansicht nach ein wichtiger Schritt in die gebotene Richtung, wenn auch nicht die volle Lösung (4-6). In dem Kommentar von D. Magometschnigg (2) zum Artikel von Scherf HP et al. wird die große Variabilität des BD betont, und eine Festlegung von bestimmten Grenzwerten des Normalen wird als zweifelhaft angesehen. Es wird vorgeschlagen, wie vorangehend zitiert, eine Diagnose nicht auf Einzelmessungen beruhen zu lassen, sondern 30 Messwerte zu sammeln (2). Die Messwerte werden gereiht und in 4 Quartile unterteilt. Wenn mehr als 25% der Messwerte über 135/85 mm Hg liegen, wird der Patient als hyperton diagnostiziert.

Wann die Messungen gemacht werden sollen, ist auch wichtig. Im Sessel des Zahnarztes (4) oder bei einem „cold pressor test“ ist nicht nur das Ausmaß der Blutdruckschwankung, sondern sogar deren Richtung von der Phase des Circadiansystems abhängig (4-6), sodass man morgens eine mit dem „Weißen Kittel“ verbundene Hypertonie findet und am Nachmittag eine Hypotonie, von einer normalen Senkung des BD während der Nacht ganz abgesehen, Abb.1. Wenn aber diese Variabilität im Normalbereich zu groß ist und der Mittelwert nicht über 115/64 liegt, kann ein höheres Risiko bestehen, als das eines zu hohen BDs, nämlich ein circadianes Überschwingen (6). Unter solchen Umständen lohnt es sich, zeitlich nicht festgesetzte starre Grenzwerte durch zeitvariierende Normen, die von dem Tagesgang von Gleichaltrigen des gleichen Geschlechtes abgeleitet wurden, zu ersetzen. Illustrative Bereiche von gesunden Vergleichsgruppen sind in der Abb. 2 angegeben.

Historischer Rückblick

Allenfalls ist die Ansicht, dass systematische, mehr oder weniger equidistante, Reihen- statt Einzelmessungen eine bessere Auskunft über die normo- oder hypertonische Lage eines Blutdruckes geben, in Übereinstimmung mit einem Vorgehen aus dem Jahre 1881 (7). Zu einer Zeit, als Sphygmomanometer noch keinesfalls allgemein benutzt wurden, betonte Ignaz Zadek in einer Arbeit über die Messung des Blutdrucks in der „Zeitschrift für Klinische Medizin“, dass sein Apparat (er benutzte den Basch'schen Apparat) „ungleich wichtigere Resultate, als die Messung des absoluten Blutdrucks verspricht“, nämlich „Bestimmung der Blutdruckschwankungen an derselben Person“ (7). Er veröffentlichte auch zahlenmäßige Angaben, welche in unserer hier erstmalig beschriebenen Metaanalyse sowohl die Bestimmung eines circadianen als auch eines halbwöchigen (circasemiseptanen) und auch eines wöchentlichen (circaseptanen) Rhythmus erlauben, Abb. 3.

Zadek's Argument stimmt mit Janeway (8), Bartter (9), mit unserem eigenen Vorgehen in der Forschung (10) für die Praxis (11-13) und mit einem internationalen Konsensus (6) überein. Schon im Jahre 1904 ging Janeway einen wichtigen Schritt weiter. Er wollte einen Patienten nicht sehen, bevor er genügend Daten hatte, um die periodischen Schwankungen zu erfassen. Eine ad lib. 30malige Reihen-Messung über eine unbestimmte Zeitspanne oder Tageszeit, wie es wiederholt aus dem Artikel über die österreichischen Richtlinien zu entnehmen ist (2, 3), ist ein wichtiger erster Schritt, der in einem kosteneffektiven zweiten Schritt systematisch und Janeway entsprechend gestaltet werden kann. Dieses Vorgehen in einem internationalen Projekt zu erklären und auch Jedermann und Jederfrau so früh wie möglich zu empfehlen, ist unser Anliegen.

Empfehlung einer circadianen Blutdruckmessung

Wir empfehlen im Sinne von Zadek eine systematische Selbstmessung mit einem manuell anwendbaren Gerät in ~3-stündigen Abständen rund um die Uhr über zumindest 7 Tage oder, wenn notwendig, für länger, Tabelle 1. Dieses Vorgehen, wurde von einer chronobiologisch überzeugten Krankenschwester (Universitätsprofessorin mit dem Orden Canada's) an sich selbst rund um die Uhr wiederholt durchgeführt (14). Wir raten es aber nur, wenn ein automatisches Messgerät nicht zur Verfügung steht oder wegen einer lokalen Reaktion auf die Manschette nicht benutzt werden kann oder wegen äußerst seltener unerträglicher Schmerzhaftigkeit beim Aufblasen der Manschette. Seit 2007 wird die Benutzung eines automatischen Gerätes bevorzugt, das kostenintensiv ist, wenn man für den ganzen Beschaffungspreis aufkommen muss (15).

Um diesem berechtigten Einwand zu begegnen, können wir derzeit einem Teilnehmer des Projektes BIOCOS (BIOsphere-COSmos) neue automatische, ambulant benutzbare Blutdruckapparate der Firma A&D, Tokyo, zu einem um 80% ermäßigten Beschaffungspreis anbieten. Wenn ein solches Gerät von mehreren Mitgliedern einer Familie oder Nachbarschaft benutzt wird, ist es sicher kosteneffektiv. Die Häufigkeit der Messungen kann dem/der Patienten/tin überlassen werden, etwa jede Stunde, wie es von dem Patienten am besten vertragen wird. Der Apparat ist von einer wiederholt aufladbaren Batterie betrieben und kann über mindestens 7 Tage gesammelte stündliche Daten aufbewahren. Die Batterie wird täglich aufgeladen, etwa morgens nach dem Aufstehen.

Synchron mit den Messungen sollte ein Tagebuch geführt werden, in dem besondere Ereignisse wie körperliche Anstrengungen und emotionale Erlebnisse registriert werden. Ferner sind die benutzten Medikamente und deren Dosierung mit Uhrzeitangabe anzugeben. Die Originaldaten werden, wenn nötig, kodiert, sollte der Patient auf Anonymität bestehen. Erforderlich ist aber die Angabe von Alter, Geschlecht, allgemeinem Gesundheitszustand, etwaiger Behandlung und die Zusage eines jährlichen Berichtes über etwaige Änderungen des Gesundheitszustandes, um somit zu einer Referenz-Datei und/oder Forschungsdatei beizutragen. Bei Auftreten schwerwiegender Kreis-

laufkrankheiten dienen die Daten dazu, früheste Veränderungen der Variabilität zu finden und zu einer frühzeitigen Aufdeckung neuer Risikozeichen (Marker) beizutragen.

