

# Bakkalaureatsarbeit

## **Autorin**

Tamara Fleischhacker, OS 0710781

## **Thema**

Melatonin, Hormonelle Regulation

## **Bildungseinrichtung**

Medizinische Universität Graz  
Gesundheits- und Pflegewissenschaft

## **Betreuerin**

Begutachterin: ao. Univ. Prof. Dr. Anna Gries

Institut für Physiologie, Harrachgasse 21/V, 8010 Graz

Medizinische Universität Graz

## **Lehrveranstaltung**

Physiologie

## **Einreichung**

Juli 2010

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiter erkläre ich, dass ich die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am: 29.06.2010

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Johannes Kreislmayr', with a long horizontal flourish extending to the right.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Endokrines System.....	3
3	Die Zirbeldrüse .....	7
3.1	Die Steuerung der Zirbeldrüse.....	8
3.2	Funktion der Zirbeldrüse .....	9
4	Melatonin .....	11
4.1	Aufbau und Bildung .....	11
4.2	Wirkungsweisen von Melatonin.....	15
5	Zirkadiane Rhythmik .....	20
5.1	Beeinflussung zahlreicher natürlicher Vorgänge .....	20
5.2	Die Steuerung der zirkadianen Rhythmik: .....	23
5.3	Störungen der zirkadianen Rhythmik .....	27
6	Schlaf –Wach- Rhythmus .....	29
7	Jetlag .....	31
7.1	Resynchronisation .....	35
7.2	Mittel zur Linderung von Jetlag .....	37
7.3	Dosierung und Nebenwirkungen .....	39
8	Schlussfolgerung.....	41
	Literaturverzeichnis.....	43
	Abbildungsverzeichnis .....	46

# 1 Einleitung

Hormone machen uns zu Mann und Frau. Sie steuern zahlreiche Regulationsprozesse im Körper. Das Spektrum der Hormone ist sehr umfangreich und es werden weiterhin neue Hormone entdeckt, die für verschiedene Vorgänge im Körper relevant sind. Auch über Funktionen, die bestimmte Hormone haben, werden weitere Erkenntnisse gewonnen. In dieser Arbeit wird das Augenmerk auf ein besonderes Hormon gelenkt, dessen Bedeutung für den Menschen sehr bemerkenswert ist: Melatonin

1958 wurde dieses besondere Molekül erstmals von Lerner aus einem Ausschnitt der Zirbeldrüse isoliert. In den vergangenen Jahrzehnten hat dann zunehmendes Interesse dazu geführt, dass diese Erkenntnisse kontinuierlich weiterentwickelt wurden. Die Forschung im Hinblick auf die Funktionen von Melatonin und den Stellenwert für die zirkadiane Rhythmik gewann dann zunehmende Aufmerksamkeit.

Folgende Aspekte haben sich besonders etabliert:

- Die Präsenz von Melatonin in der Zirbeldrüse aller Landwirbeltiere
- Die Synthese und Sekretion der Zirbeldrüse. Diese erfolgt in einem Rhythmus und ist mit den Tagesperioden und saisonalen Perioden eng verbunden. Die Synthese und Freisetzung wird bei Dunkelheit stimuliert und bei Licht gehemmt. In der Pubertät wird der Maximallevel erreicht und im Alter senkt sich der Melatoninspiegel auf ein Minimum.
- Die Synthese und der Abbau des Hormons in anderen Geweben bei allen Landwirbeltieren (Retina, Haut, Darm, Leukozytengewebe)
- Die allgegenwärtige Präsenz bei Wirbellosen, Pflanzen, Pilzen, Protozoen und Bakterien

Man weiß heute, dass zahlreiche Aktivitäten mit Melatonin verbunden sind. *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen haben hier einen großen Beitrag geleistet, um zu diesen Ergebnissen zu kommen.

- Melatonin stellt einen Schrittmacher des zirkadianen Rhythmus und des saisonalen Rhythmus dar.
- Es moduliert das Immunsystem
- Es hat onkostatistische Aktivität (den Wachstum von Tumorzellen hemmend)
- Es hat starke antioxidative Wirkung durch verschiedene Mechanismen
- Es hemmt die Apoptose (sog. programmierter Zelltod)

Die Rolle, die Melatonin für den zirkadianen Rhythmus spielt, soll vorrangige Aufmerksamkeit bekommen. Immer mehr Forscher warnen ja vor der Missachtung unserer

„inneren Uhr“. Der Chronobiologie, der Lehre von den zeitlichen Funktionen, der biologischen Zeitorganisation eines Organismus (innere Uhr), sollte zunehmende Beachtung zukommen. Sie untersucht und beschreibt die Regulation biologischer Rhythmen verschiedener Frequenzen in der Gesamtheit der im Körper vorkommenden Rhythmen und Prozesse. Nicht nur der Schlaf- Wachrhythmus ist in der Hinsicht zu nennen, sondern die Regulation und Sekretion von Hormonen, die Nahrungsaufnahme oder das Auftreten von Krankheitssymptomen usw. sind Elemente, die in der Chronobiologie behandelt werden. Im Zusammenhang damit ist der zirkadiane Rhythmus sehr wichtig, denn alles Leben unterliegt einem Zyklus aus Ruhe und Aktivität. Bis hin zu den kleinsten Lebewesen hat jede Körperfunktion, Leistung, Stimmung und auch Müdigkeit Hochphasen oder Tiefs.

Es ist leider so, dass der für die Natur so wichtige Zyklus ins Wanken gerät. Nicht immer ist es mit der hektischen Alltagswelt zu vereinbaren, Ruhephasen dann einzuhalten, wenn sie der Chronobiologie – und dem “natürlichen“ Rhythmus- nach am sinnvollsten wären. Dadurch aber passieren oft Unfälle, wo Übermüdung die Ursache ist. Schichtarbeit ist ein Beispiel, wo der Körper besonders aus dem Rhythmus kommt. Ähnliche Symptome wie bei der Schichtarbeit treten auch beim Jetlag auf. Hier zeigt sich besonders gut, dass Körpervorgänge einem Rhythmus folgen und was passiert, wenn dieser Rhythmus ignoriert oder sogar „übergangen“ wird -wenn man mehrere Zeitzonen in kurzer Zeit überfliegen möchte.

Folgende Forschungsfragen sind folglich dieser Aspekte in dieser Arbeit zu beantworten:

- Welche Rolle spielt Melatonin im Bezug auf den zirkadianen Rhythmus?
- Ist Melatonin im Hinblick auf Jetlag ein geeignetes Mittel?

## 2 Endokrines System

Das Endokrine System, welches auch Hormonsystem genannt wird, ist ein Netzwerk von Drüsen, die im ganzen Körper verteilt sind. Die Drüsen des Systems produzieren Hormone, die durch das Blut im Kreislauf an entferntere Orte des Körpers befördert werden.

„Hormone dienen der chemischen Nachrichtenübermittlung im Organismus und sorgen für den richtigen Ablauf der biologischen Prozesse in den Zellen und Organen des Körpers“ (VAN DE BERG et al., 2005, S.159). Hormone, Entzündungsmediatoren und Neurotransmitter dienen alle dem chemischen Informationsaustausch zwischen den Zellen, daher wäre eine allgemeinere Bezeichnung wie „Botenstoffe“ für Hormone treffender. Sie lassen sich daher wie folgt definieren: „Hormone sind chemische Botenstoffe unterschiedlicher Stoffgruppen (z.B. Proteine, Peptide, Steroide), die meist in sehr geringen Mengen auf Stoffwechselfvorgänge ihrer Zielzellen wirken. Sie können relativ einfache, jedoch auch kompliziert gebaute Moleküle sein“ (FALLER et al., 2004, S.341). Hormone kennzeichnen sich durch die Produktion in einer endokrinen Zelle und durch die jeweilige Wirkung, weniger durch ihre chemische Zusammensetzung. Da das endokrine System sehr komplex ist, gibt es noch keine absolute Klärung im Hinblick auf die Wirkungsweise von allen Hormonen (vgl. VAN DE BERG et al., 2005, S.160). Ein Überblick über Drüsen und Gewebe, die Hormone produzieren und ihre Funktionen soll in der nachstehenden Gliederung geschaffen werden.

