
Franz Halberg, Germaine Cornélissen, Othild Schwartzkopff, Rüdiger Hardeland, Waldemar Ulmer

Messung und chronobiologische Auswertung der Variabilitäten von Blutdruck und Herzfrequenz zur Prophylaxe schwerwiegender Krankheiten*

Vortrag in der Klasse Naturwissenschaften der Leibniz-Sozietät am 17.1.2002

Fragestellung

Genügen die üblichen systolischen und diastolischen Blutdruck- (BD) und Herzfrequenz- (HF) Messungen in der Praxis und ist selbst die ambulante 24-Stunden Messung, zur Zeit die entscheidende Instanz, unzulänglich für eine verlässliche Diagnose, die eine Risikoerfassung mit einschließen sollte? Sollten neben täglichen Schwankungen auch solche während einer Woche und, wenn notwendig, während längerer Überwachungszeiten, gegebenenfalls, falls erforderlich, in einer lebenslangen Überwachung in Betracht gezogen werden? Die Wochenüberwachung und deren sofortige Wiederholung, sobald Probleme vorliegen, wird hier als Routine empfohlen und der Grund dafür im einzelnen belegt.

* Unterstützt durch das National Institute for General Medical Services, U.S. Public Health Service (GM-13981) und das Supercomputing Institut der Universität Minnesota. Die vorgelegte Arbeit ist das Produkt eines in Göttingen gehaltenen Workshops, zu dem alle Autoren und andere auf einer breiten Basis beigetragen haben. Das Thema war der Stand der Chronobiologie und des noch neueren Konzepts des Chronoms, einer Zeitstruktur mit endogenen und exogenen intermodulierenden, rhythmischen und allgemeinen chaotischen Komponenten und Tendenzen. Die Kartographie der Chronome, die Chronomik, ist einerseits für die Chronobiologie, was die Kartographie der Gene für die Genetik bedeutet, nämlich eine wichtige Voraussetzung für praktische Anwendungen. Andererseits ergänzt, wieder vom Gesichtswinkel der Praxis aus gesehen, die Chronomik die Genomik. Wenn die Chronomik bislang auch weder ein Schaf noch eine Katze produziert hat, so kann diese neue Wissenschaft doch schon zur Aufdeckung von hohen Risiken schwerwiegender Krankheiten dienen. Im Vergleich zur Genomik, Proteomik und Nanochemie, die sich seit mehr als einem Jahrhundert aus der Genetik entwickelten, hat sich die Geburt der Chronomik aus der Chronobiologie verhältnismäßig schnell vollzogen. Es ist das Anliegen der Autoren, die Belege und klinischen Erfahrungen von Risikosyndromen auf dem Wege über eine wissenschaftliche Akademie, wie es am 17. Januar 2002 in einem Vortrag vor der Klasse Naturwissenschaften geschah, nicht nur den Ärzten, sondern auch dem allgemeinen deutschen Publikum zur Beurteilung und Nutzung vorzulegen.

Einleitung

Zwei Aspekte der heutigen Gesundheitspflege sind im Hinblick auf den BD anachronistisch: 1. Einzelmessungen an Patienten ohne Uhr- und Kalenderzeiten und ohne besondere vorangehende und/oder gleichzeitige physische und psychische persönliche und Umwelt-Umstände zu registrieren; 2. eine allgemein gültige, Geschlecht, Alter und Ethnizität nicht berücksichtigende obere (oder untere) Grenze des Annehmbaren, beim Erwachsenen für Stichproben bei etwa 140/90 mm Hg systolisch/diastolisch (S/D) (1-5). Natürlich ist die obere Grenze viel niedriger, wenn rund um die Uhr gemessen wird und die zumeist niedrigen Werte der Ruhe- und Schlafzeit mit zu berücksichtigen sind. Beide Umstände, sowohl die Einzel- oder Einzeltag-Messungen als auch die fixierte Grenze, vernachlässigen die schon von Zadek vor der vorletzten Jahrhundertwende (1881) beschriebene Tagesschwankung (6). Auch bei ganztägiger Bettruhe läuft die Rhythmik von BD und HF weiter, wenn auch in einem verminderten, so doch relevanten Ausmaß (7). Eine sachgemäße Beurteilung von Kreislaufdaten erfordert chronobiologische Betrachtungen, d.h., die Berücksichtigung der biologischen Rhythmen (8, 9) und wenn möglich, der noch weiteren Zeitstrukturen, der Chronomen¹ (9). Selbst die heute als „Goldstandard“ angesehene automatische, während des Wachens ggf. ambulante Registrierung eines 24-Stunden-Profiles hat sich als unzuverlässig erwiesen, nicht allein wegen initialer (psychologischer?) Einflüsse auf die Kreislaufparameter, sondern auch wegen der Überlagerung weiterer Variabilitäten von Tag zu Tag, mit Zyklizitäten auch von einer halben oder ganzen Woche und sogar von Jahren und Jahrzehnten. Solche Rhythmen sind nicht bloß ein Ergebnis unserer menschlichen Tages-, Wochen- und Jahres-Routine. Sie sind biologische Grundphänomene, die sich schon bei Bakterien wie auch bei eukaryotischen Einzellern nachweisen lassen (10).

Langfristige automatische telemetrische Registrierungen von BD und HF – im Tierexperiment, so etwa beim Testen von Arzneimitteln, schon seit Jahrzehnten üblich – sind heute beim Menschen, wenn auch noch nicht telemetrisch, ohne weiteres durchführbar. Tragbare, auch ambulant einsetzbare Messinstrumente sind auf dem Markt². Wo diese nicht verfügbar sind, mögen manche, aber nicht alle (11), sich mit manuellen Geräten behelfen, doch sollen dann (Selbst-)Messungen etwa im 3-stündigen Abstand während des Wachens und einmal in der Mitte der Schlafzeit durchgeführt und chronobiologisch zum Durchsieben (screening) der Bevölkerung sowie auch zur Absicherung der Diagnose und Therapie analysiert werden. Die Anschaffung

ambulant benutzbarer Geräte sollte nicht aus Kostengründen ausgeschlossen werden³. Die mit deren Nutzung verbundenen diagnostischen Vorteile werden am Ende zu Kostenersparnissen führen (s. u.) (9, 12, 13).

Für Personen mit elektronischer Rechenerfahrung ist die automatische Selbstmessung im Rahmen des internationalen BIOCOS-Projektes das Vorgehen der Wahl. Selbstmessung des BD ist schon an und für sich, auch ohne eine chronobiologische Auswertung letztlich kostensparend, wie im Rahmen der Gesundheits-Erhaltungs-Organisation (Health Maintenance Organization, HMO, s.a. Ref. 12) belegt ist. Selbsthilfe mit automatischen, auch ambulant brauchbaren Instrumenten verstärkt diesen ökonomischen Vorteil (9, 13). Angesichts der heutigen technologischen Möglichkeiten mit automatischen Geräten ist auf verschiedenen internationalen Treffen übereinstimmend die einwöchige Messung von BD und HF als ein Beginn zur Feststellung des Gesundheitszustandes des Individuums vor einem Arztbesuch vorgeschlagen worden (Angaben in Ref. 9, 13, 14). Dies führte 1995 zu einem offiziellen Beschluss in Brüssel (Ref. 13; s.a. Internet).

Im Folgenden sollen neuentdeckte Gründe für die Einführung chronobiologischer Methoden in die Praxis beschrieben werden. Es sind Risikosyn-drome, die mit einer sehr hohen Gefahr verbunden sind, katastrophale Krankheiten zu entwickeln und die insofern für jedes Individuum und auch für jeden Krankenversorger eine Herausforderung darstellen³. Aber auch zur Feststellung eines chronobiologisch abgesicherten Hypertonus (also eines so weit als praktisch möglich belegten MESOR⁴-Hypertonus) ist die Wochenüberwachung erwünscht, weil sonst auch auf wiederholten Einzelmessungen oder sogar auf 24-Stunden-Profilen fußende Fehldiagnosen nicht zu vermeiden sind (s. Abb. 1 und 2; Abbildungen und Tabellen am Ende des Textes).

Prinzip der chronobiologischen Datenauswertung

Die Reihe von 7-Tages/24-Stunden Messungen (z. B. q 30 Minuten, rund um die Uhr und rund um die Woche) wird benutzt, um einerseits (nicht-parametrisch) nur im Vergleich zu schon angesammelten (und sich weiter ansammelnden) Referenzwerten vorzugehen und andererseits (parametrisch) eine (oder mehrere) Cosinus-Funktionen an die Daten anzupassen (Methode des COSINOR), wie eingehend in Ref. 14 beschrieben (Abb. 3) (14-16). Die Methode kann sowohl auf Daten einer Woche als auch auf längere, mehrwöchige oder kürzere, eher mehrtägige, aber nicht kürzere als 24-stündige Messreihen (zumindest im 3-Stundenintervall bei Selbstmessungen) angewandt werden. Nach erfolgter Analyse können die Daten, sofern die Zeitreihen mehr als ei-

nen Zyklus belegen, der gefundenen Periode entsprechend gefaltet werden (Abb. 4). Im Gegensatz zu den meisten aus der Schwingungsphysik hergeleiteten Methoden der Zeitreihenanalyse bedarf das COSINOR-Verfahren nicht der lückenlosen Erfassung von äquidistanten Messpunkten; dies stellt einen erheblichen praktischen Vorteil bei Selbstmessungen dar. Die erhaltene Cosinus-Funktion enthält insbesondere drei wichtige Informationen (Parameter): den Mittelwert der angepassten Schwingung (= MESOR⁴), die doppelte Amplitude und die Acrophase sowie Kennzeichen der am besten passenden Cosinusfunktion (oder mehrerer Funktionen, wenn mehr als eine Cosinusschwingung angepasst wird), die das Ausmaß der Schwingung und die zeitliche Lage des Maximums angeben; für weitere Details dieser Kennzeichen s. Abb. 3 u. 4 und besonders Ref. 14. Die drei Parameter geben unterschiedliche diagnostische Aufschlüsse, und ihre Normabweichungen korrelieren mit verschiedenen Risikosyndromen. Die Wellenform wird durch harmonische Schwingungen quantifiziert. Eine nicht-parametrische, ergänzende Auswertung beruht auf Daten, die entlang einer idealisierten 24-Stunden-Periode aufgestapelt sind, Abb. 5.