Auswertung der Messdaten

Die Auswertung der Daten erfolgt derzeit kostenlos durch BIOCOS (Frau Professor Cornelissen im Halberg Chronobiology Center der Universität Minnesota, corne001@umn.edu).

Eine Zusammenarbeit mit dem betreuenden Arzt ist erwünscht und bei behandelten Patienten unerlässlich. Ergebnisse werden dem betreuenden Arzt oder dem/der Patienten/tin direkt zugesandt. Am BIOCOS-Angebot zur Prophylaxe bzw. während einer Therapie können sich Privatpersonen beteiligen. Handelt es sich um einen augenscheinlich gesunden Menschen, so kann eine 7-tägige Messung abhängig von der Altersstufe jährlich genügen. Handelt es sich um einen Hypertoniker oder Herzkranken, wäre eine häufigere Überwachung, etwa alle 3 Monate, oder eine langfristige, auch Dauerüberwachung bei unter Behandlung stark schwankendem BD empfehlenswert. Auf diese Weise kann eine medikamentöse Behandlung überwacht und optimiert werden.

Technische Möglichkeiten der Datenanalyse

Um die Verbesserung chronobiologisch-chronomischer, also zeitstruktureller BD-Messmethoden bemühen sich Ingenieure in Minnesota im sog. Phönix Projekt (www.phoenix.tc-ieee.org/). Dieses Projekt versucht ein manschettenloses Gerät zur Selbstbedienung zu entwickeln und auch für manuell gemessene Daten die Rechenmethoden für eine chronobiologische Auswertung im Internet anzubieten. Anhand der Datenanalysen will das Projekt eine kontinuierliche Verbesserung der diagnostischen Kriterien erreichen. Mit dem jetzigen Vorgehen einer 7-Tage-Überwachung mit derzeit verfügbaren ambulanten Geräten konnten wir schon positive Ergebnisse erzielen, die mit einer nur 24-stündigen Überwachung nicht zu erhalten sind (6, 16-20).

Die statistische Auswertung wird mit Erfassung der Kennzeichen (Parameter) von circadianen und anderen Rhythmen und auch nicht-parametrisch durch Stapelung der Daten entlang der Tageszeiten und deren Vergleich mit nicht-parametrischen Normen durchgeführt und in einem „Sphygmochron“, Abb.2, für das Individuum zusammengefasst (6). Die Auswertung ergibt u.a. Vergleiche mit den für den jeweiligen Probanden typischen dynamischen Grenzwerten seines (ihres) Geschlechtes, Alters und der ethnischen Herkunft. Weiterhin gibt es Aufschlüsse über Höhe und Länge einer etwaigen Hochdruckepisode oder anderer Veränderungen.

Die Ergebnisse werden sowohl für jeden Tag separat als auch für eine Woche als Ganzes ausgewertet. Die wöchentliche Zusammenfassung wiegt dabei schwerer, weil sich die Anpassung der gesamten 168-stündigen Zeitreihe am besten in den 24-stündigen Cosinuskurven findet und somit auf wenige Tage beschränkte Änderungen vernachlässigt werden können. Sehr wichtig ist dabei der Umstand, dass konstante Variabilitätsabweichungen in einer Wochenauswertung aufgedeckt werden können, selbst dann, wenn alle Werte im Normalbereich liegen. Eine solche Variabilitätsänderung kann ein höheres Risiko für Schlaganfall oder Myokardinfarkt darstellen als ein bloßer Hochdruck und ist mit Erfolg behandelbar (6).

Ein japanischer Mitarbeiter am BIOCOS Projekt (OK) hat die hier vorgeschlagene Methode einer chronomisch interpretierten 7-tägigen Überwachung des Blutdrucks mit halbstündigen automatischen Messungen bei Freiwilligen in der Bevölkerung einer kleinen Stadt, Urausu, auf der nördlichen Insel Hokkaido, Japan, vor mehr als 7 Jahren (2001-2008) bislang an 243 Personen begonnen. Die Blutdruckmessungen wurden gleichlaufend mit anderen weiteren Untersuchungen durchgeführt, u.a., der Pulswellengeschwindigkeit und einer Skala für Depression. Die Probanden gehörten hauptsächlich zur älteren Generation, also zu einer Altersgruppe mit einer wahrscheinlichen Hyper-

tonie (16-20). Eine weitere, später begonnene langfristige Studie läuft zurzeit, ebenfalls in Japan auf der Insel Shikoku in der Stadt Tosa, Bezirk Koshi. Ergebnisse dieser Studie, bislang an 158 Personen, sind noch nicht zusammengefasst. Die japanischen Daten bestätigen die andernorts erhobenen Ergebnisse (6, 12, 13), dass nämlich der heutige Goldstandard einer automatischen 24-Stundenüberwachung die circadianen Aussagen einer 7-tägigen chronomischen Überwachung nicht liefern kann, ganz abgesehen davon, dass 24 Stunden natürlich keine Auskunft über etwaige Änderungen in circasemiseptanen oder circaseptanen Rhythmen geben.

Zur klinischen Bedeutung

Eine langfristige Überwachung des Blutdrucks und der Herzfrequenz dient der Erfassung möglicher Abweichungen von der Norm, die einer einmaligen Messung und auch dem Zufall (6) einer nur 24-stündigen Überwachung entgehen. Es wird versucht, z.B. einen maskierten Hochdruck einerseits (eine falsch negative Diagnose), oder einen „Weißen Kittel-Hochdruck“ (eine falsch positive Diagnose), also häufige Fehldiagnosen (22) zu vermeiden. Auf Grund von Fehlmessungen werden Normotoniker ein Leben lang unnötig behandelt. Andererseits werden Hypertoniker und auch Normotoniker mit Variabilitätsveränderungen, die einer Behandlung bedürfen, unbehandelt gelassen. So kann es zu einem (wenn rechtzeitig erkannt, vermeidbaren) Schlaganfall oder Myokardinfarkt kommen (6).