Gewebe	Hormone	Gewebe	Hormone
Hypothalamus	Oxytocin ADH (antidiuretisches Hormon) Releasing Hormone Inhibiting Hormone	Langerhans-Inseln des Pankreas	Insulin
Hypophysenvorderlappen	ACTH FSH LH Prolaktin Somatotropin TSH	Ovarien	Östrogene Progesteron
Epiphyse	Melatonin	Testes	Testosteron
Schilddrüse	Kalzitonin Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3)	ZNS, enterochromaffine Darmschleimhautzellen, Milz, Lunge	Serotonin
Nebenschilddrüse	Parathormon	Niere	Renin Erythropoetin
Nebennierenmark	Adrenalin und Noradrenalin		
Nebennierenrinde	Aldosteron Cortison		

Abbildung 1: Hormonproduzierende Drüsen

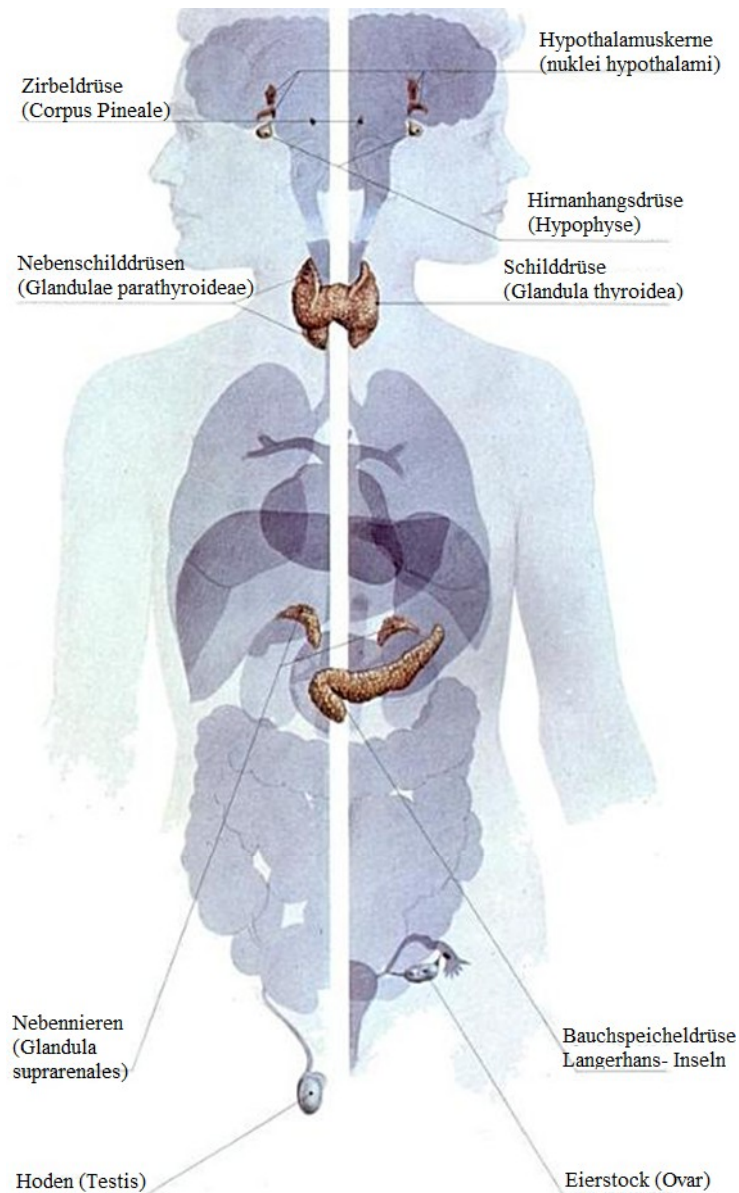


Abbildung 2: Endokrine Drüsen

Im Zentralnervensystem werden die meisten physiologischen Vorgänge, wozu auch der hormonelle Regelkreis zählt, gesteuert. Einige Regelvorgänge kommen jedoch ohne zentrale Steuerung aus. Die Hautdurchblutung beispielsweise, die im Dienste der Temperaturregelung steht wird zentral gesteuert, aber die Durchblutung des Gehirns und die Koronardurchblutung werden lokal-metabolisch kontrolliert. Besonders der Hypothalamus spielt im Gehirn eine bedeutende Rolle. Zahlreiche Informationen über das innere Milieu des Körpers und die Außenwelt kommen hier zusammen. Das Limbische System ist ganz in der Nähe. Es steuert Gefühle und ihre Auswirkungen. Eine Verbindung mit dem vegetativen Nervensystem hat der Hypothalamus ebenfalls. In der Hormonregulation folgen die Drüsen einer Rangordnung.

Die Bildung von Hormonen erfolgt in speziellen Zellen. Sie werden sezerniert und im Blut zu ihren Zielzellen transportiert.

Die Hormone kann man nach ihrer chemischen Natur einteilen:

- Protein- und Peptidhormone
- Steroidhormone
- Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin

Eine weitere Unterteilung erfolgt aufgrund der Wasserlöslichkeit:

- Hydrophile (Protein- und Peptidhormone)
- Lipophile Hormone (Steroidhormone und Tyrosinabkömmlinge)

Die biologischen Eigenschaften der Hormone werden von der Löslichkeit mitbestimmt (vgl. SPECKMANN et al, 2008, S. 286).

Die Hormone, die von den Drüsen produziert werden, docken an den passenden Zellrezeptoren auf der Oberfläche der Zelle an. Das Hormon ist sozusagen der Schlüssel und die Rezeptoren der Zelle sind die geeigneten Schlösser. Es gibt bei den Hormonen verschiedene chemische Klassen. Grob kann man sie in fettlösliche und wasserlösliche Hormone einteilen. Die wasserlöslichen Hormone leiten sich von Aminosäuren ab oder bestehen aus langen Ketten von Aminosäuren. Sie gelangen durch die Wasserlöslichkeit nicht durch die Lipidschicht der Zellmembran. Deshalb benötigen sie Rezeptoren (Verbindungsstellen) als Andockstellen auf der Zelloberfläche. Der Rezeptor wird aktiviert, wenn sie außen angedockt sind. Die Adenylatzyklase, die sich im Zellinneren befindet, wird aktiviert. Sie spaltet dann das ATP in cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) auf, welche eine sehr aktive und reaktionsfreudige Substanz ist. Sie regt eine oder mehrere Proteinkinasen in der Zelle an. Letztendlich sorgen diese dann für die gewünschte Reaktion in der Zelle. Das Hormon also muss nicht selbst in die Zelle eindringen. Die Reaktionskette soll steuerbar und dosierbar sein und darum wird das cAMP schnell wieder abgebaut. Die Bezeichnung dieser Hormone ist auch „first messenger“. Das cAMP oder Stoffe, die seine Funktion übernehmen, werden „second messenger“ genannt. Der Unterschied zu den fettlöslichen Hormonen ist, dass diese ungehindert über die lipophile Schicht der Zellmembran in die Zelle eindringen können (vgl. VAN DEN BURG, 2005, S.161). Die lipophilen Hormone benötigen für den Transport im Blut Transportproteine. Diese verlängern die Halbwertszeit eines Hormons (die Zeit in der die Hälfte des Hormons aus dem Plasma entfernt ist).

Auf verschiedenen Wegen können die Zielzellen des Hormons erreicht werden. Die Signalübertragung der Hormone kann

- endokrin: durch Transport über die Blutbahn
- parakrin: durch Diffusion
- autokrin: die hormonproduzierende Zelle ist selbst Zielzelle des von ihr synthetisierten Hormons

erfolgen.

In komplexen Regelkreisen erfolgt die Synthese und Sekretion von Hormonen. Einige Hormone werden in Form von endokrinen Achsen reguliert, welche hierarchisch angeordnete Regelkreise sind. Sie beruhen überwiegend auf dem Prinzip der negativen Rückkoppelung. Membranrezeptoren wirken über G- Proteingekoppelte Second- Messenger Systeme oder enzymgekoppelte Rezeptorsysteme (vgl. SPECKMANN et al, 2008, S. 286).

### 3 Die Zirbeldrüse

Das meiste Wissen über die Zirbeldrüse und das Hormon, das sie produziert, beruht auf Tierversuchen (vgl. RICHTER, 2007, S. 368).

Die Zirbeldrüse ist Teil des Hormonsystems. Die Steuerung und die Funktion dieser Hormondrüse werden noch näher erläutert.

Die Zirbeldrüse (Epiphyse), Corpus Pineale oder Glandula pinealis hat ihren Namen aufgrund ihrer zapfenförmigen Gestalt. Corpus pineale - aus dem lateinischen, bedeutet soviel wie pinienzapfenförmiger Körper.