Circadianes BD-Überschwingen (CHAT)

Ein Risikosyndrom, das nur bei Messungen über mehrere Tage zuverlässig diagnostiziert werden kann, ist der mit einer Überwachung von 7 Tagen belegte Circadiane Hyper-Amplituden-Tonus (7-Tages-CHAT; Abb. 5, unten rechts). Er ist definiert durch eine überschießende Amplitude des BD, nachzuweisen durch das Überschreiten der oberen (95%igen) Grenze des 90%igen Voraussage-Intervalls (VI) gesunder gleichaltriger Probanden gleichen Geschlechts. Der MESOR, d.h. der durchschnittliche BD muss nicht verändert sein, und dennoch kann eine ernstzunehmende Abweichung von der dynamischen Norm vorliegen. Grundsätzlich kann ein Überschwingen (CHAT) den systolischen (S) wie auch den diastolischen (D) BD (SBD oder DBD) oder beide betreffen.

Eine prospektive 6-jährige Studie an 297 Patienten belegt, dass sich bei einem DBD-Überschwingen die Häufigkeit und somit das relative Risiko ischämischer Anfälle, Abb. 6, auf das ca. 8fache erhöhen kann (10, 13, 15-19). Das Risiko einer Nephropathie stieg auf ca. das 5- bzw. 7fache bei SBD- bzw. DBD-Überschwingen. Diese Studie umfasste 121 Normotoniker und 176 in Behandlung stehende Hypertoniker, welche zur Zeit der Aufnahme in das Protokoll keine vaskulären Komplikationen hatten. Anhand von an der Universität Minnesota vorhandenen Referenzwerten und hinreichend langen

Datenreihen eines gegebenen Patienten lässt sich 7-Tages-CHAT mittels des chronobiologischen Auswertungsprogramms sehr leicht diagnostizieren, so dass geeignete Vorbeugungsmaßnahmen frühzeitig ergriffen werden können. Die Erfassung und Behandlung von 7-Tages-CHAT (13-20) sollte demnach zur Verhütung schwerwiegender Kreislaufkrankungen beitragen.

Es sei nochmals bemerkt, dass das mit CHAT verbundene erhöhte Risiko eines ischämischen Anfalls auch dann besteht, wenn die 24-stündigen Mittelwerte von SBD und DBD unter 130/80 mm Hg liegen. Es muss ergänzt werden, dass in einer Übersicht von 83 Veröffentlichungen die obere Grenze für den ambulant bestimmten Blutdruck bei 119 bis 126 mm Hg für den SBD und bei 75 bis 80 mm Hg für den DBD ohne Bezug auf Geschlecht und Alter gezogen wurde (21). Für die Praxis kann man heute Analysen aus Minnesota erhalten, welche das Geschlecht, das Alter und mit „Weißen“ und „Asiaten“ einen leicht fassbaren Aspekt der Ethnizität berücksichtigen³.

Ferner sei an dieser Stelle erneut betont, dass die Diagnose eines circadianen Überschwingens (CHAT) mit größerer Sicherheit gestellt werden kann, wenn sich die Messreihe nicht nur auf eine 24-Stunden-Zeitspanne bezieht, sondern auf mehrere Tage, zumindest eine Woche oder vorzugsweise, wenn notwendig länger, um biologische Schwankungen von der Dauer einer halben oder ganzen Woche und auch Rhythmen mit noch längeren Perioden ebenfalls abzutasten bzw. mit Langzeitmessungen zu erfassen. Nach unseren Erfahrungen ist ein Tagesprofil nicht repräsentativ für das Durchschnittsprofil der gesamten Woche. Auch Palatini hat erhebliche Unterschiede zwischen im Abstand von 3 Monaten wiederholten 24-Stunden-Profilen gefunden (22). Eine Diagnose sollte daher nicht auf einem einzigen zufällig ausgewählten Tag beruhen. Einem Hypertonus für die ersten 5 Tage einer Überwachung können Monate und sogar 8 Jahre eines häufig überwachten Normotonus folgen (13, 16).

Die Behandlung eines unkomplizierten 7-Tages-CHAT, also eines nicht von MESOR-Hypertonus oder MESOR-Hypotonus begleiteten 7-Tages-CHAT, kann von der eines MESOR-Hypertonus verschieden sein. Bei dem Überschwingen (CHAT) will man schließlich den BD nur zu den Tageszeiten herabsetzen oder erhöhen, zu welchen er zu hoch oder zu niedrig ist. Einen spontan niedrigen BD sollte man nicht weiter herabzusetzen versuchen. Es kommt folglich jeweils auf die zeitgerechte Behandlung des BD innerhalb der circadianen BD-Schwankung an, um das Ausmaß dieser Schwingung herabzusetzen.

Fehldiagnosen des BD-Status und ihre möglichen Konsequenzen bei CHAT

Auf Grund der gewöhnlich prominenten circadianen Schwankungen des BD können Patienten mit einem milden „Grenzwert-Hypertonus“ bei einem konventionellen Vorgehen zu einer Tageszeit als „Normotoniker“ und zu einer anderen als „Hypertoniker“ diagnostiziert werden (16). Beides kann in der Zeitspanne der regulären Sprechstunde geschehen (13). Es besteht also die Gefahr, dass das zeitlich begrenzte BD-Überschwingen, manchmal ohne „Hypertonus“ oder sogar mit MESOR-Hypotonus, nicht erkannt wird, möglicherweise mit fatalen Folgen. Andererseits führt die (Fehl)diagnose eines unqualifizierten Hypertonus wahrscheinlich zur Verschreibung von Antihypertensiva, welche über 24 Stunden wirken sollen. Dies geschieht zumeist, um die Einnahme für den Patienten zu erleichtern. Wenn aber ein Überschwingen vorliegt, könnten gewisse Antihypertensiva auch zu Zeiten wirken, in denen der BD spontan bereits sehr niedrig liegt. Dass damit eine iatrogene Perfusionsinsuffizienz verursacht werden könnte, liegt auf der Hand, ist aber (noch?) nicht durch Daten belegt. In Fällen von CHAT ist die Kenntnis der Bioverfügbarkeit kurzwirkender Antihypertensiva von Bedeutung, wenn sich auch die Chronopharmakokinetik und -dynamik sehr verschieden verhalten können (23).

Unterschwellige Variabilität der Zeitstruktur der HF (CAHRV)

Weitere vaskuläre Risiken sind mit einem Phänomen verbunden, das als CAHRV bezeichnet wird („chronome alteration of heart rate variability“), welches sich als veränderte, z.B. verminderte Variabilität in der Zeitstruktur (dem Chronom) der HF manifestiert, als Ausdruck vielleicht einer verminderten Koordinationsfähigkeit. Die erniedrigte Variabilität lässt sich unter praktischen Gesichtspunkten zunächst an Hand der circadianen Standard-Deviation (= SD) im 7-Tag/24-Stunden-Profil nachweisen. Eine weitergehende Analyse ist durch Berechnung der Korrelationsdimension oder der Komplexität gemäss der Chaostheorie möglich (24, 25). Bei der 6-Jahres-Studie an 297 Patienten wurde festgestellt, dass ca. 8% von diesen eine auffällig niedrige SD der HF aufwiesen (24, cf. 17, 18). Dieser Prozentsatz im unteren Bereich der statistischen Verteilung für die SD ist mit folgenden relativen Risiken verbunden: ischämischer Schlaganfall 10,9% (95% Konfidenzintervall = CI: 4,1; 28,5), Nephropathie 5,4% (CI: 2,2; 13,3) und Erkrankung der Koronararterien 6,5% (CI: 2,6; 16,5). Dies entspricht Risikoerhöhungen um 990,

440 bzw. 550%. Innerhalb des genannten Patientenkollektivs entwickelten 16 Personen während der 6 Jahre eine Koronarerkrankung; diese Patienten wiesen eine um 20% verminderte 24-Stunden-SD der HF im Vergleich zum restlichen Kollektiv auf. Eine um 20% erniedrigte 24-Stunden-SD wurde ebenfalls bei 50 Männern gefunden, die nach einem Myokard-Infarkt oder wegen Angina pectoris überwacht wurden und auch bei gesunden Probanden während eines Magnetsturmes, Kosmonauten mit inbegriffen (26, 27).

Absicherung der Wirkung von Arzneien

Wie das o.a. Beispiel der Antihypertensiva bei Überschwingen zeigt, könnte ein langwirkendes Arzneimittel überschüssig oder in belegten Fällen (28) überflüssig sein. Andererseits ist auch eine zeitlich unzureichende Wirkung möglich, selbst bei angeblich langwirkenden Mitteln (13). Um beides zu vermeiden, ist eine Überwachung vor allem für ein Retard-Präparat als 24-Stunden-Medikation sehr wünschenswert. Dies ist mit automatischen Messgeräten leicht möglich, vor allem mit denen, die auch ambulant während des Wachens getragen werden können.

Relativ langwirkende Medikamente können auf Grund inter-individueller Unterschiede in der Dauer ihrer Effektivität falsch eingeschätzt werden. Dies zeigt das Beispiel eines Patienten, bei dem an 12 aufeinanderfolgenden Tagen der DBD während des Wachens ausnahmslos innerhalb des Normbereichs blieb; während 3 Stunden der Schlafzeit hingegen erreichte der DBD einen Mittelwert von nahezu 120 mm Hg (13).

Diskussion

Eine Fülle von Datenmaterial (13, 16) legt nahe, dass man von arbiträren (als für jedermann gültigen) Grenzwerten Abstand nehmen sollte, wenn man schon mit e-Post, wenn notwendig auch postwendend, Analysen von der Universität Minnesota haben kann, welche für die Tageszeit, das Geschlecht und das Alter spezifiziert sind. Weder sollte man sich auf Einzelmessungen verlassen, noch auf die falsche höchste Instanz einer einmaligen 24-Stunden-Überwachung. Sobald BD und HF durch hinreichend lange Zeitreihen erfasst werden, lassen sich Risikofaktoren aufdecken, die sonst unerkannt bleiben oder vorübergehender Natur sind, so dass sie keine langzeitige Therapie rechtfertigen (13, 29). Selbstverständlich sind bei der Beurteilung der individuellen Daten Referenzwerte zugrunde zu legen, die früher oder später auch

weitere Ethnizitäten, zusätzlich zu dem Geschlecht und Alter von Weißen und Asiaten unter anderem auch Afro-Amerikaner berücksichtigt (30).