Fragen wir, was man bei einem Diabetiker tun soll, bei welchem bei zwei Arztkonsultationen erhöhte BD-Werte gefunden wurden und für den die amerikanischen Richtlinien einen nichtzeitvariierenden Grenzwert von 130/80 statt 140/90 mm Hg vorschlagen (22). Es wurde ihm geraten, ein Rezept für ein Antihypertensivum sofort zu benutzen. Der Patient, ein Chronobiologe, hat eine 7-Tagesüberwachung vorgezogen, kommt aber nach 1,5 Tagen zurück. Seine Überwachung musste vorzeitig abgebrochen werden, weil die Gummiblase der Manschette geplatzt war. Die Analyse seiner Daten zeigt ein annehmbares Sphygmochron. Man hat die Wahl, ihm zu sagen, er soll die Verordnung vergessen oder dass er vielleicht trotzdem sicherheitshalber das Antihypertensivum benutzen soll? Weder noch? Er zieht die weitere Überwachung für die vollen 7 Tage vor, einfach um nicht mit einem Mittel mit möglichen Nebenwirkungen oder zumindest mit Kosten belastet zu werden, wenn er keine antihypertensive Arznei brauchen sollte, da in seinem Fall die Messungen von 1,5 Tagen eine bindende Beurteilung noch nicht erlauben. Der Grund dafür ist, dass separate 24-Stunden-Überwachungen grundverschieden sein können, Tabelle 1.

Starre Grenzwerte oder starre Prozentsätze von Messdaten sollten im Zeitalter der Rechner durch die den Rhythmen angepassten dynamischen Referenzstandards ersetzt werden. Die Notwendigkeit eines individualisierten diagnostischen Vorgehens wird aus der Schwierigkeit einer Interpretation von systolisch/diastolischen Grenzwerten von 140/90 mm Hg u.a. im Fall der Tabelle 1 ersichtlich. Manchmal braucht man viel mehr als 30 Messungen, oder man ist nach Hunderten von Messungen nicht sicher, wie in Tabelle 1, was zu tun ist. Mit dem Messen sollte man nicht aufhören, bis der Blutdruck, wenn notwendig, medikamentös zur Zufriedenheit behandelt ist. Dies zeigen über Tausend rund um die Uhr halbstündlich ambulante automatische Messungen an einem 33-jährigen Neurochirurgen, JCM, von dem nur die während der üblichen Sprechstunden (09:00-17:00) gemessenen Daten im Sinne der geltenden systolisch/diastolischen Grenzwerte zusammengefasst wurden. Von diesen Werten waren am 16. 8. weniger als 25% pathologisch. Soll man da aufhören? Er ist nach den Kriterien der österreichischen Liga eigentlich Normotoniker. Etwas später war jedoch jeder Wert hyperton, Tabelle 1.

Ausblick

Hypertensive Ärzte haben an sich selber lebenslang systematisch mehrmals täglich rund um die Uhr ihren BD selbst gemessen. Ihre Behandlung wurde der chronobiologischen Analyse und Interpretation entsprechend eingestellt und - wann immer notwendig - geändert, und dies zu einer Zeit, in welcher noch keine elektronischen Rechner zur Messung und Auswertung verfügbar waren (23-26).

Automatisch messende Geräte sind heute durch das BIOCOS-Projekt für Forschung in der Praxis erschwinglich, und kostenfreie chronobiologische Analysen sind von corne001@umn.edu, (und in der Zukunft vielleicht im Internet zur Selbsthilfe durch das Phönix-Projekt) verfügbar. So sollten Überwachungen möglich werden, um infradiane Rhythmen und deren mögliche Beeinflussung durch das Wetter im Weltraum, Abb.4, zu erforschen. Ob infradiane Schwankungen für die klinische Praxis Folgen haben, ist nicht belegt. Aber 'Unterschriften' von Spektralkomponenten des Sonnenwindes wurden nicht nur beim Blutdruck, sondern auch bei plötzlichem Herztod (25), bei Suizid (27, 28) und sogar beim Terrorismus (29, 30) beschrieben.

Vor einem halben Jahrhundert wurden Forschungen über z.T. endogene circadiane Schwankungen als Paranoia benannt (26). Heute lassen sich an Hand von Änderungen des Circadianrhythmus Risiken aufdecken, die umfassender sind als ein Bluthochdruck (6, 11-13). Deswegen empfehlen wir eine freie Analyse für alle interessierten Individuen, ganz besonders Ärzte, die sich für den Bluthochdruck interessieren. Wenn man nur an „zu hoch“ oder „zu niedrig“ denkt, bleiben behandelbare Variabilitätsänderungen, VVA's, unerkannt, Abb.2. Wenn man die nächtliche Senkung des Blutdrucks mit einbezieht, geht man einen wichtigen Schritt weiter (31), der aber einer chronobiologischen Auswertung nicht ebenbürtig ist (12, 13) und manchmal irreführt (32, 33). Das verflossene halbe Jahrhundert sollte genügen, um im Sinne Zadek's den Forderungen Janeway's, Bartter's und von internationalen Konsensustreffen (6) zu entsprechen. Man soll alles so einfach wie möglich machen, aber nicht zu einfach. Der ideale Blutdruck einer Person ist eine Illusion. Ein Spektrum von Rhythmen ist ein Faktum. Vaskuläre Variabilitätsanomalien, VVA, die als ein vaskuläres Variabilitätssyndrom beschrieben werden können, sind durch Selbsthilfe als Risiken aufzudecken, Abb.5, und zu behandeln. Obwohl dies kompliziert erscheint, ermöglichen ambulant nutzbare Geräte eine Selbstüberwachung mit einer Datenanalyse in jedem PC.

Widmung

Dieser Leserbrief ist in lebenslanger Freundschaft Herrn Prof. Dr. med. Karl Hecht gewidmet, verbunden mit der Hoffnung, dass er sich mit seinen Lehr- und Forschungs-Fähigkeiten der Meinung seines stadtgenössischen Vorfahren, Dr. Ignaz Zadek, über die Bedeutung individueller Variabilitäten und deren Erfassung anschließt. Es gilt, nicht nur die Zahl fehlbehandelter Patienten herabzusetzen, sondern auch Risiken aufzudecken, die größer sind als ein „einfacher“ Hochdruck. Besonders dann, wenn alle Einzelwerte scheinbar im Normalbereich liegen, sollte man chronobiologisch vorgehen.