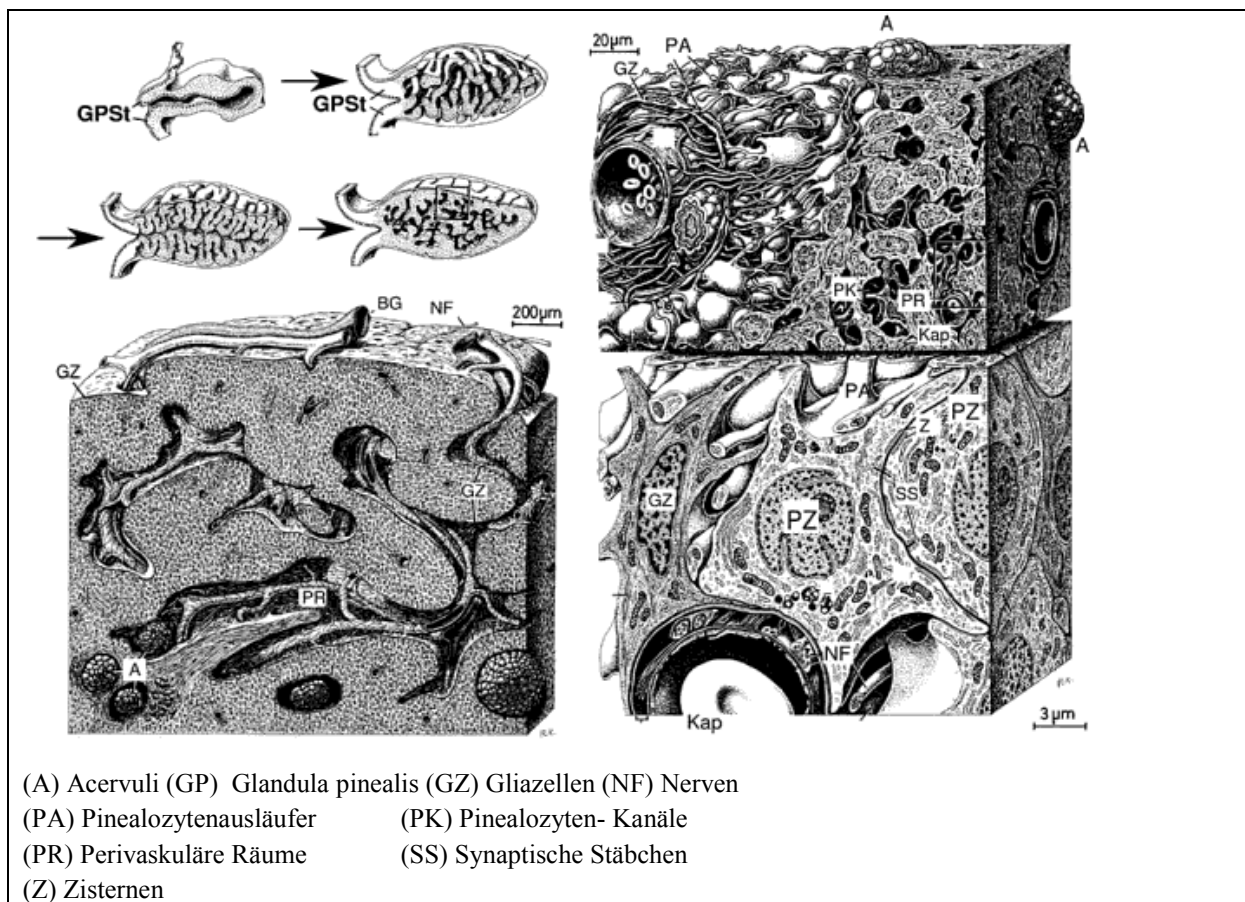


Abbildung 3: Die Zirbeldrüse: Ausstülpung des Zwischenhirns (Diencephalon).

Die Gänge der Zirbeldrüse entstehen durch Verzweigung und unregelmäßige Verknüpfung, durch Auffaltung und Septenbildung.

Sie ist ein kleines endokrines Organ von einer Länge von 0.5 cm und sitzt im Gehirn auf dem Grund des dritten Hirnventrikels. Sie ist sehr stark durchblutet und ihre Funktion ist noch nicht vollkommen geklärt. Der Pinealozyt ist die Zelle der Zirbeldrüse und ist der Ort, in dem das Melatonin - das Hormon der Drüse- gebildet und wo es ins Blut abgegeben wird (vgl. AHONEN et al., 2003, S.39).

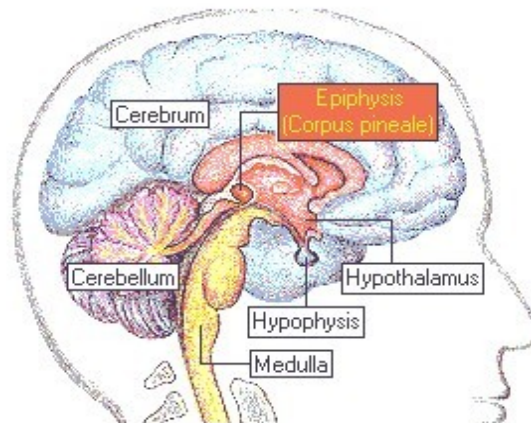


Abbildung 4 :Die Lage der Zirbeldrüse im Gehirn

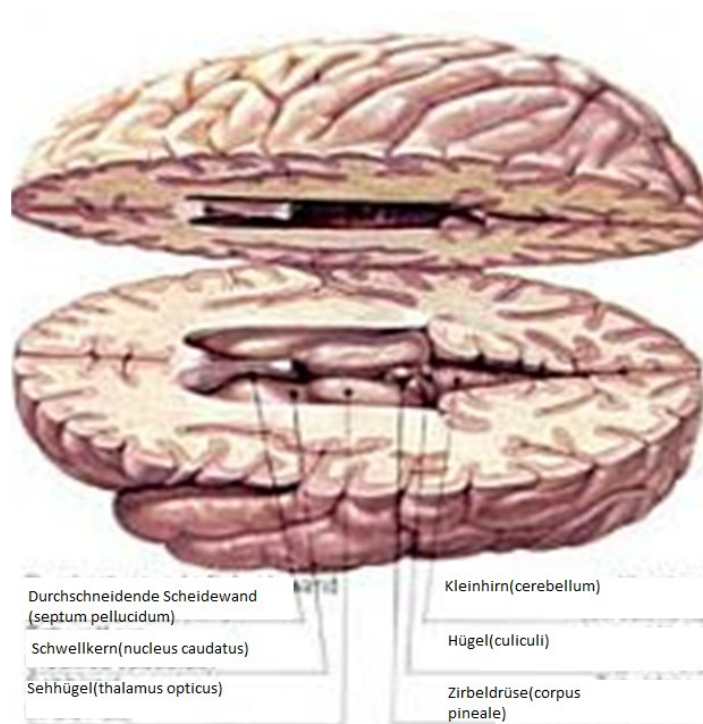


Abbildung 5: Querschnitt durchs Gehirn

### 3.1 Die Steuerung der Zirbeldrüse

Die Steuerung der Zirbeldrüse ist relativ komplex und entsteht durch ein Zusammenspiel von mehreren Vorgängen. Licht und Dunkelheit üben einen besonderen Einfluss auf die Zirbeldrüse aus. Im Zusammenhang mit der Melatoninproduktion wird dieser Fakt noch näher erläutert werden.

Licht wird also aus der Umwelt wahrgenommen. Nachdem dieses über den Tractus retinohypothalamicus des N. opticus in den Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus übermittelt worden ist, projiziert dieser es in den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Der Hypothalamus steuert die präganglionären sympathischen Neuronen im

Nucleus intermediolateralis des oberen thorakalen Rückenmarks. Die synaptische Umschaltung der präganglionären Fasern erfolgt im Ganglion cervicale superius. Mit den Blutgefäßen erreichen die postganglionären sympathischen Fasern die Zirbeldrüse. Zu Beginn der Nacht wird von ihnen Noradrenalin freigesetzt, das intrazellulär über cAMP-Erhöhung und enzymatische Aktivierung die Melatoninsynthese stimuliert (DRENCKHAHN, 2008, S.371).

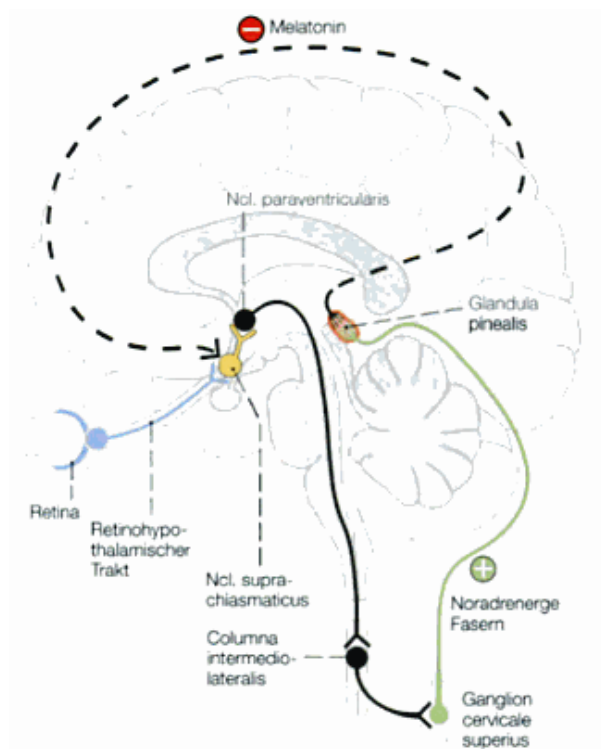


Abbildung 6: neuronaler Schaltkreis für die Steuerung der Zirbeldrüse

### 3.2 Funktion der Zirbeldrüse

Der Tag- Nacht- Zyklus bestimmt die Tätigkeit der Zirbeldrüse. Über Umwege erhält die Zirbeldrüse vom retinohypothalamischen Trakt Informationen über den Hell- Dunkelzyklus. Mit Beginn der Nacht steigt der Melatonin- Blutspiegel und nimmt morgens ab (vgl. HICK, 2009, S.236). Die Zirbeldrüse, die eine Verbindung zum Auge hat, übersetzt zusammen mit diesem die Licht-Informationen in eine Botschaft, die von jeder Körperzelle entschlüsselt werden kann. Bei Helligkeit produziert die Zirbeldrüse Serotonin, welches die Aufgabe hat, den Menschen wach zu halten. Müdigkeit dagegen wird durch Melatonin ausgelöst, dessen Produktion bei Dunkelheit beginnt. Man soll durch das Hormon auf den Schlaf vorbereitet werden: Herzfrequenz und Verdauung verlangsamen sich, Körpertemperatur und Blutdruck sinken. Beim Einfall von Tageslicht auf die Netzhaut wird die Melatoninbildung sofort eingestellt.