Vielfach wird der Einwand vorgebracht, dass eine automatische Messung der Kreislaufparameter zu aufwendig sei. Diese Position erscheint uns nicht annehmbar. Ambulant einsetzbare Geräte befinden sich auf dem Markt und sind (für die Forschung) in der Praxis preiswert zu erhalten³. Sie gestatten nicht nur nach einer Eingewöhnungszeit die circadian-abhängig unterschiedlichen (16) Effekte des „Weißen Kittels“ auszuschalten, sondern auch Fehlschlüsse zu vermeiden, die aus vorübergehenden Erhöhungen oder Erniedrigungen der Amplituden innerhalb des 24-stündigen oder 7-tägigen Rhythmus oder infolge verschiedenzeitiger Phänomene (wie etwa lang oder kurz dauernde Trauer, Konflikt und Sorge) resultieren (29). Sie eröffnen neue diagnostische Einblicke. Die Präzision der automatischen Messungen lässt sich im Zweifel durch zusätzliche manuelle Messungen kontrollieren. Das generelle Problem der Genauigkeit der in Frage kommenden Messgeräte ist gleichwohl immer zu bedenken. Es bleibt aber für uns anachronistisch, dass im Laboratorium zur Prüfung von Pharmaka eine permanente Überwachung von Kreislaufparametern an Versuchstieren gang und gäbe ist, mehrtägige Messungen jedoch jedermann und jederfrau, vor allem den aus irgend einem Grunde zu untersuchenden Patienten vorenthalten bleiben sollen.

Das Erkennen von Risikosyndromen, das mit hinreichend langen Zeitreihen möglich wird, sollte der Mühe wert sein, da wir es beim Schlaganfall mit den höchsten Risiken zu tun haben, vgl. Abb. 6-9 sowie Tabelle 1. Schließlich wird der Verminderung von Risiken auch unter anderen Gesichtspunkten Aufmerksamkeit geschenkt, wenn es um die Vermeidung von Gefäßerkrankungen geht, etwa beim Einsatz cholesterinsenkender Mittel oder von Aspirin. Immerhin geht es bei den hier beschriebenen Risikosyndromen, wie CHAT oder CAHRV, um die Vermeidung potentiell schwerwiegender Krankheitsverläufe. Diese beiden genannten Syndrome sollten also unbedingt berücksichtigt werden und diagnostisch nicht nur in die ärztliche Praxis, sondern in die Selbsthilfe Eingang finden. Diese Forderung ist besonders für den Krankenhausarzt wertvoll, und man sollte die Zeit finden, ohnehin bettlägerige und länger zugängliche Patienten über die Möglichkeiten chronobiologischer Selbstmessungen und Selbsthilfe aufzuklären.

Quo usque tandem ... (Wie lange noch ...)

Ignaz Zadeks bahnbrechende Beschreibung der großen tageszeitlichen Unterschiede des menschlichen BD (6) liegt nun mehr als 120 Jahre zurück. Vor 70

Jahren wurde von dem damaligen Chef der Kardiologie an der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA, ein Vorschlag zur Selbstmessung des BD gemacht (31). Er schrieb, dass er ursprünglich fürchtete, durch die Aufforderung zur Selbstmessung Hypochonder zu erzeugen. Er fand das Gegenteil: eine sehr nützliche Mitarbeit der Patienten an der eigenen Gesundheitspflege.

Der Widerstand gegenüber Selbstmessungen der Patienten, vor allem mit automatischen Geräten, sollte wie der Widerstand gegen Allgemeineinschulung aufgegeben werden. Das Verlassen auf gelegentliche, zeit-unqualifizierte Messungen des BD, wie auch die Beschränkung auf festgesetzte Normgrenzen der BD-Werte sollten im Sinne der Beschlüsse einer langen Reihe von Konsensus-Konferenzen (9), sowie einer internationalen Resolution (13) abgeschafft werden. Mit den schon vorhandenen chronobiologischen Belegen sollte es bald als unverantwortlich erkannt sein, nachgewiesene Tatsachen über das dynamische Verhalten der Kreislaufparameter weiter zu ignorieren.

Die Beachtung chronobiologischer Diagnostik ist nicht allein zum Wohle der Patienten wertvoll, sondern ebenfalls im Sinne der Kostendämpfung im Gesundheitswesen. Auch wenn man die Kosten selbstbenutzter, quasi-ambulanter Apparate in Rechnung stellt, bleibt es viel weniger kostspielig, auf chronobiologischer Basis zur Verhütung eines Schlaganfalles beizutragen, als erst bei der Erkennung des Infarkts tätig zu werden, vor allem da die Mortalität am Schlaganfall in Schweden (32) in der Slowakei (33), in Tschechien, in Arkansas und auch in Minnesota ansteigt, wobei diese Phänomene augenscheinlich eine Phase eines ungefähren 50-Jahres-Zyklus darstellen könnten (34). Es kann keine Frage sein, dass ein frühes Eingreifen auf Grund der Erfassung eines Risikos, Tabelle 1, kostengünstiger ist als die Finanzierung einer Behandlung nach dem Infarkt und den sich ggf. über Jahre hinziehenden Folgen und Kosten einer Behinderung (9, 12, 13). In den USA wurde schon vor vielen Jahren die Höhe der Folgekosten für ischämischen Infarkt (einmal für medizinische Unkosten, zum anderen für verlorene Beschäftigung) mit ca. 15 Milliarden US-\$ jährlich veranschlagt (35). Schon die Verminderung von dessen Inzidenz um einen kleinen Prozentsatz würde (auch bei Gegenrechnung der Anschaffung automatischer Messgeräte und einem System der Auswertung mit dem Unterricht zur Selbsthilfe) (13) eine substantielle Kostenminderung bewirken, von dem Leiden bei einem massiven Infarkt ganz abgesehen. Somit kann man Forderungen, die vor bald einem Jahrhundert und wieder vor einem Vierteljahrhundert gestellt wurden, gerecht werden (37-39).

Eine Verschiebung der zeitlichen Lage des Rhythmus ist bei Diabetikern zu finden (7, 40), und es stellt auch ein weiteres hohes Risiko von Kreislaufkrankheiten dar. Der Wert einer ergänzenden modell-unabhängigen Auswertung, Abb. 5, ist auch anderwärts beschrieben (7, 36).

Zusammenfassung

Chronobiologische, d. h. biologische Rhythmen und andere Komponenten von Zeitstrukturen, also Chronome, erfassende Analysen von BD und HF geben Aufschlüsse über Risikosyndrome, die bei Einzel- oder Kurzzeitmessungen verborgen bleiben. Auch die bloße, bereits zum Allgemeingut gewordene Berücksichtigung von Tagesrhythmen reicht allein nicht aus, selbst dann nicht, wenn über einen Tag hinweg wiederholt selbst gemessen oder automatisch registriert wird. Um verhältnismäßig weniger unsichere Aussagen treffen zu können, sind Messungen über mindestens eine Woche erforderlich, die auch die ca. 7-tägigen Rhythmen abtasten, wenn auch nicht erfassen. Die sich bei solchen chronobiologischen Analysen von BD und HF ergebenden Aussagen können völlig verschiedene Kennzeichen (Parameter) betreffen, nicht allein den Mittelwert der Schwingungen (den MESOR⁴), sondern auch die Schwingungsweite, also die doppelte circadiane Amplitude und/oder die zeitliche Lage hoher Werte, also die Acrophase, mit jeweils unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen.

Eine Erhöhung der Schwingungsamplitude, also CHAT, kann den systolischen oder/und den diastolischen BD betreffen. Diastolischer CHAT (D-CHAT) z. B. ist mit einer mehr als 8fachen Erhöhung eines Schlaganfallrisikos und einer nahezu 7fachen Erhöhung des Risikos einer Nephropathie, vgl. Abb. 6, verbunden. Chronobiologisch, im Lichte von Referenzwerten analysierte, automatische, ggf. ambulante Messungen von BD und HF ermöglichen Therapien frühzeitig einzuleiten, folglich Kosten zu sparen, wenn man somit schwerwiegende Krankheiten vermeiden kann. Letzteres sollte eben durch Forschung in der Praxis belegt werden. Von Risikosyndromen abgesehen empfehlen wir die 7-Tages-BD-Überwachung, welche gezeigt hat, dass jeder „Hypertoniker“ manchmal in Stichproben „Normotoniker“ ist und vice versa, vgl. Abb. 1 und 2. Das „Manchmal“ kann unter Umständen tagelang dauern. Harte Endresultate von einigen Studien belegen, dass Fehldiagnosen auch beim MESOR-Hypertonus, also bei einem bewiesenen ätiopathologisch ursächlichen Zustand mit kürzeren Überwachungen von bis zu 5 Tagen nicht selten sind (12, 13, 16, 38). Bei chronobiologisch als annehmbar diagnostizierten MESOR- und Amplituden-Normotonikern hatte

das Unterlassen einer Behandlung in der Sicht von 7 Jahren keine belegbaren Folgen (29), während die chronobiologische Auswertung bei an Hand von manuellen Messungen diagnostiziertem CHAT, in der Sicht von 28 Jahren die Lebenserwartung herabsetzte (10, 15).

Auch bei einer schon bestehenden Erhöhung des MESOR's ist eine chronobiologische Auswertung zur zeitlichen Zielung der Therapie nützlich. Die Behandlung kann dann auf die Acrophase (Anmerkung 5) bezogen werden.

Tabellen und Abbildungen

Risikofaktor	Anwesend RR [95% KI]	(% Risiko- erhöhung)	Abwesend RR [95% KI]	(% Risiko- erhöhung)
SYSTOLISCHER CHAT				
Fettleibigkeit (KMI)	5.0 [0.5; 49.3]	400	6.4 [2.1; 19.5]	540
Erhöhtes Cholesterol	7.2 [1.8; 28.9]	620	5.5 [1.3; 22.4]	450
Geschlecht	6.8 [2.0; 22.8]	580	5.4 [1.0; 29.8]	440
Alter	4.1 [1.1; 15.0]	310	6.9 [1.6; 29.0]	590
Rauchwarenkonsum	6.0 [1.5; 23.5]	500	9.4 [2.2; 39.7]	840
Alkoholkonsum	5.8 [1.6; 20.7]	480	5.2 [1.0; 26.5]	420
Positive Familienanamnese	4.8 [1.6; 13.9]	380	17.0 [1.2; 233.7]	1600
MESOR des Syst. Blutdrucks	3.9 [1.3; 11.5]	290	23.2 [1.7; 319.7]	2220
DIASTOLISCHER CHAT				
Fettleibigkeit (KMI)	6.8 [0.7; 65.0]	580	8.3 [2.8; 24.8]	730
Erhöhtes Cholesterol	9.3 [2.4; 36.6]	830	7.2 [1.8; 29.1]	620
Geschlecht	9.3 [2.9; 30.2]	830	6.8 [1.2; 36.9]	580
Alter	4.1 [1.1; 15.0]	310	10.1 [2.4; 41.3]	910
Rauchwarenkonsum	7.6 [2.1; 27.8]	660	12.4 [3.0; 51.9]	1140
Alkoholkonsum	8.3 [2.4; 28.5]	730	6.5 [1.3; 32.3]	550
Positive Familienanamnese	6.3 [2.2; 18.2]	530	21.5 [1.6; 284.9]	2050
MESOR des Syst. Blutdrucks	6.3 [2.2; 17.7]	530	16.3 [1.1; 233.9]	1530

Überschwingen (CHAT=Circadianer Hyper-Amplituden-Tonus) = Patienten mit einer circadianen Amplitude, welche über 90% der von Probanden gleichen Geschlechts, Alters und Ethnizität eines anderen untersuchten Kollektivs liegt. Ergebnis einer 6-jährigen prospektiven Studie an 297 Patienten in Tokio, Japan. Die 95%igen Konfidenzintervalle (KI) in diesem begrenzten Krankengut sind weit, und es werden gewisse Risiken überschätzt. Die stets erhöhten Punktschätzungen von RR (>1) und deren statistische Signifikanz ist durch das Nichtüberschreiten des RR=1 bei dem zur Kontrolle dienenden Kollektiv in 30 von den obigen 32 Fällen belegt. Der Weite dieser 95%igen KI wegen soll man von Risikovergleichen bei Abwesenheit versus Anwesenheit eines gewissen (von CHAT verschiedenen) Risikofaktors absehen und die Risiken nur als solche betrachten.