Adresse des Verfassers: halbe001@tc.umn.edu

Anhang:

TABELLE 1

Die Notwendigkeit eines individualisierten diagnostischen Vorgehens wird aus der Schwierigkeit einer Interpretation in einem Einzelfall ersichtlich *

Über 23 Tage (mit Unterbrechung weniger Tage) wurden bei einem 33-jährigen Neurochirurgen, JCM, alle 30 oder 60 Minuten rund um die Uhr ambulant gemessene Daten gesammelt. Von diesen sind hier nur die an Wochentagen während der üblichen Sprechstunden (09:00-17:00) gemessenen Werte herausgegriffen und in Bezug auf systolisch-diastolische Grenzwerte von 140/90 mm Hg zusammengefasst:

Annehmbar da unter dem Grenzwert ?	1994		Annehmbarkeit in 23 Tagesprofilen
	16/08	28/09	
Ja	77%	0%	56%
Nein	23%	100%	44%

* Am 16. 8. (zweite Spalte) waren weniger als 25% der Werte hyperton; 42 Tage später, am 28 9. (dritte Spalte) war jeder der Werte hyperton. Wenn 23 Profile so betrachtet wurden, waren sowohl annehmbare als auch unannehmbare Werte in der Nähe von 50%. Was tun? Am 16. 8. Normotonie diagnostizieren und den Patienten unbehandelt lassen und andere solche Fälle vernachlässigen; oder die richtige Konsequenz ableiten und weiter messen, chronobiologisch auswerten und mit Relaxationstherapie beginnen?

Zeitliche Registrierung eines Reizes erkennt individuelles (hypertones oder hypotones) Blutdruckverhalten und eignet sich als Belastungstest nur rund um die Uhr (Stresstest nach Halberg)

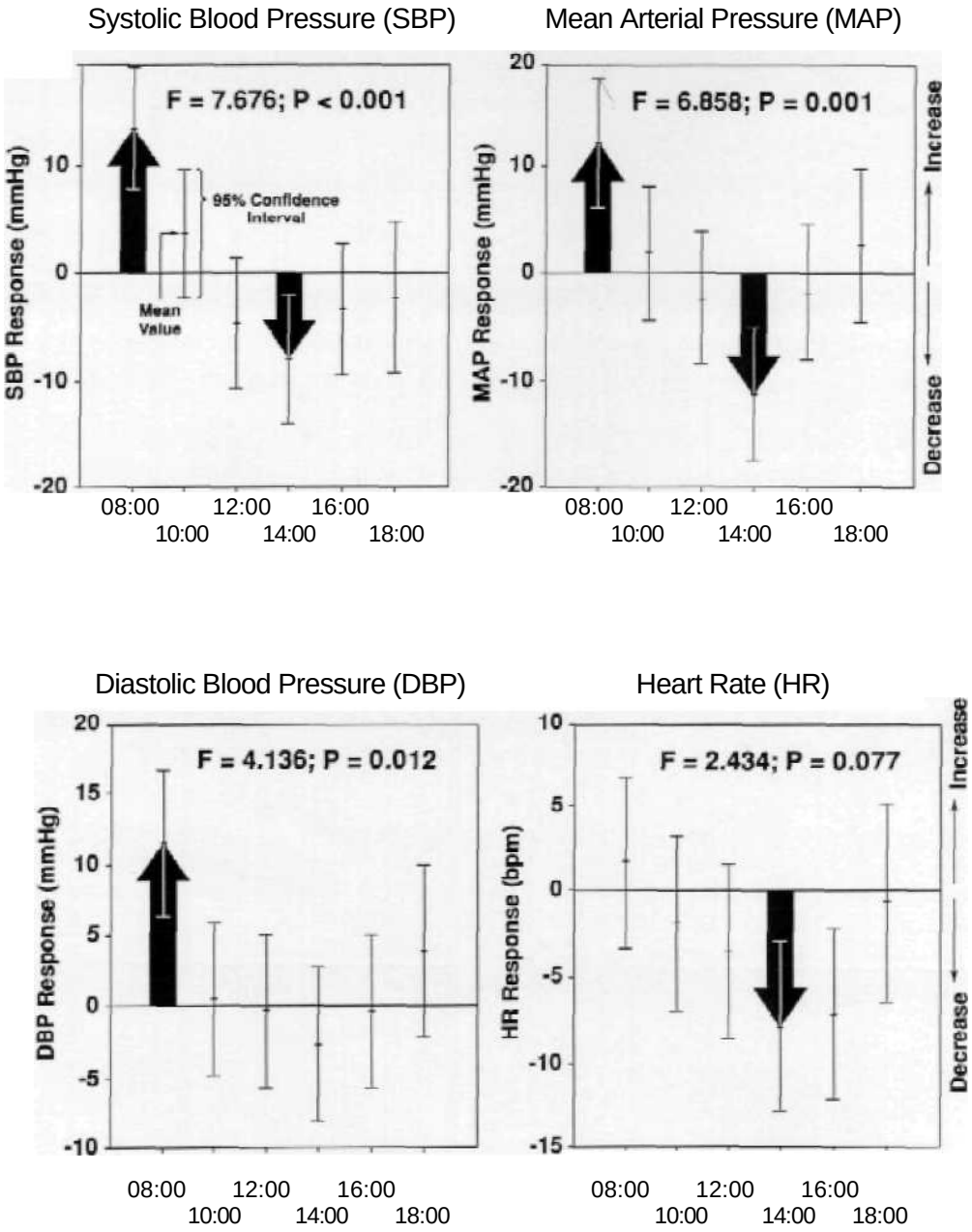


Abb.1

Abb. 1: Das Stadium des circadianen Systems, die circadiane Phase, führt (meist voraussagbar) je nach der Tageszeit bei tagaktiven Menschen morgens zu einem Anstieg und nachmittags zu einem Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie einem Anstieg während einer Begegnung mit

dem Arzt oder einem kleinen chirurgischen Eingriff. Dieses Verhalten wurde als Differenz zwischen den mittleren Werten während der Konsultation (für die sitzende Position) und den Werten eines circadianen Profils des Patienten zur gleichen Tageszeit an anderen Tagen bestimmt als Ergebnis ambulanter Messungen in 5-15 Minuten Intervallen, jeweils für 3 und 2 und 4, insgesamt für 9 Tage vor und nach der Operation – an 23 Patienten (N=254 Messungen pro Patient; N=5,849, mit Einschluss weiterer Untersuchungen an dem selben Patienten N=17,758). Zeitliche, der circadianen Phase entsprechende Registrierung weiterer Interventionen, wie z.B. die Verabreichung eines Medikamentes oder die Begegnung mit einem Arzt zwischen 8 Uhr morgens und 18 Uhr abends, können unterschiedliche, sogar entgegengesetzte Wirkungen auf den Blutdruck – Blutdruckerhöhung versus Blutdrucksenkung – haben. Dies ist auf dieser Abbildung an der entgegengesetzten Richtung der Pfeile ersichtlich. Eine Dauermessung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in halbstündigen Intervallen rund um die Uhr kann auf diese Weise zu einem Test der emotionalen und physischen Belastung werden (Stresstest). © Halberg.