Für den normalen Tag- Nachtrhythmus hat die Lichtsteuerung der Zirbeldrüse große Bedeutung. Die Tageslänge bzw. die Leuchtdauer künstlicher Beleuchtung bestimmen den Blutwert von Melatonin, da dieses nur in Dunkelheitsperioden erzeugt werden kann. Der Blutwert wiederum beeinflusst den Tag- Nacht- Rhythmus (vgl. GOLLER, 2009, S.75).

Neben seiner Aufgabe der Beeinflussung vom Tag- Nacht- Rhythmus (zirkadianer Rhythmus) beim Menschen, beeinflusst Melatonin auch die Gonadotropinausschüttung und - wirkung und kann die Keimdrüsenentwicklung hemmen (vgl. KUGLER, 2006, S.382).

Für den Fellwechsel zur Sommer- und Winterzeit bei Tieren hat Melatonin eine wichtige Funktion und außerdem für das Winterschlafverhalten und die Auslösung der Brunft. Wobei für den Menschen die physiologische Weise wie das Hormon auf den Schlaf fördernd wirkt, bedeutsam ist. „ Bei völlig blinden Menschen ohne geregelte Schlafrhythmik kann es bei regelmäßiger Applikation den normalen Schlafrhythmus herstellen. Ferner wirkt es sich günstig auf den Jetlag bei Langstreckenflügen aus“ (HICK et al, 2006, 228).

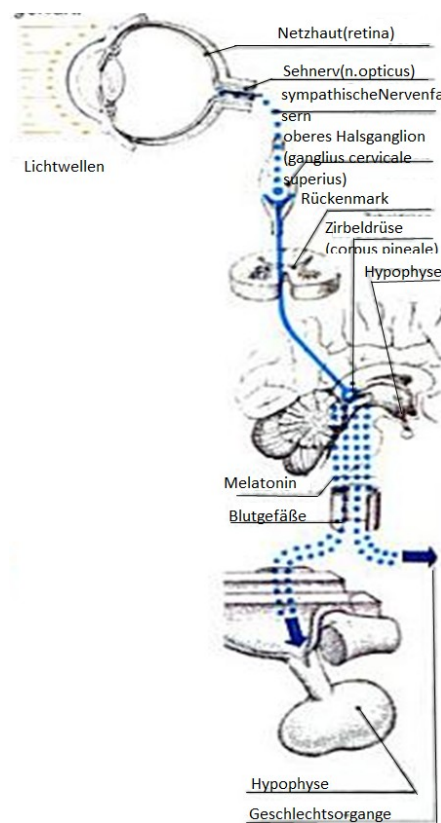


Abbildung 7: Der Einfluss von Licht und Melatonin

In der Netzhaut des Auges gibt es spezialisierte Zellen, die mit dem Ganglion cervicale superior und der Epiphyse zu einem komplizierten Regelsystem gehören.

Das Melatonin aus der Epiphyse wirkt in der Peripherie als Effektorhormon und bewirkt die Synchronisation physiologischer Funktionen (vgl. SIEDENBURG, S.357).

## **4 Melatonin**

Melatonin ist das Peptidhormon der Zirbeldrüse und seine Produktion wird über die Netzhaut der Augen durch Licht gesteuert. Vorerst wird das Steuerungssignal in den Hypothalamus und dann von dort in die Zirbeldrüse geleitet. Wenn die Intensität des Umgebungslichtes unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt, beginnt die Ausschüttung von Melatonin (vgl. GOLLER, 2009, S. 76).

### **4.1 Aufbau und Bildung**

Die Bildung von Melatonin (N- Acetyl-5-Methoxytryptamin) erfolgt enzymatisch aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan, aus der vorerst durch einen chemischen Prozess der Neurotransmitter Serotonin hergestellt wird und anschließend das Melatonin. Durch die Retina im Auge gelangen Lichtreize über den Tractus retinohypothalamicus zum suprachiasmatischen Nukleus (SCN), der der Vermutung nach auch den endogenen Rhythmus steuert. Die Bildung erfolgt in der Zirbeldrüse, aber auch in den Zellen des Darms können bei tryptophanreicher Ernährung größere Mengen an Melatonin gebildet werden, da diese über die enzymatische Ausstattung zur Synthese von Melatonin aus Tryptophan verfügen. Die lichtabhängige Biosynthese von Melatonin gründet darauf, dass die Expression des Enzyms N- Acetyltransferase unter der Einwirkung von elektromagnetischen Wellen verringert ist. Der Abbau und die Elimination des Hormons im Organismus erfolgen rasch. Abgebaut wird das Melatonin zu 6- Sulfatoxymelatonin in etwa 60 min. Die Ausscheidung erfolgt renal. (vgl. MARTIN, 2006, S.254).

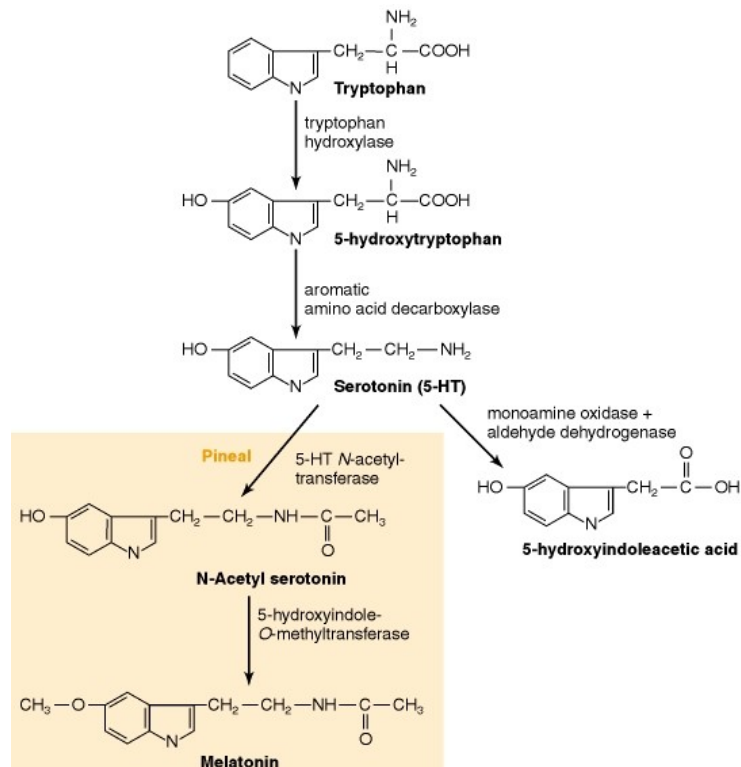


Abbildung 8: Chemischer Aufbau und Biosynthese von Melatonin

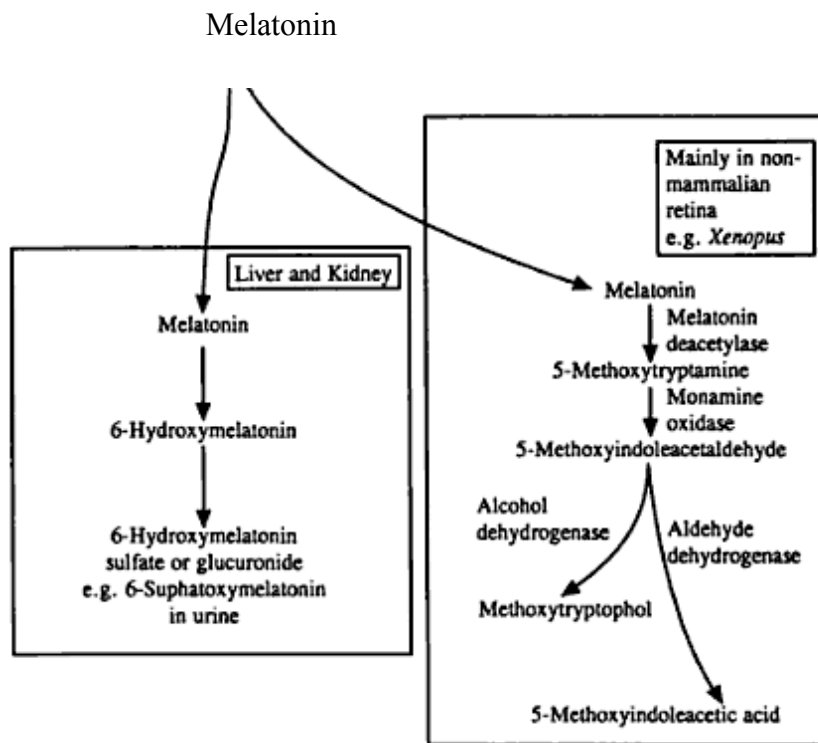


Abbildung 9: Biosynthese von Melatonin und Metabolismus

Die Melatoninbildung steht unter der Kontrolle des N. suprachiasmaticus, welcher der stärkste zirkadiane Oszillator ist und vorrangig die zirkadianen Schlaf- Wach- Zyklen, weniger die infradianen Zyklen der Körpertemperatur und des Kortisols regelt. Mit Nerven, die Noradrenalin freisetzen, steuert der Nerv in Abhängigkeit von Dunkelheit die Bildung der Aryl-alkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) (vgl. ROSSMANITH et al, 2010, S.205). Der N. suprachiasmaticus bestimmt nicht nur das Melatonin, sondern auch die zeitliche Rhythmisierung der Ausschüttung der Schilddrüsenhormone, Sexualhormone und Stresshormone. Auf endogene Rhythmen hat Melatonin insgesamt einen synchronisierenden Einfluss. „*Unterfunktionen können daher zu Desynchronisation von Rhythmen mit Schlafstörungen und affektiven Störungen, Überproduktion zu hypersynchronen, inflexiblen Rhythmen führen wie z.B. Jetlag*“ (vgl. BIRBAUMER et al., 2006, S. 146).