KMI=Körpermassenindex: >25 kg/m²; Hohes Cholesterol: ≥ 220 mg/dL; Geschlecht: männlich vs. weiblich; Alter: >60 Jahre; Rauchwarenkonsum: >5 Zigaretten/Tag; Alkoholkonsum: zumindest 1 Bier oder 180 ml Japanischer Sake 2-3 wöchentlich; Familienanamnese: zumindest ein Familienmitglied unter den Eltern, Großeltern oder Geschwistern mit einem hohen Blutdruck und/oder einer anderen Kreislaufkrankheit; Systolischer Blutdruck MESOR ≥ 130 mm Hg:

Tabelle 1:

Das Blutdrucküberschwingen (der Circadiane Hyper-Amplituden-Tonus CHAT) erhöht das Relative Risiko (RR), einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, bei An- oder Abwesenheit anderer Risikofaktoren

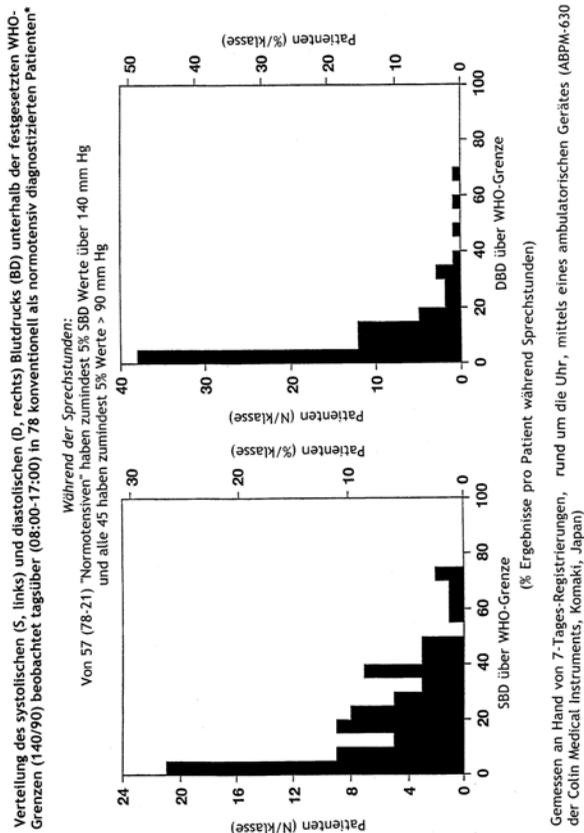


Abb. 1: Wie ungenau ist eine konventionelle Diagnose eines normalen Blutdrucks, die sich auf eine Einzelmessung in der Sprechstunde bezieht, also wie häufig sind Fehldiagnosen eines Normotonus? Eine Antwort geben die Werte im halbstündlichen Intervall einer 7-tägigen Überwachung, wenn man nur Messungen während der üblichen Sprechstunden, also von 08:00 bis 17:00 Uhr, betrachtet. Für 57 von 78 Patienten, die als normotensiv betrachtet sind, liegen zumindest 5% der systolischen Blutdruckwerte über 140 mm Hg und für 40 dieser Patienten zumindest 5% der diastolischen Blutdruckwerte über 90 mm Hg. Einzelne konventionell diagnostizierte normotensive Patienten haben während der den Sprechstunden entsprechenden Zeiten über 50% ihrer Blutdruckwerte oberhalb dieser von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gezogenen Grenzen, die weder das Geschlecht noch das Alter Erwachsener berücksichtigen. Die Direktiven der WHO raten aber nach einer annehmbaren einzelnen Messung eine Wiederholung nur nach 2 Jahren an.

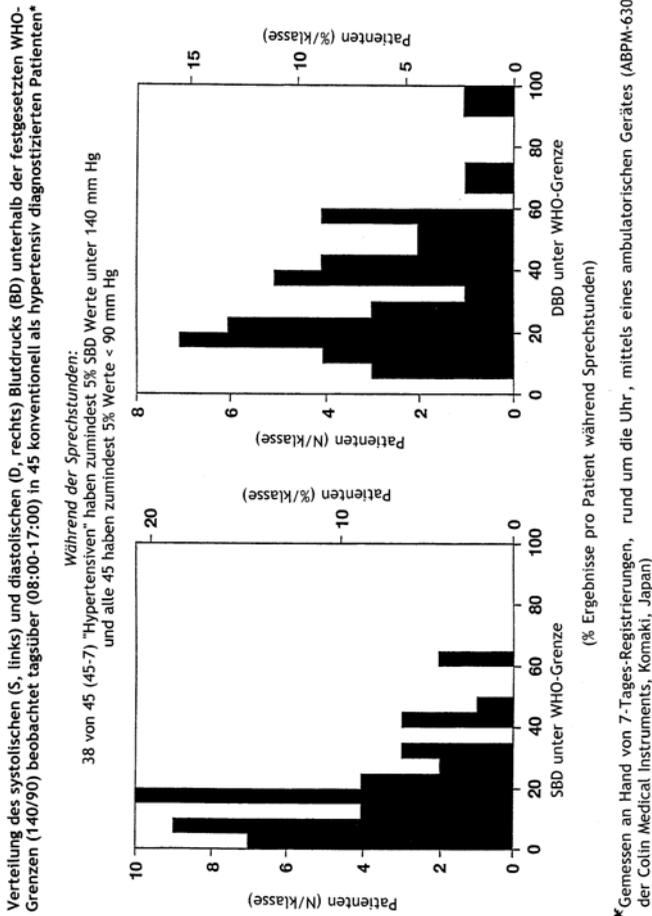


Abb. 2:
Wie ungenau ist eine konventionelle Diagnose eines erhöhten Blutdrucks, die sich auf eine Einzelmessung in der Sprechstunde bezieht, also wie häufig sind Fehldiagnosen eines Hypertonus? Viele Messwerte unter 140/90 mm Hg werden an Patienten, die ohne antihypertensive Behandlung für 7 Tage überwacht wurden, während der Stunden zwischen 08:00 und 17:00 gefunden. Während dieser den Sprechstunden entsprechenden Zeiten haben 38 von 45 Patienten mit Hochdruck zumindest 5% der Werte unter 140 mm Hg, und alle 45 Patienten haben zumindest 5% der diastolischen Werte unter 90 mm Hg. Einzelne angeblich hypertensive Patienten haben während der Zeit, die den Sprechstunden entspricht, über 50% ihrer Werte unterhalb der WHO-Grenzen.

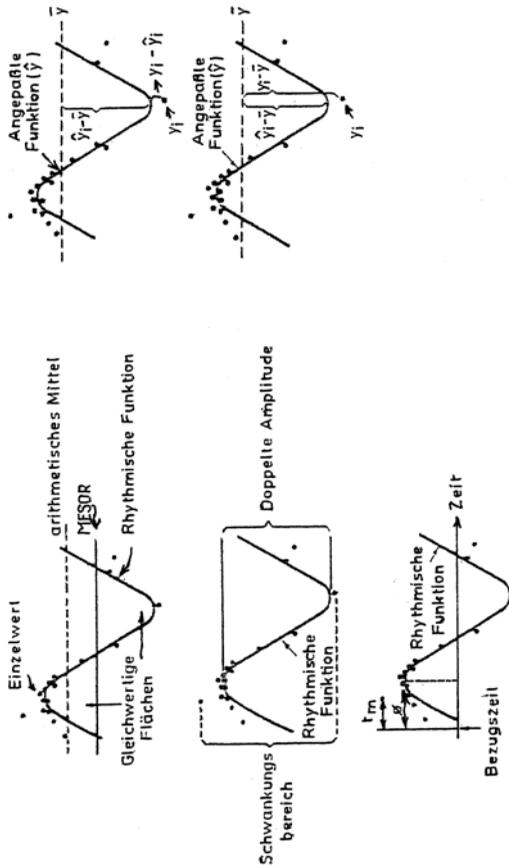


Abb. 3:
 Abstraktes Modell zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen Messwerten und einer mittels der Gausschen Methode der geringsten Quadrate angepassten Cosinus-Funktion. Oben links wird der Vorteil des MESOR im Vergleich zum arithmetischen Mittel veranschaulicht, da er nicht wie das arithmetische Mittel so sehr von der Lage der Werte entlang der 24-Stunden-Skala abhängt. In der Mitte wird die doppelte Amplitude gezeigt; sie ist kleiner als der Unterschied zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert, stellt ein Maß der sich wiederholenden Schwankung dar und ist von herausfallenden, oft einmaligen Werten wenig beeinflusst. Unten sieht man, dass die Acrophase, ϕ , also der Gipfel der angepassten Cosinus-Funktion, der gestrichelten Vertikalen entsprechend, von der Zeit des höchsten Wertes unterschiedlich, und zwar später liegt.