SPHYGMOCHRON-TM

Computergestütztes, zeitgeraftes mit entsprechenden Bezugsgruppen vergleichendes, und auf die Zukunft extrapolierendes Blutdruck- und Herzfrequenzprofil

Name:----------
Alter: 67
Überwachung von: 2/1/2007 10:30
Kommentar:

Patient #: T0120
Geschlecht: Weiblich
bis: 2/8/2007 10:00

CHRONOBIOLOGISCHE CHARACTERISTIKEN

	BD Systolisch (mmHg)		BD Diastolisch (mmHg)		Herzfrequenz (Schläge/min)	
	Patienten-wert	Vergleichsgruppe Vertretbare Grenzen	Patienten-wert	Vergleichsgruppe Vertretbare Grenzen	Patienten-wert	Vergleichsgruppe Vertretbare Grenzen
MESOR	119.9	109.3-141.6	75.2	69.6-86.8	69.4	65.9-87.9
DOPPELTE AMPLITUDE	**48.64**	3.41-34.00	26.08	0.00-27.55	18.49	0.00-33.40
ACROPHASE (STUNDE [St]:MINUTE [Min])	15:28	8:30-18:27	14:53	8:54-16.58	14:46	9:39-18:57
		Normbereich		**Normbereich**		**Normbereich**

UBERSCHUSS (U) ODER DEFIZIT (D)

% ZEIT VOM U	0.4%	0.6%	0.0%
MITTLERER ZEITPUNKT DES U	15:14 (St:min)	15:14 (St:min)	0:00 (St:min)
	0 (mmHg x Stunde)	0 (mmHg x Stunde)	0 (Schläge/min x Stunde)
10-JAHR KUMULATIV U	0 (mmHg x Stunde) (in 1,000's Einheiten)	1 (mmHg x Stunde) (in 1,000's Einheiten)	0 (Schläge/min x Stunde) (in 1,000's Einheiten)

EMPFEHLUNGEN (ceteris paribus)

Behandlung notwendig
Nein
Ja Medikamentös Nichtmedikamentos

SBD CHAT

Mehr Messungen notwendig
Jährlich
Sobald als möglich
Andere (Vorschrift): Dringend-Sofort

Bereitet von: Germaine Cornelissen Datum: 16.ii.2007

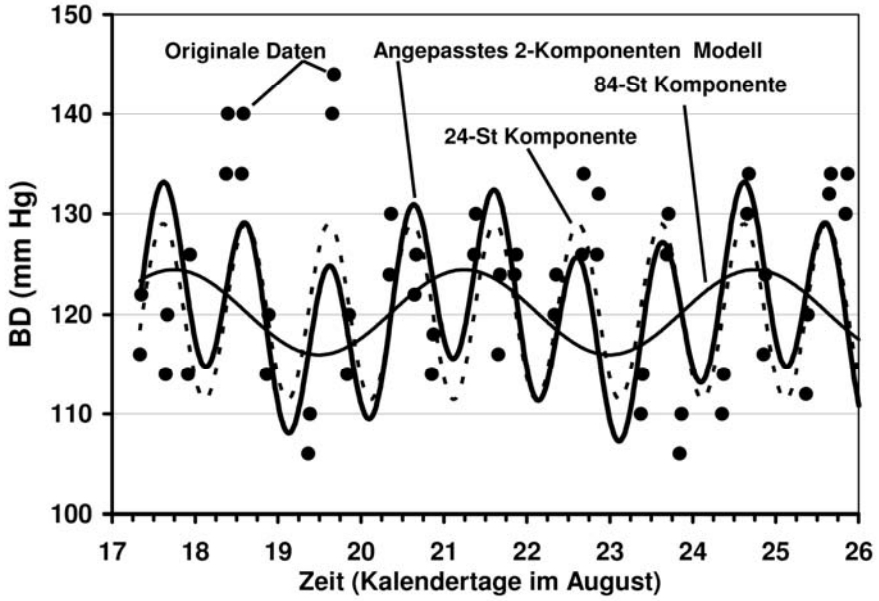
1) Ungewöhnlich langes Stehen oder Liegen am Tage: ungewöhnliche Aktivitäten -- wie körperliche Übungen, emotionelle Belastungen, Wechsel im Tagesablauf, Schichtarbeit, usw.
2. Salz, Kalorienmenge und -art, usw.

© Halberg Chronobiology Center, University of Minnesota, Mayo Building, Räume 715, 733-5 (7th floor), Minneapolis Campus, Del Code 8609, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA. Fax 612-624-9989.
Für Fragen, bitte Ruf an F. Halberg oder G. Cornelissen @ 612-624-6976. E-Post: corne001@umn.edu

Abb. 2

Abb. 2: Sphygmochron einer normotonen aber nicht risikofreien Patientin. Die doppelte circadiane Amplitude des systolischen Blutdrucks erfasst das Ausmaß der Tagesschwankung. Sie ist außerhalb der alters- und geschlechtstypischen Grenzen. Der MESOR ist mit 120 mm Hg durchweg scheinbar annehmbar. Aus der unteren nicht-parametrischen Erfassung ist klar ersichtlich, dass die Patientin normoton ist, da ein für 24 Stunden integrierter Überschuss (über der Grenze des Annehmbaren, bestimmt als Prädiktivintervall von Werten gleichaltriger Personen des gleichen Geschlechts) von 60 mm Hg x Stunde fehlt (er ist gleich null). Diagnose: Circadianes Überschwingen oder Circadiane HyperAmplitudeTension, kurz: CHAT, eine Vaskuläre Variabilitätsanomalie, VVA. ©Halberg.

CIRCADIANE UND CIRCASEMISEPTANE COMPONENTEN IM BLUTDRUCK (BD) EINES "MÄSSIG KRÄFTIGEN" MANNES* ZEIGEN ANGENÄHERT DIE IM JAHRE 1881 VERÖFFENTLICHEN DATEN**



* Fall II, S.520 von I.Zadek, Zeitschr f klin Med, 1881; 2: 509-551.