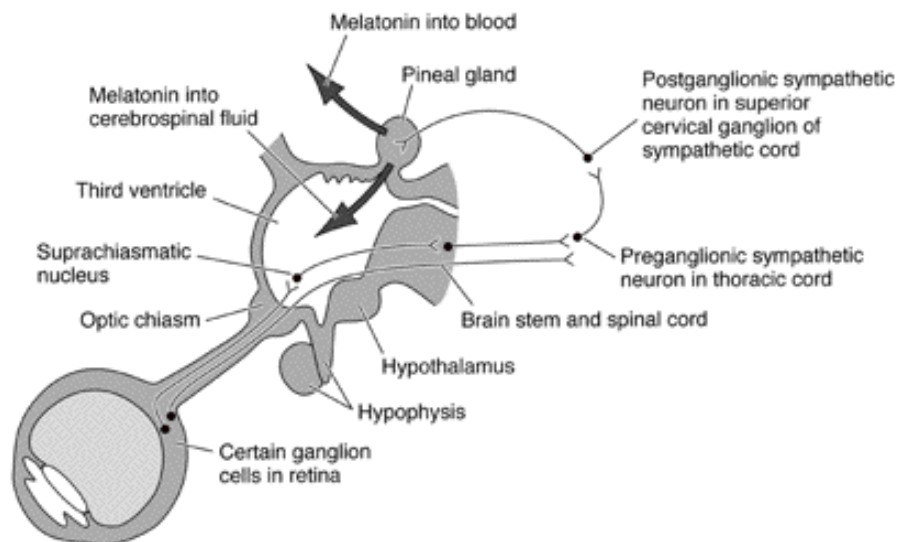
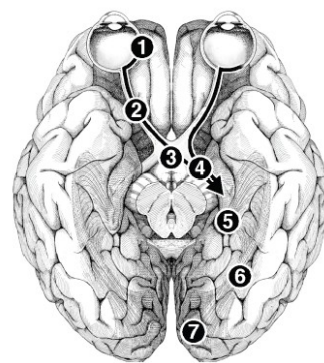


Abbildung 10: Melatoninabgabe ins Blut

Suprachiasmatische Nuclei (SCN) liegen links und rechts der Sagittalebene über dem Chiasma opticum - einer X-förmigen Verbindung zwischen den optischen Nerven, die sich unterhalb der Hirnbasis direkt vor der Hypophyse befindet - und haben für den Schlaf- Wach- Rhythmus besondere Bedeutung. SCN sind zwei miteinander vernetzte stecknadelkopfgroße Zellknäuel zwischen den Hirnhälften und sind eine Art Pulsgeber und an der Steuerung von Tag und Nacht, warm und kalt, Ruhe und Wachen beteiligt.

Die Area praeoptica und die anliegenden Kerngebiete im Hypothalamus, welche u.a. für Wasseraufnahme, Körpertemperatur und Reproduktionsverhalten Bedeutung haben, kontrollieren die SCN Aktivität. Zwischen SCN und der Zirbeldrüse besteht enge

Verbindung, da das von ihr ausgeschüttete Melatonin auf die SCN- Rhythmik und auf andere Oszillatoren rückwirkt.



- |                                |
|--------------------------------|
| 1 Retina,                      |
| 2 Nervus opticus,              |
| 3 Chiasma opticum,             |
| 4 Tractus opticus,             |
| 5 Corpus geniculatum laterale, |
| 6 Radiatio optica,             |
| 7 primärer visueller Cortex    |

Abbildung 11: Darstellung des Verlaufes der Sehbahn im menschlichen Gehirn

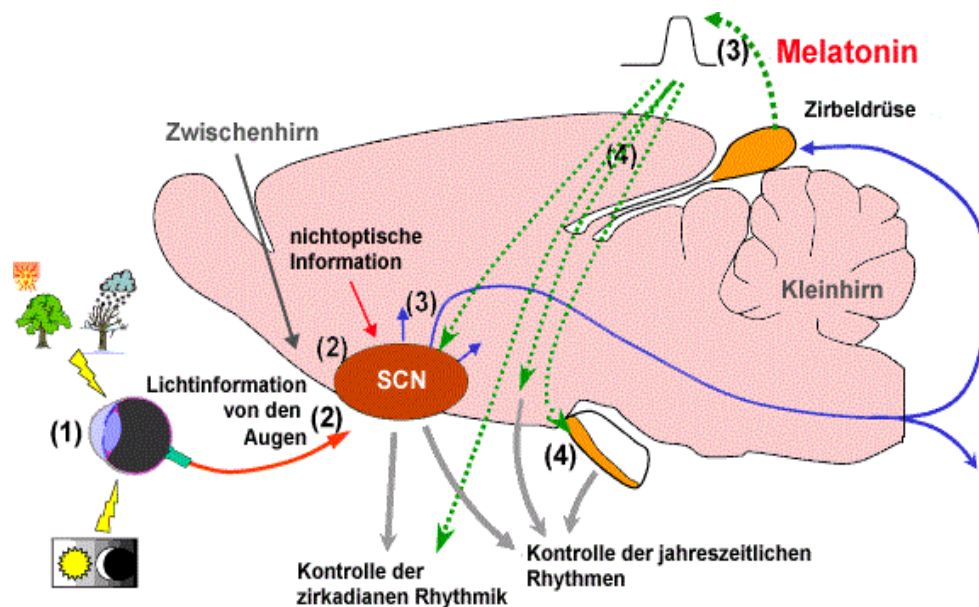


Abbildung 12: Steuerung der Melatoninsekretion

Im Zentralnervensystem (ZNS) dämpft das Hormon Melatonin die Erregbarkeit und senkt die Körpertemperatur. Einschlafstörungen lassen sich durch die Einnahme von Melatonin beheben. „Insgesamt sind die SCN- Neurone Generatoren eines im Zellverband synchronisierten Rhythmus, der eine Periodendauer von etwa einem Tag hat und daher als zirkadiane Rhythmik bezeichnet wird. Melatonin hilft, die Rhythmen der Umwelt und der komplexen Rhythmusgeber im ZNS zu synchronisieren“ (DEETJEN et al, 2005, S.296).

## 4.2 Wirkungsweisen von Melatonin

Rezeptoren für Melatonin können in vielen Geweben nachgewiesen werden und daher sind auch die physiologischen Funktionen des Hormons von großer Vielfalt, wobei nicht alle eindeutig geklärt sind. Bereits oben wurde die Hauptbedeutung des Hormons erwähnt, nämlich die Anpassung der Stoffwechselaktivität an den zirkadianen und jahreszeitlichen Rhythmus. Es zeigt sich der Einfluss auf Regulationsmechanismen, worunter Körpertemperatur, Schlaf, sexuelle Aktivität, Hämatopoese, Immunabwehr wie auch psychische Befindlichkeit fallen. Oftmals werden Melatonin auch zahlreiche therapeutische Fähigkeiten zugeschrieben. Bei manisch-depressiven Patienten zum Beispiel wurde in den depressiven Phasen ein verringerter Melatoninspiegel beobachtet (vgl. MARTIN, 2006, S.254).

### **Positive Wirkungen von Melatonin auf den Organismus sind:**

- Altersvorgänge können verzögert werden
- Die Funktion des Immunsystems wird durch Beeinflussung der Thymusdrüse gefördert
- Das allgemeine emotionale Empfinden und die geistige Regsamkeit werden gehoben
- Die Stresstoleranz wird erhöht, dem Organismus wird geholfen besser mit physischem und psychischem Stress umzugehen.
- Genschäden, die durch Umweltchemikalien hervorgerufen werden können reduziert werden
- Der Biorhythmus wird reguliert und Störungen und Schäden verringert, die durch Schichtarbeit, Elektrosmog oder Fernreisen entstehen

### **Einfluss auf Alterungsvorgänge:**

US Wissenschaftler der Universität in Buffalo konnten eine wichtige Rolle für das Knochenwachstum nachweisen. Die Erkenntnisse die aus Studien hervorgingen wurden im *Journal of Biological Chemistry* veröffentlicht. Es geht auch hervor, dass bei Osteoporosevorbeugung und -behandlung das Hormon verbesserte Möglichkeiten bieten kann. Durch den Zyklus der Melatoninproduktion kann der Körper vor den Auswirkungen des Altwerdens geschützt werden.