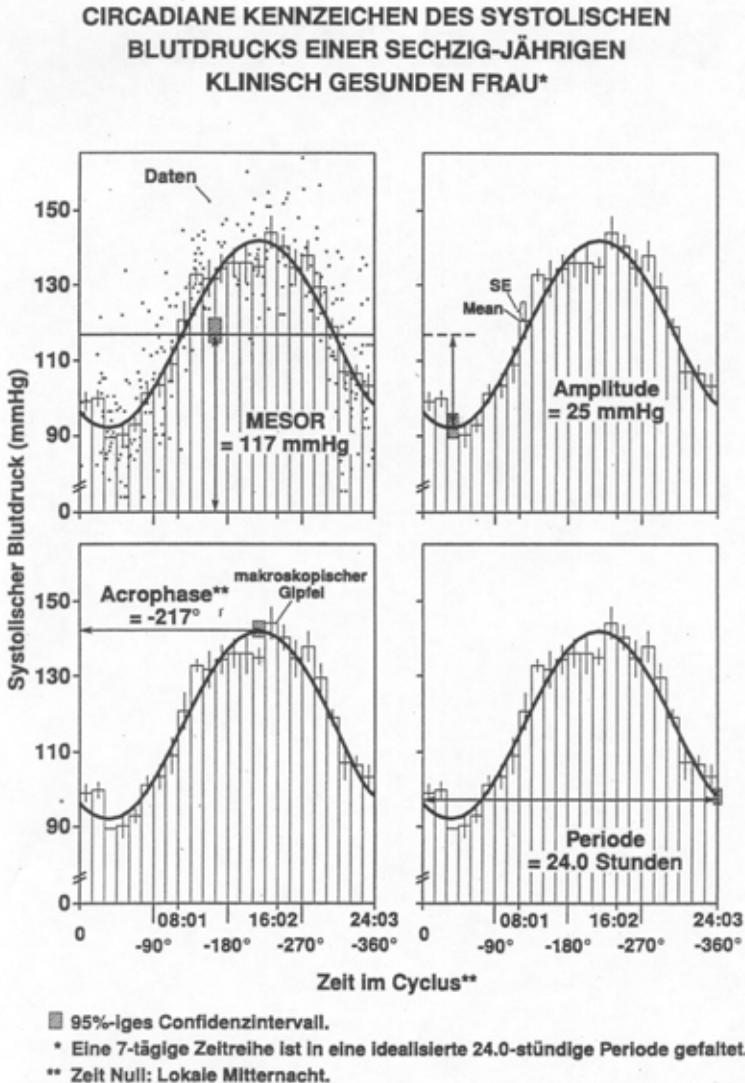


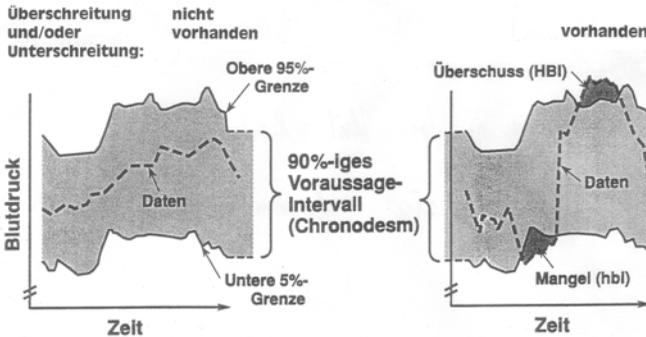
Abb. 4:

Die an einigen Tagen erhobenen BD-Messwerte werden nur im oberen Rechteck links als Punkte, entlang einer in der Analyse gefundenen circadianen Periode gefaltet, gezeigt. Sie un-

terliegen der Berechnung aller vier der einen Rhythmus kennzeichnenden Parameter, die durch eine angepasste Cosinus-Funktion erfasst und in den vier Rechtecken gezeigt sind. Die Messwerte sind in den drei anderen Rechtecken die gleichen und deswegen in diesen nicht noch einmal angegeben. Der MESOR⁴ stellt den Mittelwert des Cosinus dar und weicht insbesondere bei nicht-äquidistanten Einzelmessungen vom arithmetischen Mittel ab. Die Amplitude ist die Differenz zwischen MESOR und Extremwert des Cosinus. Die Acrophase zeigt die zeitliche Lage des Maximums des angepassten Cosinus an, ausgedrückt als Phasendifferenz ϕ zu einer Bezugszeit; sie ist nicht notwendigerweise mit dem Zeitpunkt des höchsten gemessenen Einzelwertes identisch (siehe Abb. 3, unten). In dieser modellabhängigen Interpretation der Kennzeichen von Schwankungen der Blutdruckwerte bestimmt man die Parameter MESOR, Amplitude, Acrophase und auch die Periode (= Länge der Schwingung) mit deren 95%-igem (schwarz gezeigtem) Konfidenz-Intervall (CI). Die Periode wird der Einfachheit wegen in einem ersten Sphygmochron, einer rechnergestützten Zusammenfassung der Zeitstruktur, vernachlässigt, so dass nur eine genaue 24-Stunden-Cosinusfunktion der ganzen Zeitreihe und deren separaten 24-Stunden-Intervallen angepasst wird. Die beträchtlich streuende Punkteschar bei der gleichen, also nur einer einzigen Person, zeigt die Variabilität, die in der heutigen Praxis, wenn unbeachtet, eine enorme Fehlerquelle darstellt, während sie bei einer chronobiologischen Auswertung, statt einen Störfaktor und die Quelle falscher positiver (16) und falscher negativer Diagnosen darzustellen, Abb. 1 und 2, eine Reihe von wertvollen diagnostischen Kennzeichen liefert, die zur Aufdeckung neuer Risikosyndrome im sonst vernachlässigten Normalbereich führen.

EINANDER ERGÄNZENDE METHODEN ZUR AUSWERTUNG EINER BLUTDRUCKABWEICHUNG

Modell-Unabhängiges Verfahren



Modell-Abhängiges Verfahren

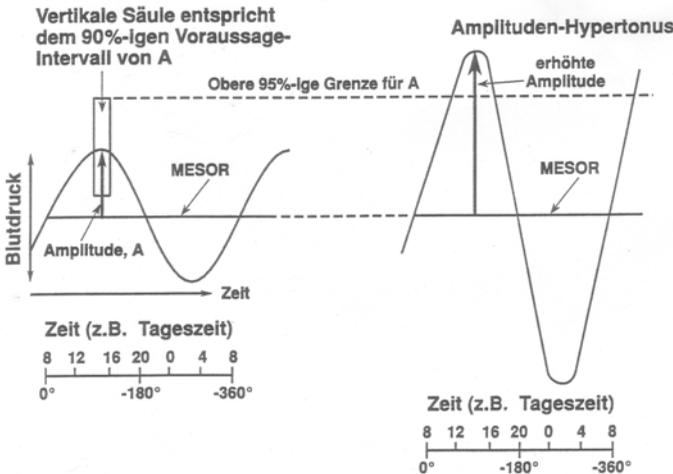
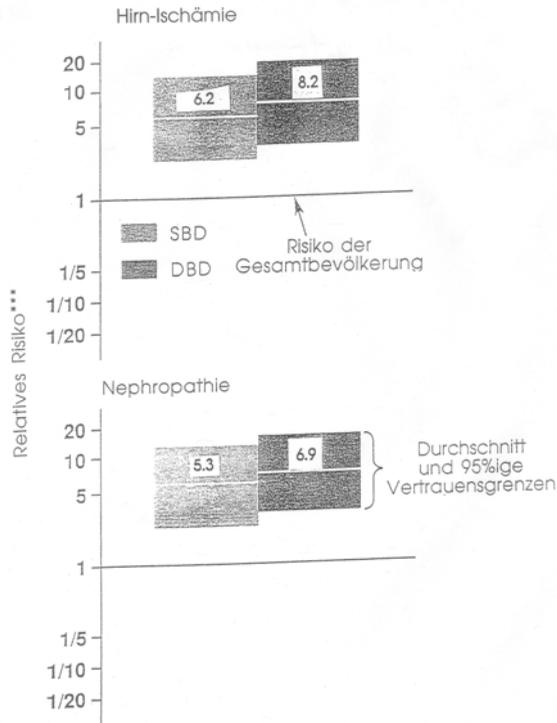


Abb. 5: Veranschaulichung chronobiologischer sowohl modellunabhängiger (oben) als auch modellabhängiger (unten) Auswertungen von Blutdruckabweichungen im Rahmen der circadianen Rhythmik. Oben: Die Konfidenzgrenzen (Normbereich) entstammen einem Kollektiv. Links ist gestrichelt der Tagesgang des BD einer Person eingezeichnet, deren Werte im Normbereich bleiben, rechts der einer Person mit CHAT. Unten: Abstrakte Darstellung mit der Cosinor-Methode (s. a. Abb. 4), mit einer annehmbaren Amplitude, links, und einer überschüssigen, rechts.

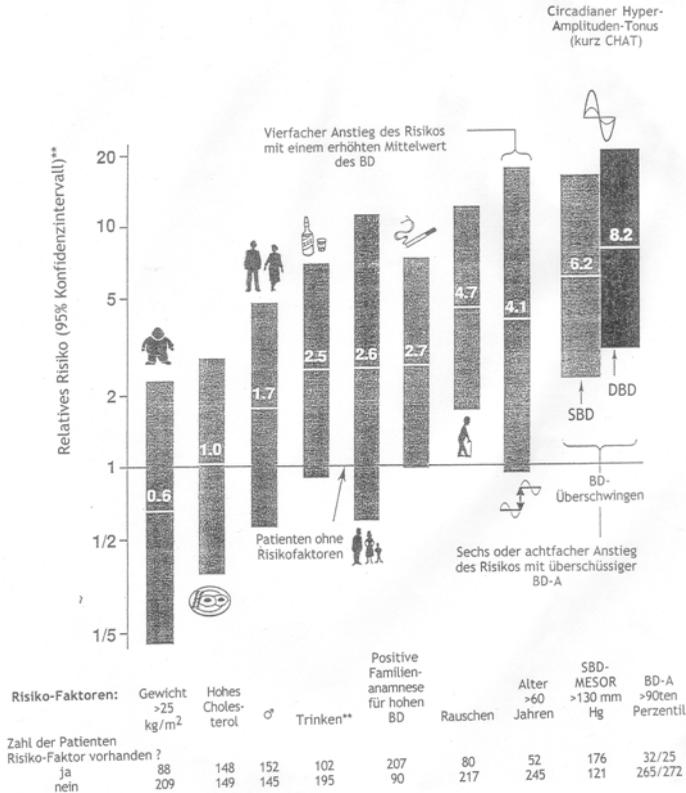
Eine überschwellige circadiane Blutdruck-Amplitude (CHAT)* erhöht Krankheitsrisiken



*Über den 90ten Perzentil der circadianen Amplituden eines anderen untersuchten Kollektivs von klinisch gesunden Probanden.
 **Ergebnisse einer Studie an 297 für 6 Jahre alle 6 Monate untersuchten Patienten.
 ***Relatives Risiko (RR) ist das Risiko von Patienten mit CHAT, bezogen auf das Risiko von Patienten mit einer annehmbaren circadianen Blutdruckamplitude.