Angepasstes Modell:

MESOR (mm Hg)	Periode (Stunde)	Doppelte Amplitude (A) (mm Hg)	Acrophase, Ref:Aug 01, 00:00# (Grade des Zyklus)#
120	24.0	17.6 [3.7, 31.4]	-222 [-191, -254]
[116, 124]	84.0	8.5 [2.2, 14.8]	-25 [-341, -69]

Mittwoch

** Für eine circaseptane Komponente ist die Annahme A = 0 (kein Rhythmus) P = 0.07; in Übereinstimmung mit Janeway's Forderung im Jahre 1904 der Erfassung von periodishen Variationen.

Abb. 3

Abb.3: Schon im Jahre 1881 gab es Messreihen, die den Nachweis periodischer Schwankungen erlaubten (7). Ein Kliniker der Johns Hopkins Universität anno 1904 wollte einen Patienten nicht untersuchen, bevor nicht genügend Messungen vorhanden waren, um periodische Variationen zu erfassen (8). Dies ist in der Zeit elektronischer Rechner viel leichter. ©Halberg.

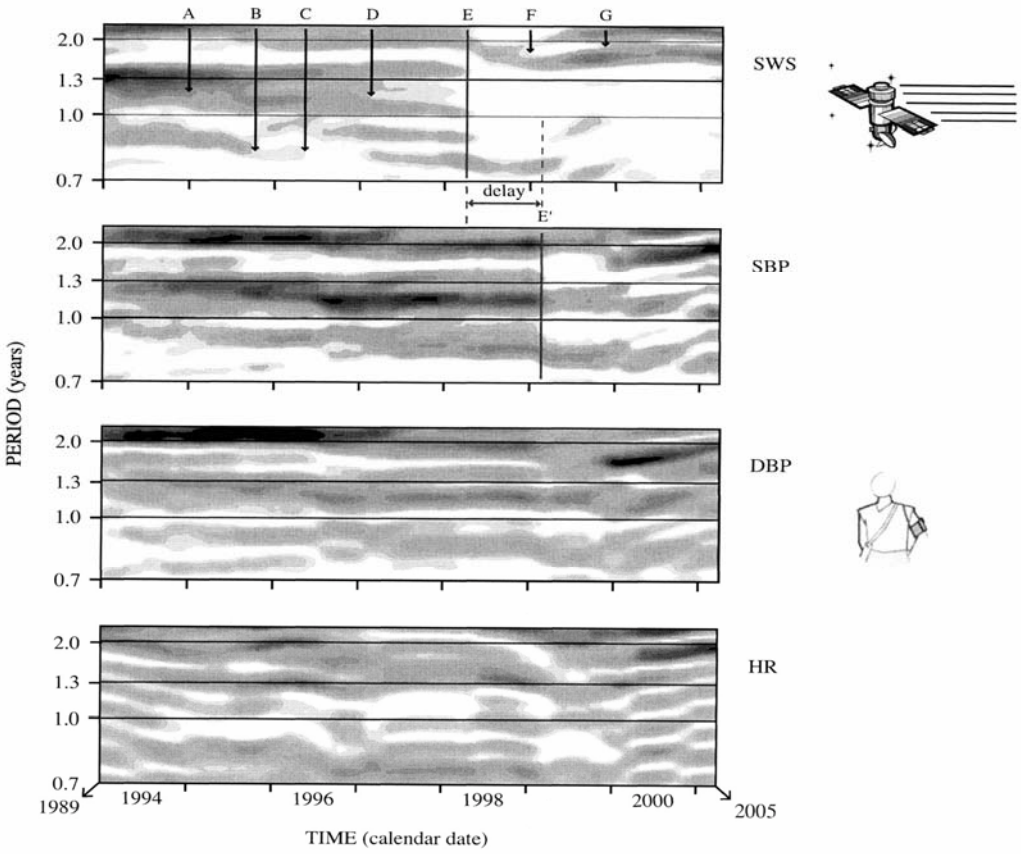


Abb. 4

Abb. 4: Im Blutdruck scheinen sich unsichtbare nichtphotische Oszillationen der in Satelliten gemessenen Geschwindigkeit des Sonnenwindes widerzuspiegeln. Solche Messergebnisse (25) sind ein Grund für eine Dauerüberwachung von Blutdruckwerten. Ein weiterer wesentlicher Grund sind Variabilitätsveränderungen, da mit einem circadianen Überschwingen ein Krankheitsrisiko signalisiert wird, das klinisch von größerer Bedeutung ist als die „alleinige“ Hypertonie oder eine scheinbare Normotonie. Mit manuellen Selbstmessungen haben bekannte Hochdruckpatienten nach Kenntnis der Chronobiologie bis zu ihrem Lebensende über Jahrzehnte täglich systematische Selbstmessungen durchgeführt und Cosinor analysieren lassen: u.a.: Frederic C. Bartter, der das Bartter-Syndrom fand (als Chef der Hypertonie-Sektion), der dann Direktor des Clinical Center des 'National Institute of Health' der USA wurde. ©Halberg.