### Anti-oxidative Wirkung:

Melatonin zählt neben Vitamin E, Vitamin C, Selen oder Flavinen beispielsweise zu den Antioxidantien. Melatonin soll jedoch das effektivste sein, da die Verbindung mit freien Radikalen nicht mehr rückgängig zu machen ist und dadurch harmlos ist, da sie einfach vom Körper ausgeschieden wird, was bei den anderen Antioxidantien nicht der Fall ist. Beim Zerfallen dieser, werden wieder freie Radikale frei, was die Zellschädigung beschleunigen kann. Für das Altern ist die Zellschädigung der freien Radikale eine wichtige Ursache.

*„An den Stellen des Körpers, die die meisten freien Radikale bilden, altert man am schnellsten; zum Beispiel wird Vergesslichkeit durch freie Radikale verursacht, die die Neuronennetze des Gehirns zerstören. Durch die ständige Aktivität der Synapsen entstehen freie Radikale entlang der Nervenstränge. Auch Krebs wird durch freie Radikale verursacht, die die DNA angreifen und verändern. Studien zufolge hat Melatonin auch die Fähigkeit, uns vor ihm zu schützen“ (GOLLER, 2009, S.78)*

Gegenüber Hydroxylradikalen und Photooxidantien sind die anti-oxidativen Eigenschaften von Melatonin besonders beachtenswert (vgl. MARTIN, 2006, S.254).

1993 wurden *in vitro* Nachweise verzeichnet, dass Melatonin ein gefräßiger Radikalfänger oder Hemmstoff von sehr toxischen Hydroxylradikalen ist. Es wurde angenommen, dass Melatonin den „Redox state“ (reduction-oxidation reaction) von Zellen moduliert, indem es die  $\text{Ca}^{2+}$  - stimulierte und  $\text{Mg}^{2+}$  - abhängige ATPase (Kalziumpumpe) - Aktivität im Herzmuskelgewebe (auch wenn das Gewebe anscheinend mangelnde Melatoninrezeptoren hatte) vorantreiben konnte. Um die Modulationsfähigkeit von Melatonin im Bezug auf den „redox state“ von Zellen zu testen, wurden *in vitro* Experimente ausgearbeitet. Die Fähigkeit  $\text{OH}^+$  zu neutralisieren, sollte bestimmt werden.

Melatonin und andere bekannte Radikalfänger wie Glutathione und Mannitol wurden in Studien einbezogen, um die Effektivität von Melatonin zu bestimmen, Hydroxylradikale zu neutralisieren. Die Ergebnisse waren, dass Melatonin in dieser Hinsicht die beste Wirkung zeigte (vgl. WATSON, 1999, S.46f).

Wenn Melatonin das toxische  $\text{OH}^+$  neutralisiert, wird es ein „indolyl cation radical“. Der genaue chemische Vorgang ist komplex und im *Handbook of antioxidants* von Cadenal et al 2002 angeführt. Das Ausschlaggebende in der Studie ist, dass Melatonin unter den Antioxidantien die geringste Toxizität aufwies. Da Vitamin E als effektiv in der Neutralisation von Peroxyradikalen bekannt ist, hat man die Effektivität des Melatonins auch mit diesem Radikalfänger verglichen. *“In all in vivo studies conducted thus far, melatonin has shown itself to be the most effective warrior against the free radicals.”* (WATSON, 1999, S.48) Gegenüber einer Reihe von Makromolekülen, der DNA inklusive, Proteinen und Lipiden bietet das Hormon antioxidative Protektion.

Um die antioxidative Wirkung von Melatonin zu verstehen, wäre es hilfreich andere Mechanismen zu untersuchen wie:

- Die Synergie der Aktivitäten anderer Antioxidantien
- Die Substanzen, die in der Lage sind die Membranstruktur zu verändern
- Komplexe Formationen mit anderen Antioxidantien ihr Transport zur und in die Membran
- Chelatoren der Biometalle (vgl. WATSON, 1999, S.61).

#### Einfluss auf Immunsystem und Hemmung des Krebswachstums:

Aus mehreren Quellen geht hervor, dass Melatonin an der Modulation des Immunsystems beteiligt ist, wobei der genaue Mechanismus dahinter nicht ausreichend bekannt ist. Bindungsstellen von Melatonin sind in einigen Komponenten des Immunsystems gefunden worden- zum Beispiel in der Milz von unterschiedlichen Tierarten, in der Schilddrüse und der „Bursa fabricii“ von Enten, die in die Hämatopoese (Blutbildung) involviert und wichtig für die Bildung von B Zellen ist. Bindungsstellen sind außerdem in zirkulierenden menschlichen T-Lymphozyten beobachtet worden. Diese Stellen scheinen eine erhöhte Freisetzung von Opioidpeptiden und Interleukin-II herbeizuführen, welche im Anschluss NK Zellen (Natural Killer Cells) aktivieren und daraufhin zur antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität führen. Eine nähere Beschreibung zu diesem Vorgang ist in der *Biochemie und Pathobiochemie* von Löffler et al 2007 zu lesen (vgl. WATSON, 1999, S.10).

Aus Studien, die sich besonders mit der Krebsforschung auseinandersetzen geht hervor, dass man mit Melatonin vor allem in Verbindung mit Interleukin-II - einer Substanz, die vom Immunsystem gebildet wird- im Bezug auf das Verlangsamen des Wachstums von Krebs gute Ergebnisse erzielen konnte: *„In einem Versuch in Monza, Italien, gab man 82 Patienten, die metastasierenden Krebs hatten, eine Kombination aus niedrig dosiertem Interleukin-II*

*und Melatonin. Dies erzielte bei 4 Patienten eine komplette Remission und ließ den Tumor bei 21 Patienten schrumpfen. Dabei blieben die Nebenwirkungen sehr gering“*(GOLLER, 2009, S.78).

Das Immunsystem wird durch Melatonin stimuliert, Krebszellen in ihrem Frühstadium werden zerstört, bevor sie sich vermehren können. Auch die Bildung von Östrogen, Testosteron und möglicherweise anderen Hormonen wird von Melatonin reguliert und diese verlangsamen oder verhindern das Wachstum von Tumoren.

Neben der positiven Beeinflussung von immunologischen Vorgängen und der gebremsten Zellalterung des Organismus bewirkt Melatonin auch, dass die Thymusdrüse stimulierende Impulse erhält, gekräftigt wird und somit das Immunsystem beeinflusst wird.“ *In Tierversuchen ließ sich eindrucksvoll demonstrieren, dass mit Melatonin versorgte Mäuse virale und bakterielle Infektionen weit besser überstanden als Tiere, die kein zusätzliches Melatonin erhielten. Weiterhin zeigten die Testtiere mit erhöhter Hormonzufuhr gegenüber Angriffen freier Radikale eine deutlich höhere Widerstandskraft“* (vgl. MARTIN, 2006, S.255).

Im Medizinischen Expertenring Journal erschien ein Beitrag von Dr. med. K. Braun-von Gladiß und beschäftigte sich mit der Empfindlichkeit von Lebewesen gegenüber elektromagnetischen Signalen. Es wurde die Beobachtung gemacht, dass kurze Zeit nach der Inbetriebnahme einer militärischen Radaranlage die Rate des Melanoms bei der Bevölkerung in der Umgebung sprunghaft und hoch signifikant anstieg. *„Laborchemisch fand man ein dramatisches Absinken des Melatoninspiegels im Blut der Bevölkerung nach Betriebsbeginn der Radaranlage. Wahrscheinlich hängt die beängstigend steigende Melanom-Häufigkeit nicht alleine von der Ozonschicht-Schädigung ab, sondern auch zu einem nicht unerheblichen Anteil von technischen Anlagen mit gepulsten elektromagnetischen Emissionen. Bei einigen hormonabhängigen Krebsarten, besonders beim Brustkrebs gilt der Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und Melatoninsenkung als hochwahrscheinlich.*

(BRAUN von Gladiß, 2004, S.6).

In der nachstehenden Abbildung soll verdeutlicht werden, wie das Hormon Melatonin wechselwirkt.