Abb. 6:
 Ein mit Einzelmessungen oder mit 24-Stunden-Überwachungen nicht verlässlich erfassbares Blutdrucküberschwingen (Circadianer Hyperamplituden-Tonus, kurz CHAT), wird hier mit 48-Stunden-Messungen pro Patient an einem Kollektiv von 297 Patienten als Gruppen-Phänomen belegt. Für Individuen wird eine 7-Tagesüberwachung rund um die Uhr quasi-ambulant als erstes Vorgehen, jeweils bevor ein Arzt gesehen wird, vorgeschlagen (38), wie dies schon wiederholt gefordert wurde (37, 39).

Im Vergleich mit den anderen hier untersuchten Faktoren *erhöht* eine überschwellige circadiane Blutdruck (BD)-Amplitude (A) das Risiko eines ischämischen Schlaganfalles am *meisten*



* Kg/m² ist positiv mit dem BD-MESOR korreliert
 ** Alkohol-Verbrauch erhöht BD-A
 *** Relatives Risiko (RR) ist ein Risiko (ausgerechnet als Verhältnis der Inzidenzen) für Patienten mit einem Risikofaktor (z. B: Rauchen oder überschwellige BD-A) (im Zähler) zu dem Risiko von Patienten ohne Risikofaktor (im Nenner) (deren RR=1)

Abb.7: Unabhängige Risiken, die an und für sich sehr hoch sind, kumulieren zu einem der größten Risikosyndrome, die ohne ein chronobiologisches Vorgehen im vernachlässigten Normbereich einer Alltagsphysiologie verborgen bleiben.

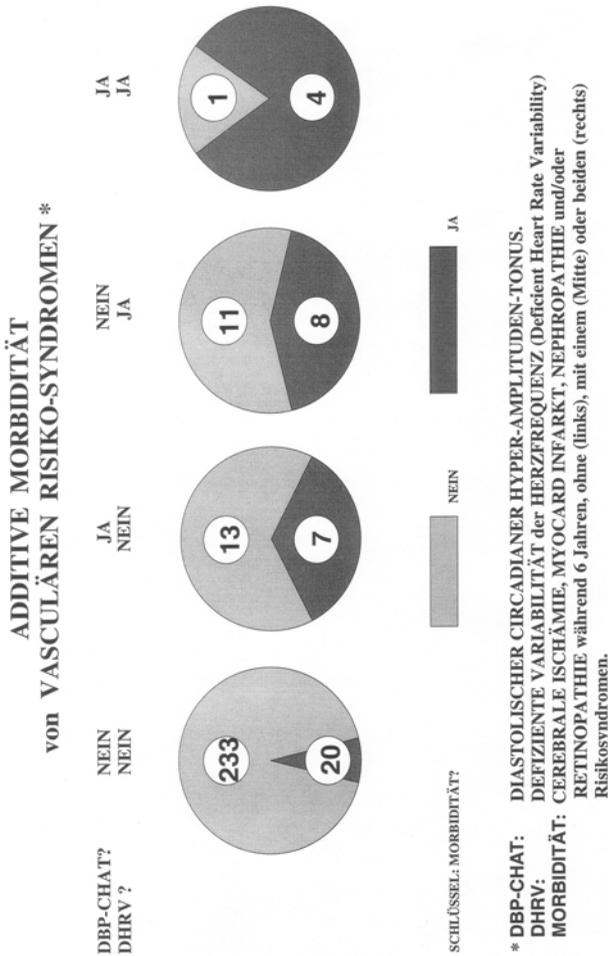


Abb. 8: Vaskuläre Morbidität von zwei Risiken: diastolischer CHAT (Mitte, links) und verminderte circadiane Variabilität der Herzfrequenz (Deficient Heart Rate Variability, DHRV) (Mitte, rechts). Vergleich von Personen ohne diese Risiken (links), mit nur einem Risiko (Mitte) bzw. mit beiden Risiken (rechts). Die Zahlen im schwarzen Bereich in den Kreisdiagrammen bezeichnen die Personenzahl mit Morbidität: Zerebrale Ischämie, Myokardinfarkt, Nephropathie und/oder Retinopathie. Beobachtungszeitraum: sechs Jahre, Untersuchungen alle sechs Monate. Die Zahlen im weißen Bereich sind die Kontrollen ohne die genannten Risiken. Es ist ersichtlich, dass in der Gegenwart solcher Risiken die Morbidität, etwa von einem Schlaganfall von unter 8% (links) erheblich (Mitte) zu 80% (rechts) ansteigt.

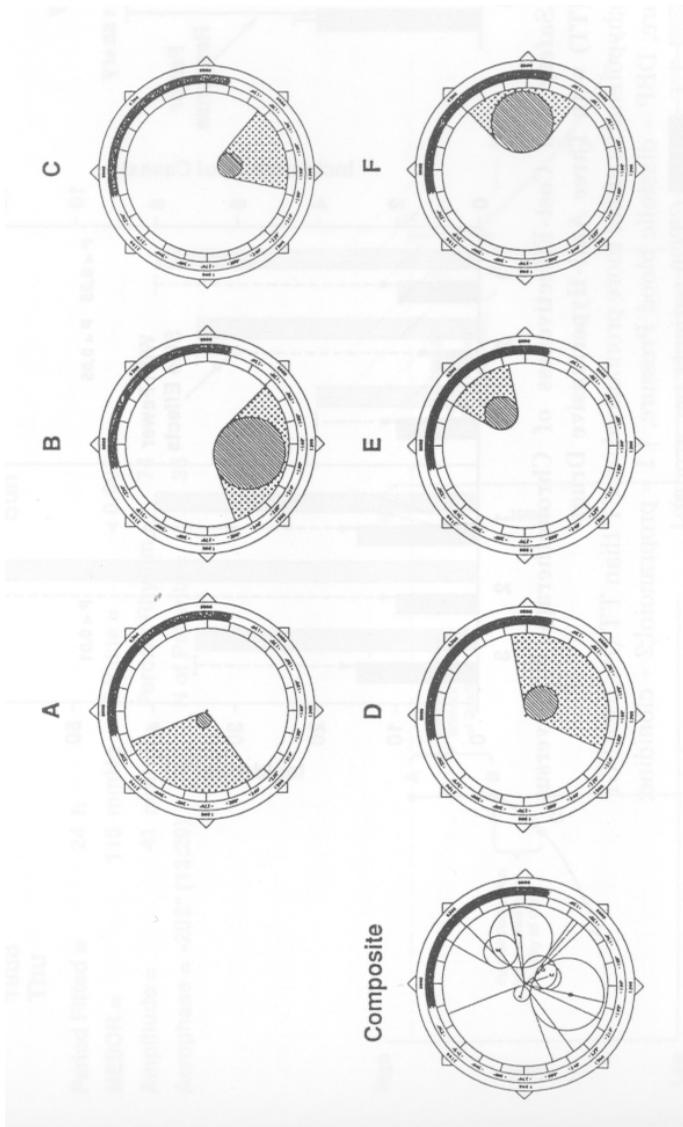


Abb. 9:
 Im Ausmaß und in der zeitlichen Lage bei 6 MESOR-Hypertonikern unterschiedliche circadiane Rhythmen im alle drei Stunden erfassten systolischen hyperbarischen Index. Die schattierte In-

tervallschätzung ist durch Tangenten zur Fehlerellipse am Rand gegeben. Diese Acrophase ist ein Maß der zeitlichen Lage des zu behandelnden Überschusses. Für Diagnose und Behandlung sind Phase und Amplitude wie auch MESOR und die durch harmonische Schwingungen erfasste Wellenform separat zu bestimmen und zu berücksichtigen. Bei der Diagnose kann es, modellabhängig, mit oder ohne einer MESOR-Änderung, eine Phasenverschiebung, Amplituden- oder Wellenform-Änderung oder eine Kombination von diesen Endpunkten geben. Zusätzlich werden auch modellunabhängig an Hand gestapelter Daten, die Dauer, die Uhrzeit und das Ausmaß eines Überschusses bestimmt. Diese modellunabhängigen und besonders die modellabhängigen (auf Geschlecht und Alter bezogenen Normen fußenden) Kennzeichen werden von einer Einteilung auf Dipper, Extreme-Dipper, Non-Dipper und Reverse-Dipper nicht unterschieden, Abb. 10, weil diese Einteilung die verschiedenen Kennzeichen und deren Beziehungen verwischt statt diese zu erfassen. Bei der Therapie ist es besonders wichtig, chronobiologisch individualisiert also zeitlich auf die Acrophase bezogen, zu behandeln, weil der Überschuss bei verschiedenen Leuten verschieden liegt. Vor allem soll man keine gerade Linie als zeitlich nicht qualifizierte obere Grenze als das erste Kriterium für die Therapie annehmen.

Um diese Abbildung anzufertigen, wurde der Überschuss auf eine zeitlich qualifizierte 95% obere Prädiktionsgrenze bezogen und in mm Hg x Stunde ausgedrückt. Der hyperbarisch genannte Überschuss ist die Fläche zwischen der Blutdruckkurve des Patienten, wenn sie die zeitlich qualifizierte obere Grenze überschreitet, und dieser oberen Grenze des Annehmbaren. Zu diesen 3-stündigen hyperbarischen Werten wird eine 24-stündige Cosinus-Kurve angepasst. Bei jedem der 6 Patienten ist die Annahme einer circadianen Amplitude gleich Null, also die von „keinem Rhythmus“ abgelehnt.

Einstein sagte, man soll alles so einfach machen wie nur möglich, aber nicht einfacher. Dies gilt für verschiedene „Dipper-Klassifikationen“. Letztere sind im Vergleich mit dem Cosinorverfahren rechnerisch einfacher aber berücksichtigen die Phasenlage nicht. Somit können Dipper-Klassifikationen bei der Risikenaufdeckung versagen, wenn ein Sphygmochron mit dem Cosinor als die weitgehendste Vereinfachung noch dient, Abb. 10 (17). Die Dipper-Klassifikationen sind somit mit der Einstein'schen Übervereinfachung zu vergleichen.