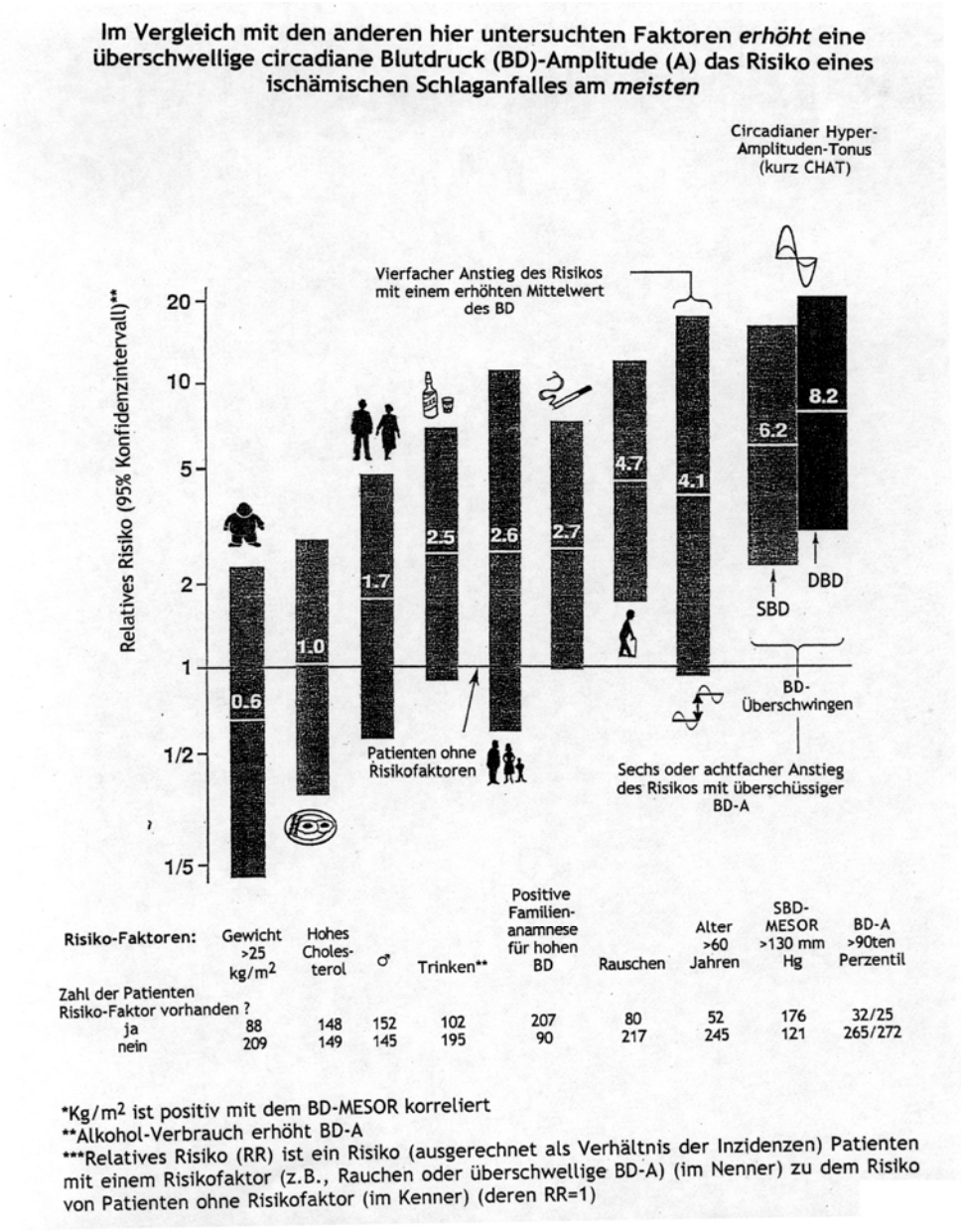


Abb. 5

Abb.5: Die üblichen systolischen und diastolischen Blutdruck- (BD) und Herzfrequenz- (HF) Messungen und selbst die ambulante 24-Stunden-Messung gelten zurzeit als entscheidende Kriterien für eine Diagnose, sind aber ohne Risikoerfassung durch Aufdeckung persistierender Variabilitätsabweichungen unzulänglich. Für das Risiko eines ischämischen Schlaganfalles wird ein circadianes Überschwingen in der vorletzten Spalte dieser Abbildung für den systolischen und in der letzten Spalte für den diastolischen BD mit dem Risiko einer Hypertonie (vorangehende Spalte) verglichen. Unter der Annahme eines Risikos der gesamten Bevölkerung mit 1.0, also 100%, ist mit einer Hypertonie eine 310%ige und mit fortgeschrittenem Alter (vorhergehende Spalte) eine 370%ige Erhöhung verbunden. Hingegen erhöht das systolische Überschwingen das Risiko des ischämischen Schlaganfalles um 520% und ein diastolisches Überschwingen sogar um 720%. ©Halberg.

Literatur:

1. Scherf HP, Hecht K, Yilmaz Y, Meffert P. Fehlgemessener oder realer Hypertoniker? J Hyperton 2006; 10 (4): 6-11.

2. Magometschnigg D. Kommentar zum Artikel „Fehlgemessener oder realer Hypertoniker?“ J Hyperton 2006; 10 (4): 12.

3. Magometschnigg D. Definition und Klassifikation der Hypertonie. J Hyperton 2004; 8 (1): 12-13.-Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL) und Deutsche Hypertoniegesellschaft (DHL/DHG). Leitlinien zur Hypertonie. www.paritt.org/RR-Liga Guidelines.htm 2006.

4. Schaffer E, Cornelissen G, Rhodus N, Halhuber M, Watanabe Y, Halberg F. Outcomes of chronobiologically normotensive dental patients: a 7-year follow-up. JADA 2001; 132: 891-899.

5. Lee MS, Lee JS, Lee JY, Cornelissen G, Otsuka K, Halberg F. About 7-day (circaseptan) and circadian changes in cold pressor test (CPT). Biomedicine & Pharmacotherapy 2003; 57 (Suppl 1): 39s-44s.

6. Halberg F, Cornelissen G, International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Resolution from a meeting of the International Society for Research on Civilization Diseases and the Environment (New SIRMCE Confederation), Brussels, Belgium, March 17-18, 1995: Fairy tale or reality ? Medtronic Chronobiology Seminar #8, April 1995, 12 pp. text, 18 figures. http://www.msi.umn.edu/~halberg/

7. Zadek I. Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittelst des Basch'chen Apparates. Z klin Med 1881; 2: 509-551.

8. Janeway TC. The clinical study of blood pressure. New York: D. Appleton & Co., 1904, 300 pp.“ … *it is essential* that a record of the pressure be made at frequent intervals *at some time previous* [presumably to an examination], to establish the *normal level* and the *extent of the periodic variations.* When this is done, it may be possible to demonstrate changes of small extent, which, lacking this standard for comparison, would be considered within the limits of normal variation.“

9. Bartter FC. Periodicity and medicine. In: Scheving LE, Halberg F, Pauly JE (eds.) Chronobiology. Tokyo: Igaku Shoin Ltd.; 1974. p. 6-13. On his patient whose blood pressure 14 was diagnosed differently by two physicians who saw him at different times of day: „By conventional standards, this patient is clearly normotensive every morning. But the blood pressure determined each day at 6 in the afternoon provides especially convincing evidence that this patient is a hypertensive. … My plea today is that information contained in [data curves compiled under differing circumstances, such as 24 hours a day/7 days a week] become a *routine minimal amount* of information accepted for the description of a patient's blood pressure. *The analysis of this information by cosinor should become a routine.* It is essential that enough information be collected to allow objective characterization of a periodic phenomenon, to wit, an estimate of M [the time structure or chronome-adjusted mean, or

MESOR] … an estimate of [the amplitude] A itself, and finally an estimate of acrophase, ϕ [a measure of timing]. In this way, a patient can be compared with himself at another time, or under another treatment, and the patient can be compared with a normal or with another patient."

10. Halberg F, Cornelissen G, Schwartzkopff O, Hardeland R, Ulmer W, Watanabe Y, Otsuka K, Hildebrandt G, Bakken EE. Messung und chronobiologische Auswertung der Variabilitäten von Blutdruck und Herzfrequenz zur Prophylaxe schwerwiegender Krankheiten. In: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 54, 2002, Heft 3, S. 127-156.