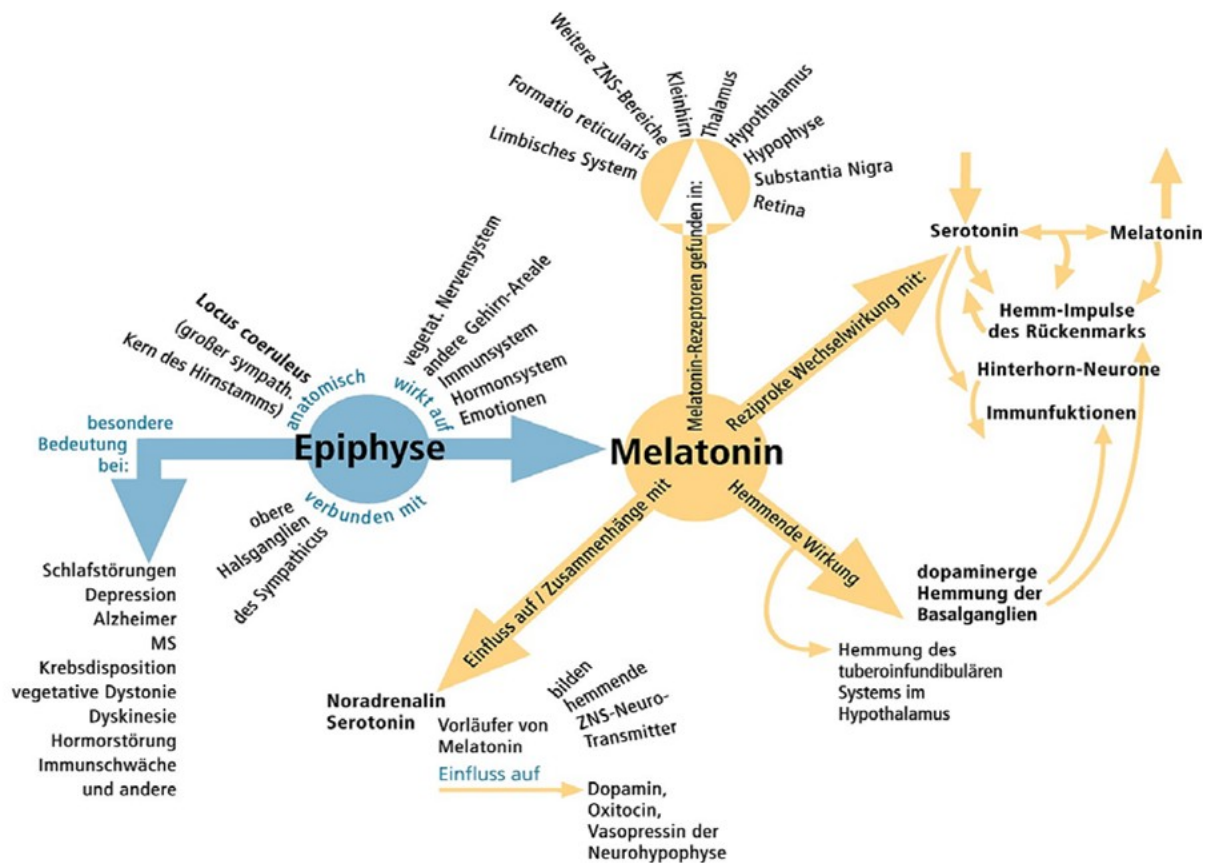


Abbildung 13: Systematische Melatonin- Wechselwirkungen

Die für den Organismus wichtige Beteiligung des Melatonins am Biorhythmus wurde bereits geschildert. Da es sich bei der Zirkadianen Rhythmik aber um ein komplexes Phänomen handelt, soll nun näher darauf eingegangen werden und auch auf andere Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen wird das Augenmerk gelenkt.

## 5 Zirkadiane Rhythmik

Die Lebewesen auf der Erde sind periodischen Umwelteinflüssen ausgesetzt, zum einen bestimmt die Tag- Nacht- Folge, die sich aus der Rotation der Erde um die eigene Achse ergibt und zum anderen die Jahreszeitenfolge, die sich aus der Rotation um die Sonne ergibt. Die Tag- Nacht- Periodik hat im Lauf der Evolution den Stoffwechsel vieler Zellen so geprägt, dass sie auch nach Ausschaltung von umgebenden natürlichen „Zeitgebern“ (z.B.: Helligkeits- und Temperaturschwankungen) ihre Funktion weiter in einem annähernden 24 Stunden - Rhythmus ändern. Bei verschiedenen Einzellern wie beispielsweise Algen, kann man die zirkadiane Rhythmik beobachten. Die Algen verfügen über Oszillatoren, das sind endogene Schwingungsgeneratoren mit einer Periodendauer von ungefähr 23 Stunden. Auch im menschlichen Organismus gibt es endogene Oszillatoren, die nebeneinander arbeiten. Sie nehmen Einfluss auf die Körpertemperatur, die Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit, die Ausscheidung von Elektrolyten und andere vegetative Körperfunktionen. *„Zirkadiane Rhythmen spiegeln sich aber auch in der Schmerzempfindung, in der Rechengeschwindigkeit und in Gedächtnisleistungen wider. Wirkt ein Zeitgeber auf die verschiedenen zirkadianen Oszillatoren ein, kann er die Frequenz einiger Oszillatoren in geringem Umfang verstellen (< 10%) und sie damit synchronisieren. So sind z. B. die täglichen Aktivitätsphasen der Menschen eng mit Ess- und Trinkrhythmen verknüpft. Diese Rhythmen entstehen im ZNS jedoch in verschiedenen Kerngebieten. Fällt der exogene Zeitgeber weg, kann es sein, dass sich Ess-, Trink- Aktivitätsrhythmen gegeneinander verschieben, wenn die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Oszillatoren für eine interne Rhythmisierung zu schwach ist“* (vgl. DEETJEN et al, 2005, S.297). Externe Zeitgeber der Umwelt beeinflussen Schlaf- Wach- Zyklen stärker, als zirkadiane Schwankungen der Körpertemperatur oder der Natriumausscheidung. Auch in welcher Phase sich der Rhythmus gerade befindet ist ausschlaggebend für die Wirkung der externen Zeitgeber.

### 5.1 Beeinflussung zahlreicher natürlicher Vorgänge

Physiologische oder biochemische Prozesse sind der Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik ausgesetzt. Körpertemperatur, Hormonfreisetzung, Aufmerksamkeit und intellektuelle Leistung folgen diesen Rhythmen und auch Vorgänge, die klinisch relevant sind, folgen diesem rhythmischen Muster. Beispiele hierfür wären: Das Auftreten von Asthmaanfällen, die

Empfindlichkeit für Schmerzen, die Wirksamkeit von Medikamenten und auch die Häufigkeit von Sterbefällen im Tagesverlauf. Wenn sich der menschliche Stoffwechsel verlangsamt und die Körpertemperatur am tiefsten ist, kurz nach Mittag oder im ersten Morgenrauen, tritt häufig der Tod ein, also zu der Zeit wo man sonst auch vom Schlaf überfallen wird.

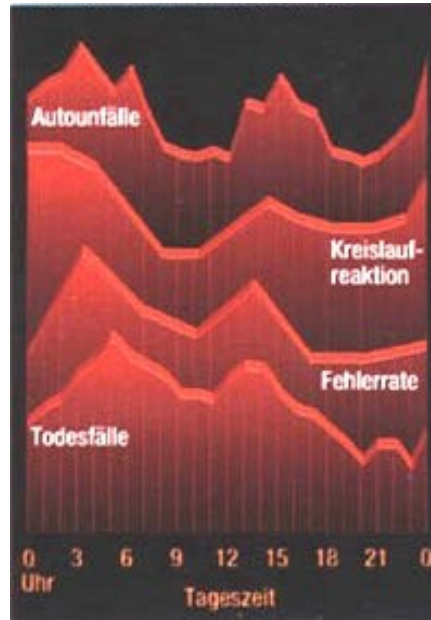


Abbildung 14: Ruhebedürfnis im Zusammenhang mit Kreislaufkomplikationen, Fehlerrate und Tod

Physische und psychische Leistungsfähigkeit, Vigilanz und weitere Funktionen folgen dem zirkadianen Rhythmus. Nach einem Stadium tiefer Ruhe zwischen 4 Uhr und 6 Uhr steigt die Leistungskurve kontinuierlich an. Zwischen 16 und 18 Uhr erreicht sie dann ein Maximum, um zwischen 22 und 23 Uhr langsam abzufallen. Es folgt anschließend ein steiler Abfall, bis hin zur Phase tiefen Schlafes zwischen 1 und 2 Uhr. Individuelle Abweichungen sind möglich, mit etwa morgendlichem Leistungsmaximum oder –minimum. („Morgenmuffel“).

Äußere Einflüsse auf die zirkadianen Zyklen sind Licht- Dunkel- Zyklus, Schlaf, soziales Leben physikalische (Umwelttemperatur, Körperposition) und chemische, aber auch psychische Faktoren (Stress), Nahrungsaufnahme oder Ernährung.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Krankheiten richtet sich auch nach dem Rhythmus: Prinzmetal – Angina nachts, Myokardinfarkte, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Herztod, Schlaganfälle, sowie Asthmaanfälle in den frühen Morgenstunden bzw. am Morgen. Es gehen damit zirkadiane Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Katecholamin-spiegeln, Blutgerinnung, dilatative Kapazität des Gefäßendothels, nächtliche Hämokonzentration einher (vgl. SIEDENBURG,2005, S.357).

Der zirkadiane Rhythmus ist der wichtigste biologische Rhythmus.