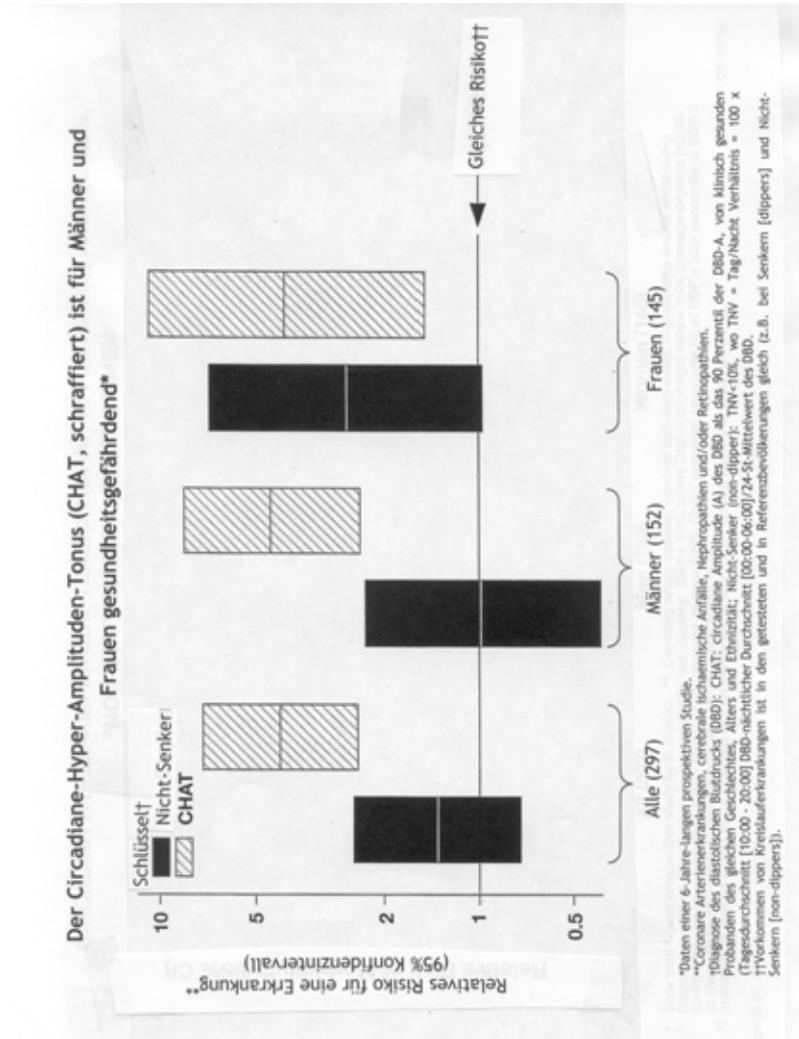


Abb. 10:
 In einer Studie an 297 Patienten wurde die Gefährdung von Kreislaufkrankheitsrisiken bei entgegengesetzten Diagnosen verglichen. CHAT, aber nicht das Fehlen einer nächtlichen Senkung des Blutdrucks (non-dipping), war mit einer konsequenten Risikoerhöhung bei Männern wie auch Frauen verbunden.

Anmerkungen

- 1 Das Chronom einer Variablen besteht aus numerischen inferenz-statistischen, wenn möglich mit ihren Unsicherheiten geschätzten Kennzeichen von Rhythmen verschiedener Frequenzen, vom deterministischen oder sonstigen Chaos, von Tendenzen und von einer etwa übrigbleibenden Variabilität, die entsprechend der Dichte und Länge einer Zeitreihe und vorangehender Informationen fassbar sind. Hier handelt es sich vor allem um das circadiane rhythmische Überschwingen des Blutdrucks, also um einen circadianen Hyper-AmplitudenTonus, kurz CHAT. Andere Elemente von Chronomen bleiben wegen einer unzulänglichen Dichte und Länge vieler analysierter Zeitreihen (von zumeist bis zu 7-tägigen, im Durchschnitt im 30-Minuten Intervall gesammelten Daten) unberücksichtigt. Das Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen (Δt) von 15-60 Minuten zwingt uns, Rhythmen mit Frequenzen, die höher als ein Zyklus in $2 \Delta t$ sind, zu vernachlässigen, und die mangelnde Dichte und die somit verhältnismäßig geringe Zahl erlauben es nicht, auch gewisse Maße des deterministischen Chaos zu bestimmen. Längere Überwachungen zeigen auch Tendenzen, die sich bei fortschreitender Länge der Zeitreihe oft als Rhythmen entpuppen. Alle Chronomelemente sollten, sobald entsprechende Instrumentierung verfügbar wird, auch laufend sequentiell untersucht werden. Bei einem in dieser Arbeit schon erwähnten Risikosyndrom, nämlich einer unzureichenden Variabilität (Defizienz in der Größe der Standardabweichung) der Herzfrequenz (oder in chronobiologischer Sprache im Falle einer Chronomveränderung der Variabilität der Herzfrequenz) wurde die Korrelationsdimension, also ein deterministischer Chaos-Endpunkt in der Variabilität der Herzfrequenz, weiter auf Rhythmen untersucht und eine Circadian-Rhythmik gefunden, deren Veränderung bei Kreislaufkranken diagnostisch nützlich war. Offen bleibt die Frage, ob z. B. zu wissenschaftlichen und/oder klinischen Zwecken Endpunkte von Chaos allein, von Rhythmen allein oder von Rhythmen im Chaos am effektivsten und am billigsten sind.
- 2 Geräte mit aufblasbaren Manschetten, die automatisch den Blutdruck auch stehend, nicht nur sitzend oder liegend, messen können, sind genügend leicht, um auch im Gehen ohne erhebliche Belästigung tragbar zu sein. Sie werden somit „ambulant“ genannt und sind im Vergleich zu viel schwereren, nicht leicht tragbaren Geräten ein erheblicher Fortschritt. Wenn man indessen im Augenblick eines „beeps“ (als Warnung, dass eine Messung beginnen wird) gerade geht, dann soll man stehen bleiben, ohne sich zu rühren, damit die Messung ordnungsgemäß erfolgen kann. Sonst wird die begonnene Messung wiederholt, was einen Zeitverlust darstellt und auch zu einem höheren, unangenehmen Manschettendruck bei der nächsten Messung führt. Deswegen sollten die Messungen mit dieser Apparatur eher als quasi-ambulant bezeichnet werden - bis völlig ambulante Geräte für humane Messungen auf den Markt kommen. Dies ist beim Versuchstier mit implantierten Sensoren zur Telemetrie seit Jahrzehnten möglich. Der Name „ambulant“ lässt sich aber jetzt kaum mehr ändern, genau so wie man auch über Arterien spricht, deren Bezeichnung in der geschichtlichen Perspektive daran denken lässt, dass diese bei Autopsien wohl als Luftröhren erschienen.
- 3 An der Universität Minnesota verfügt man über geschlechtsspezifische Referenzwerte für Blutdruck und Herzfrequenz, für 7 Tage jeweils rund um die Uhr für Altersgruppen von Neugeborenen bis zu Hundertjährigen, für Weiße (Kaukasier) und für Asiaten (vor allem Japaner) in Japan und China. Diese Daten werden in einem laufenden Projekt, BIOCOS (BIOsphäre und COSmos) genannt, gesammelt. Gleichzeitig werden Referenzwerte auch für ein 7-tägiges oder längeres menschliches EKG in einem an BIOCOS angeschlossenen internationalen Projekt (ursprünglich Asian Chronome Ecologic Study of Heart Rate Variability, jetzt internationales ICEHRV) fortlaufend registriert. An Hand dieser sich noch entwickelnden Datenbanken können nach Vereinbarungen mit elektronischer Post an die Adresse corne001@tc.umn.edu geschickte Daten gewöhnlich postwendend analysiert wer-

den. Auch lassen sich für eine solche Forschung in der Praxis quasi-ambulante Geräte mit sehr erheblich ermäßigten Kosten beschaffen. Voraussetzungen sind u. a. eine entsprechende Besprechung der Unterlagen und des Formats der Daten und deren Zusammenfassung, letzteres entsprechend den in den Referenzen (9 und 16) angegebenen Richtlinien.

- 4 MESOR, ursprünglich aus dem Griechischen (Mitte des Rhythmus) abgeleitet, ist auch eine Abkürzung von **M**idline-**E**stimating **S**tatic **O**f **R**hythm. MESOR-Hypertonus bzw. MESOR-Hypotonus sind beide eine inferenz-statistisch und chronobiologisch abgesicherte Erhöhung bzw. Erniedrigung des Blutdruck-MESORs, im Vergleich mit den MESORen Gleichaltriger des gleichen Geschlechts, Alters und wenn möglich gleicher Ethnizität. Der MESOR soll an Hand einer 7-Tagesüberwachung beurteilt werden; man kann für 5 Tage einen MESOR-Hypertonus haben und danach für weitere überwachte Jahre Normotoniker sein (13 cf 16).
- 5 Die Acrophase ist die mit der Cosinor-Methode erhaltene Phasenlage, die mittels der Anpassung einer einzigen Cosinusfunktion als Punktschätzung und gegebenenfalls auch als Intervallschätzung bestimmt wird. Bei circadianen Rhythmen, die mit der Anpassung eines 24-Stunden-Cosinus quantifiziert werden, ist Mitternacht die Phasenreferenz, aber die Acrophasen anderer Funktionen können auch als Nullphase gelten und müssen dann so angegeben werden. Wenn das angepasste Modell aus zwei oder mehr Komponenten besteht, dann sprechen wir von einer Orthophase. Ob eine Acrophase oder Orthophase der Fall ist, es muss jeweils ein Versuch gemacht werden, eine Punktschätzung mit einer Intervallschätzung zu ergänzen. Diese sieht man schattiert in der Abb.9, wobei ein 95%-Vertrauensintervall am Rand der polaren Darstellung durch Tangenten zu der 95%-Fehlerellipse bestimmt ist.

Literatur

1. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2439.
3. Pickering T. Hypertension [Core Curriculum Series]. *Cardiovascular Reviews and Reports*, March 1999: 180-189.
4. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175-180. Comment in *Lancet* 2000; 355: 159.
5. Alderman M.H. Measures and meaning of blood pressure. *Lancet* 2000; 355: 159. Comment on *Lancet* 2000; 355: 175-180.
6. Zadek I. Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittels des Bauschen Apparates. *Z klin Med* 1881; 2: 509-551.
7. Halberg F, Cornélissen G, Halberg E, Halberg J, Delmore P, Shinoda M, Bakken E. Chronobiology of human blood pressure. *Medtronic Continuing Medical Education Seminars*, 1988, 4th ed, 242 pp. Available while supplies last from Patrick Delmore, Head, Communications, Medtronic Inc, Shoreview, Minnesota, USA (patrick.allen.delmore @medtronic.com).
8. Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin: Biologische Rhythmen / Medizinische Konsequenzen. Stuttgart: Hippokrates, 1998, 141 pp.