11. Schwartzkopff O, Halberg F, Katinas G, Cornelissen G, Otsuka K, Watanabe Y, Wang ZR. Strain tests: gauging variability in a day, week, year or decade. In: Proceedings, 59th Annual Meeting, Japan Society of Neurovegetative Research, Tokyo, November 1-3, 2006. p. 64-68.

12. Cornelissen G, Halberg F, Otsuka K, Singh RB, Chen CH. Chronobiology predicts actual and proxy outcomes when dipping fails. Hypertension 2007; 49: 237-239. doi:10.1161/01.HYP.0000250392.51418.64.

13. Halberg F, Cornelissen G, Halberg J, Schwartzkopff O. Pre-hypertensive and other variabilities also await treatment. Am J Medicine 2007; 120: e19-e20. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.045. 15

14. Stinson SM, Cornelissen G, Scarpelli PT, Halberg F. Self-measurement and ambulatory monitoring of blood pressure: a subject's chronobiological perspective. Biomedicine & Pharmacotherapy 2002; 56 (Suppl 2): 333s-338s.

15. Wallner M. Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz – ein Aufruf zum Handeln! J Hyperton 2006; 10 (4): 13-18.

16. Otsuka K (ed.) Proceedings, 1st International Symposium Workshop on Circadian Rhythms and Clinical Chronotherapy, 11 Nov 2000, Tokyo, Japan. Biomedicine & Pharmacotherapy 2001; 55 (Suppl 1): 7s-190s.

17. Otsuka K (ed.) Proceedings, 2nd International Symposium Workshop on Circadian Rhythms and Clinical Chronotherapy, 17 Nov 2001, Tokyo, Japan. Biomedicine & Pharmacotherapy 2002; 56 (Suppl 2): 231s-382s.

18. Otsuka K (ed.) Proceedings, 3rd International Symposium Workshop on Circadian Rhythms and Clinical Chronotherapy, 9 Nov 2002, Tokyo, Japan. Biomedicine & Pharmacotherapy 2003; 57 (Suppl 1): 1s-198s.

19. Otsuka K (ed.) Proceedings, 4th International Symposium Workshop on Circadian Rhythms and Clinical Chronotherapy, 8 Nov 2003, Tokyo, Japan. Biomedicine & Pharmacotherapy 2004; 58 (Suppl 1): S1-S188.

20. Otsuka K (ed.) Proceedings, 5th International Symposium Workshop on Circadian Rhythms and Clinical Chronotherapy, 6 Nov 2004, Tokyo, Japan. Biomedicine & Pharmacotherapy

2005; 59 (Suppl 1): S1-S262.

21. Pickering TG. Masked hypertension and white-coat hypertension. In: Proceedings, 59th Annual Meeting, Japan Society of Neurovegetative Research, Tokyo, November 1-3, 2006. p. 32.

22. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy GM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113: 2363-2372.

23. Levine H, Halberg F. Circadian rhythms of the circulatory system. Literature review. Computerized case study of transmeridian flight and medication effects on a mildly hypertensive subject. U.S. Air Force Report SAM-TR-72-3. Brooks AFB, Texas: USAF School of Ärospace Medicine, Ärospace Medical Division (AFSC); April 1972. 64 pp.

24. Bartter FC, Delea CS, Baker W, Halberg F, Lee JK. Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension. Chronobiologia 1976; 3: 199-213.

25. Halberg F, Cornelissen G, Katinas G, Tvildiani L, Gigolashvili M, Janashia K, Toba T, Revilla M, Regal P, Sothern RB, Wendt HW, Wang ZR, Zeman M, Jozsa R, Singh RB, Mitsutake G, Chibisov SM, Lee J, Holley D, Holte JE, Sonkowsky RP, Schwartzkopff O, Delmore P, Otsuka K, Bakken EE, Czaplicki J, International BIOCOS Group. Chronobiology's progress: season's appreciations 2004-2005. Time-, frequency-, phase-, variable-, individual-, age- and site-specific chronomics. J Applied Biomedicine 2006; 4: 1- 38. http://www.zsf.jcu.cz/vyzkum/jab/4_1/halberg.pdf

26. Halberg Franz, Cornelissen G, Katinas G, Syutkina EV, Sothern RB, Zaslavskaya R, Halberg Francine, Watanabe Y, Schwartzkopff O, Otsuka K, Tarquini R, Perfetto P, Siegelova J. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. J Circadian Rhythms 2003; 1: 2. 61 pp. www.JCircadianRhythms.com/content/pdf/1740-3391-2-3.pdf

27. Cornelissen G, Halberg F. Chronomics of suicides and the solar wind. Br J Psychiatry 2006; 189: 567-568.

28. Halberg F, Cornelissen G, Panksepp J, Otsuka K, Johnson D. Chronomics of autism and suicide. Biomedicine & Pharmacotherapy 2005; 59 (Suppl 1): S100-S108.

29. Halberg F, Cornelissen G, Sothern RB, Chibisov SM, Wendt HW. Do unseen, very weak magnetic mechanisms contribute to terrorism in wobbly spectral windows? Proc. 8th International Congress „Health and education millennium“, Moscow, Russia, November 14- 17, 2007, p. 63-66.

30. Cornelissen G, Halberg F, Wendt HW, Sothern RB, Chibisov SM, Kulikov SI, Agarwal RK. Weak magnetoperiodism rather than socio-photo-thermoperiodism characterizes human terrorism detection of about 1.3-year äolian transyear but not precise 1.0-year cycle. Proc. 8th

17 International Congress „Health and education millennium“, Moscow, Russia, November 14-17, 2007, p. 77-80.

31. Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. Pharmacology & Therapeutics 2006; 111; 629-651.

32. Gupta AK, Greenway FL, Cornélissen G, Pan W, Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. J Human Hypertension 2008; 22: 627-633. doi:10:1038/jhh.2008.32.

33. Cornelissen G, Cugini P, Siegelova J, Fiser B, Halberg F. Cugini's minimal change hypertensive retinopathy, resolved chronobiologically while dipping fails, supports the concept of 'pre-hypertension'. In: Halberg F, Kenner T, Fiser B, Siegelova J (eds.) Proceedings, Noninvasive Methods in Cardiology 2007, Brno, Czech Republic, November 11-14, 2007. Brno: Department of Functional Diagnostics and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Masaryk University (ISBN 978 80 7018 463 4); 2007. p. 55-61.