9. Halberg F, Cornélissen G, Carandente F. Chronobiology leads toward preventive health care for all: cost reduction with quality improvement. *Chronobiologia* 1991; 18: 187-193.
10. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Watanabe Y, Mitsutake G, Katinas G, Schwartzkopff O. Mapping biological and physical environmental time structures, chronomes, serves biomedicine, ecology and physics. Appendix 3, Season's Appreciations 2000: Chronomics complement, among many other fields, genomics and proteomics. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22: 58-73.
11. Stinson SM, Cornélissen G, Scarpelli PT, Halberg F. Self-measurement and ambulatory monitoring of blood pressure: a subject's chronobiologic perspective. *Biomedicine and Pharmacology*, in press.
12. Soghikian K, Casper SM, Fireman BH, Hunkeler EM, Hurley LB, Tekawa IS, Vogt IM. Home blood pressure monitoring. Effect on use of medical services and medical care costs. *Medical Care* 1992; 30: 855-865.
13. Halberg F, Cornélissen 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. Accessible on the Internet site of the Chronobiology Laboratories, <http://revilla.mac.cie.uva.es/chrono>
14. Haen E, Halberg F. Chronopharmakologie und Chronotherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 1985; 82: 3837-3848.
15. Müller-Bohn T, Cornélissen G, Halhuber M, Schwartzkopff O, Halberg F. CHAT und Schlagfall. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2002; 142: 366-370 (January 24).
16. Cornélissen G, Halberg F. Impeachment of casual blood pressure measurements and the fixed limits for their interpretation and chronobiologic recommendations. In: Portaluppi F, Smolensky MH, editors. *Time-dependent Structure and Control of Arterial Blood Pressure*. *Ann NY Acad Sci* 1996; 783: 24-46.
17. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F. Predictive value of blood pressure dipping and swinging with regard to vascular disease risk. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 20-31.
18. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, Oehlert G. Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischemic stroke and nephropathy. *J Med Eng Technol* 1997; 21: 23-30.
19. Halberg F, Cornélissen G, Halberg J, Fink H, Chen C-H, Otsuka K, Watanabe Y, Kumagai Y, Syutkina E.V, Kawasaki T, Uezono K, Zhao Z.Y, Schwartzkopff O. Circadian Hyper-Amplitude-Tension, CHAT: a disease risk syndrome of anti-aging medicine. *J Anti-Aging Med* 1998; 1: 239-259. (Spontane Bemerkung des Schriftführers, Fossil M, s. 239: Über den Blutdruck als einer einzelnen Ziffer zu sprechen, kann mit der Kenntnis der Durchschnittshöhe einer Gebirgskette verglichen werden: eine interessante Sache, aber vollständig sinnlos, wenn ein Pilot versucht, lebend durch einen Gebirgspass zu kommen. Sehr realistisch müssen wir

nicht nur das Durchschnittsmaß sondern auch die Spitzen der Beanspruchung, die ein alterndes Gefäßsystem überwinden muss, in Betracht ziehen. Alternde Gefäße sind in einem bestimmten Maß das Endresultat einer solchen Beanspruchung. Halberg et al. sind der Meinung, dass viele Patienten anscheinend normotensiv sein können, aber wegen einer circadianen Spitze in ihrem Blutdruck ebenso wie jeder andere hypertensive Patient das Risiko einer Kreislaufkatastrophe haben. Sie empfehlen den Ärzten, nicht „blind zu fliegen“, sondern anzufangen, auch Spitzenwerte des Blutdrucks genauer zu messen, um Kreislaufkatastrophen zu vermeiden.)

20. Shinagawa M, Kubo Y, Otsuka K, Ohkawa S, Cornélissen G, Halberg F. Impact of circadian amplitude and chronotherapy: relevance to prevention and treatment of stroke. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2001; 55 (Suppl 1): 125-132.
21. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1069-1080.
22. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Pessina AC, on behalf of the HARVEST Study Investigators. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. *J Hypertens* 1999; 17: 465-473.
23. Cavallini M, Halberg F, Sutherland DER, Cornélissen G, Heil J, Najarian JS. Optimization by timing of oral cyclosporine to prevent acute kidney allograft rejection in dogs. *Transplantation* 1986; 41: 654-657.
24. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F. Circadian rhythmic fractal scaling of heart rate variability in health and coronary artery disease. *Clinical Cardiology* 1997; 20: 631-638.
25. Otsuka K, Nishikawa Y, Kubo Y, Cornélissen G, Halberg F. Chronomes (rhythms, chaos, and age trends) of human heart rate variability in both genders. *Computers in Cardiology* 1997; 24: 49-52.
26. Baevsky RM, Petrov VM, Cornélissen G, Halberg F, Orth-Gomér K, Åkerstedt T, Otsuka K, Breus T, Siegelova J, Dusek J, Fiser B. Meta-analyzed heart rate variability, exposure to geomagnetic storms, and the risk of ischemic heart disease. MEFA International Fair of Medical Technology and Pharmacy, Brno, Czech Republic, November 6-9, 1996.
27. Cornélissen G, Bakken E, Delmore P, Orth-Gomér K, Åkerstedt T, Carandente O, Carandente F, Halberg F. From various kinds of heart rate variability to chronocardiology. *Am J Cardiol* 1990; 66: 863-868.
28. Little JW, Halberg F. A new horizon in the prevention, diagnosis, and treatment of hypertension: What role should dentistry play? *General Dentistry* 1991; 39: 172-180.
29. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Katinas GS, Schwartzkopff O, Halpin C, Mikulecky M, Revilla M, Siegelova J, Homolka P, Dusek J, Fiser B, Singh RB. Chronomics* (*the study of time structures, chronomes) detects altered vascular variabilities constituting risks greater than hypertension: with an illustrative case

- report. In: Mitro P, Pella D, Rybar R, Valocik G, editors. Proceedings, 2nd Congress on Cardiovascular Diseases, Kosice, Slovakia, 25-27 April 2002. Bologna: Monduzzi Editore, 2002: 223-258.
30. Borer KT, Cornélissen G, Brook R, Fay W, Rajagopalan S, Halberg F. Circadian hyper-amplitude-tension (CHAT) in a physically fit MESOR-normotensive Afro-American woman. *Am J Hypertens*, in press.
 31. Brown GE. Daily and monthly rhythm in the blood pressure of a man with hypertension: a three-year study. *Ann Int Med* 1930; 3: 177-189.
 32. Johansson Björn, Norrving B, Lindgren A. Increased stroke incidence in Lund-Orup, Sweden, between 1983 to 1985 and 1993 to 1995. *Stroke* 2000; 31: 481-486.
 33. Kovac M, Mikulecky M. Chronocosmobiology of cerebral stroke in southwest Slovakia. Abstract read by title at 7th Annual Meeting, Japanese Society for Chronobiology, Tokyo, 9-10 Nov 2000. Text available on request from Dr. Miroslav Mikulecky, Head emeritus, 1st Medical Clinic, Faculty Hospital, Comenius University, Mickiewiczova 13, 81369 Bratislava, Slovakia, mikulecky@upkm.sk.
 34. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Watanabe Y, Delyukov A, Gorgo Y, Zhao Z.Y, Weydahl A, Sothern R.B, Siegelova J, Fiser B, Dusek J, Syutkina E.V, Peretto F, Tarquini R, Singh R.B, Rhees B, Lofstrom D, Lofstrom P, Sonkowsky R, Johnson P.W.C, Schwartzkopff O, International BIOCOS Study Group. Cross-spectrally coherent ~10.5- and 21-year biological and physical cycles, magnetic storms and myocardial infarctions. Invited presentation, NATO Advanced Study Institute on Space Storms and Space Weather Hazards, Crete, Greece, June 19-29, 2000. *Neuroendocrinol. Lett.* 21: 233-258, 2000.
 35. Camarata P.J, Heros R.C, Latchaw R.E. „Brain attack“: the rationale for treating stroke as a medical emergency. *Neurosurgery* 34: 144-158, 1994.
 36. Halberg F, Bakken E, Cornélissen G, Halberg J, Halberg E, Wu J, Sánchez de la Peña S, Delmore P, Tarquini B. Chronobiologic blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron. In: *Blood Pressure Measurements*, Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds, Steinkopff Verlag, Darmstadt, FRG, 1990, pp. 297-326.
 37. Janeway T.C. The clinical study of blood pressure. D. Appleton & Co., New York, 1904, 300 pp. „... eine Registrierung des Druckes in häufigen Abständen für eine [augenscheinlich der Untersuchung vorangehende] Zeit ist zur Bestimmung des normalen Durchschnitts und des Ausmaßes periodischer Schwankungen unerlässlich. Wenn dies getan wird, kann man Veränderungen beschränkten Ausmaßes demonstrieren welche, ohne diesem Referenz-Standard zum Vergleich, sonst als binnen normalen Grenzen [vernachlässigt] wären.“
 38. Schaffer E, Cornélissen 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.

39. Bartter FC. Periodicity and medicine. In: Scheving LE, Halberg F, Pauly JE, editors. *Chronobiology*. Tokyo: Igaku Shoin Ltd, 1974: 6-13. (Dr. med. Bartter, der damalige Chef der Hypertonus-Endokrinologie-Abteilung des U.S. NIH, schrieb im Jahre 1975 [cf. auch 13 also 1985] in Bezug auf einen seiner Patienten, der auf seiner Abteilung für einige Wochen aufgenommen wurde, nachdem er von einem Arzt, den er morgens besuchte, als normotensiv und von einem anderen Arzt, den er spät nachmittags besuchte, als hypertensiv diagnostiziert worden war: „Nach konventionellen Kriterien ist dieser Patient an jedem Morgen normotensiv. Aber sein um 6 Uhr nachmittags gemessener Blutdruck bringt einen besonders überzeugenden Beweis, dass dieser Patient hypertensiv ist. Meine dringende Bitte ist heute festzustellen, dass Informationen, die in solchen Kurven enthalten sind, eine routinemäßig minimale Menge von Informationen darstellen, um den Blutdruck eines Patienten zu beschreiben. Die Analyse und die Auswertung dieser Information mit der Cosinor-Methode sollte ein gewohnheitsmäßiger Gebrauch werden. Es ist wesentlich, dass ausreichende Informationen gesammelt werden, um eine objektive Charakterisierung eines periodischen Phänomens zu erhalten, das heißt, eine Schätzung des M [MESOR], ... eine Schätzung von A [Amplitude] selbst und schließlich eine Schätzung der Acrophase. Auf diese Art kann der Patient mit sich selber zu einer anderen Zeit, in anderen Untersuchungen oder nach anderen Behandlungen und auch mit Gesunden oder mit anderen Patienten verglichen werden.“
40. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi T, Uchida K. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 17: 1501-1506.

Danksagung

Die Autoren sind Prof. Karl-Heinz und Hannelore Bernhardt, Vorstand der Klasse Naturwissenschaften der Leibniz-Sozietät, Berlin, für Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Änderungen sehr verbunden.