„Unter einem biologischen Rhythmus versteht man die sich selbst erhaltende Oszillation einer Funktion. Der Rhythmus wird definiert durch die Schwingungsdauer, die Amplitude und die Akrophase. Die Schwingungsdauer ist die Zeitdauer, die notwendig ist, um den Zyklus (die Periode) einmal vollständig zu durchlaufen. Die Amplitude ist der Maximalwert der Auslenkung über den Zyklus hinweg. Die Akrophase beschreibt die Zeitlatenz vom arithmetischen Mittel bis zum Erreichen der Amplitude“ (vgl. EHLERT, 2003, S.82).

The American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics definiert Akrophase wie folgt: Acrophase: *Measure of timing of a rhythm in relation to a defined reference time point selected by the investigator (e. g., local midnight for circadian rhythms)* (<http://www.aamcc.net/glossary.htm>). Allgemein kann also gesagt werden: die zeitliche Lage eines Punktes auf der Rhythmuskurve, im speziellen die des Maximums wird von der Akrophase beschrieben. Sie ist auch ein Mittel zur Beschreibung der zirkadianen Rhythmik.

<b><u>Rhythmen</u></b>	<b><u>Akrophasen</u></b>
REM-Phase	Nacht
Körperliche Leistungsfähigkeit	Tag
Aktivität	Tag
Kognitive Leistungsfähigkeit	Tag
Körpertemperatur	Tag
Katecholaminausscheidung	Tag
Elektrolyt und Kortisonausscheidung im Urin	Tag
Melatoninsekretion	Nacht
Magensäuresekretion	Nacht

Abbildung 15: Beispiele von Akrophasen physiologischer Rhythmen und Verhaltensrhythmen

## 5.2 Die Steuerung der zirkadianen Rhythmik:

Organismusinterne Uhren sind für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik verantwortlich. Diese bezeichnet man als Oszillatoren. „ Sie sind angeborene Rhythmusgeber, welche die Zeit in Anwesenheit externer Hinweisreize messen. Es existieren multiple Oszillatoren für verschiedene Funktionen nebeneinander, Die verschiedenen Rhythmen sind nicht immer einheitlich synchronisiert, wobei die Enge der Kopplung davon abhängt, inwieweit die von diesen Oszillatoren gesteuerten Funktionen an denselben physiologischen Prozessen beteiligt sind“ (vgl. EHLERT, 2003, S.83).

Umgebungsreize oder Zeitgeber sollen die organismusinternen Uhren einstellen.

Von Aschoff und Wever wurden Versuche durchgeführt, bei denen verschiedene Zeitgeber den Schlaf- Wach- Rhythmus mit dem Tag- Nacht- Rhythmus in Einklang brachten.

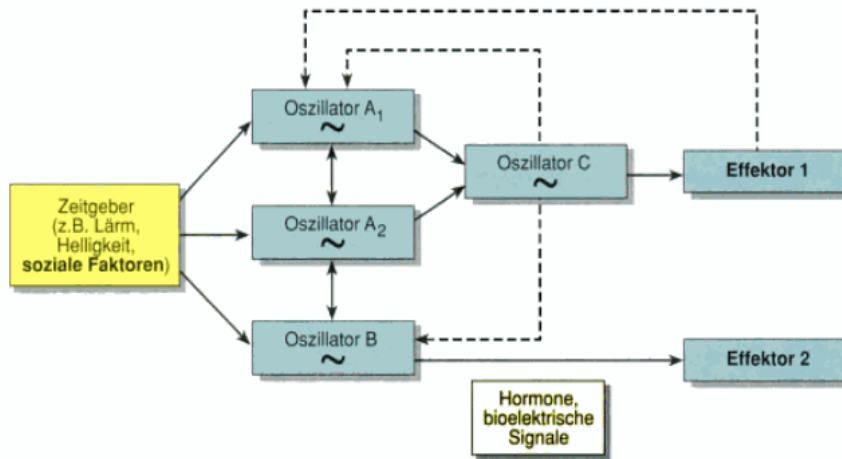
Unter diese Zeitgeber fallen:

- Periodische Helligkeitsschwankungen aufgrund der Tag- Nacht- Folge
- Kenntnisse der Uhr

Soziale Zeitgeber haben auch großen Einfluss, sie ergeben sich aus dem Lebensrhythmus der Mitmenschen am Arbeitsplatz und in der Familie.

Bei den Versuchen zeigte sich, dass wenn die Versuchspersonen diesen Zeitgebern ausgesetzt sind, sie zur „gewöhnlichen“ Nachtzeit schlafen, der Tag dauert 24 Stunden. Beim Ausschalten der Zeitgeber, also wenn man die Versuchspersonen beispielsweise isoliert, dann dehnt sich der erlebte Tag der meisten Versuchspersonen auf 26 Stunden aus. Bei manchen Personen weiteten sich die Schlaf- Wach-Perioden sogar auf 30 Stunden aus. Im isolierten Raum verschob sich die Einschlafzeit dieser Personen von Tag zu Tag um mehr als 6 Stunden. Die Zeitverschiebung wurde von den Probanden selbst nicht bemerkt (vgl. DEETJEN et al, 2005, S.298).

Werden die Zeitgeber verändert, so ändert sich auch die zirkadiane Rhythmik. Wenn die Zeitgeber in einem Experiment, wie dem genannten, ganz abgeschaltet werden, dann entstehen die sogenannten freilaufenden Rhythmen. An diesen kann man die Aktivität der endogenen Oszillatoren ablesen, welche selten dem exakten 24 Stunden Rhythmus folgen. Bei dem Versuch mit der Isolation in einem Bunker bemerkt man die Verschiebung auf 25 bis 26 Stunden. Das Nachstellen der „inneren Uhr“ durch Zeitgeber nennt man Mitnahme („entrainment“). Die durch Zeitgeber eingestellten Oszillatoren üben dann Effekte auf passive Zielorgane aus, welche selbst keine Rhythmik aufweisen. Diese Effekte werden durch Mediatoren, wie Neurotransmitter und Hormone, vermittelt.



Primäre Oszillatoren (A1, A2, B): werden durch unterschiedliche Zeitgeber beeinflusst, wirken durch Hormone oder elektrische Signal aufeinander, auf sekundäre Oszillatoren (C) oder auf Effektoren 1 und 2. Letztere beeinflussen rückwirkend die vorgeschalteten Strukturen.

Abbildung 16: Funktionelle Organisation zirkadianer Schrittmacher

Lange Zeit war man auf der Suche nach der neuronalen Grundlage der biologischen Uhr. „ *Im Jahr 1967 entdeckte Curt Richter, dass ausgedehnte Läsionen des medialen ventralen Hypothalamus bei Ratten deren Fress- und Aktivitätszyklen änderten. Später zeigte sich dann, dass die innere Uhr in einem reiskorngroßen Kern im Hypothalamus liegt. Der Kern befindet sich dicht über der Kreuzung der Sehnervenbahnen (Chiasma opticum) und wird daher als suprachiasmatischer Nucleus bezeichnet. In zahlreichen Studien wurde die Bedeutsamkeit dieses Kerns für die Entstehung der zirkadianen Rhythmik belegt: So verwiesen autoradiographische Studien auf zirkadiane Aktivitätsmuster der Neuronen in diesem Kerngebiet. Elektrische Stimulationen des suprachiasmatischen Kerns führten zu Phasenverschiebungen freilaufender zirkadianer Rhythmen. Der wichtigste Beweis für die Rolle dieses Kerns bei der Regulation der zirkadianen Rhythmen stammt aus Transplantationsexperimenten, in welchen die Kerne von Hamstermutanten mit kurzem freilaufenden Schlaf- Wach- Rhythmus in normale Hamster eingepflanzt wurde.*“ (EHLERT, 2003, S.83). Die Steuerung der zirkadianen Rhythmik wird durch ein Zusammenspiel von hypothalamischen und visuellen Hirnstrukturen gewährleistet. Vor allem ein Kern ist hier hervorzuheben, der im Bereich des Hypothalamus eng mit dem visuellen System verbunden ist bzw. Eingänge aus visuellen Strukturen erhält. Dieser Kern heißt Nucleus suprachiasmaticus (vgl. PRITZEL et al, 2009, S. 343). Der retinohypothalamische Trakt, das sind Nervenbahnen, die aus dem Sehnerv beidseitig in den jeweiligen suprachiasmatischen Kern projizieren, gibt Informationen durch die Zeitgeber an den suprachiasmatischen

Nucleus. Der Kern erhält ebenfalls Informationen aus anderen Teilen des Gehirns, aus dem Thalamus und den Raphé – Kernen beispielsweise. „ Axone aus dem suprachiasmatischen Kern projizieren in andere hypothalamische Kerne sowie in die Hypophyse, die Zirbeldrüse, den Hirnstamm und das Rückenmark. Ein Teil des Kerns liegt dicht an Kapillaren und scheint Neuromodulatoren in die Zirkulation abzugeben, die Zielorgane rhythmisch aktivieren können. Durch Impulse aus dem suprachiasmatischen Kern produziert die Zirbeldrüse das Hormon Melatonin.“ (EHLERT, 2003, S.84).

Das Wissen über die exakten zirkadianen Signale, die es den Neuronen des suprachiasmatischen Nucleus gelingt zu produzieren, ist noch relativ jung. Nach Versuchen schloss man darauf, dass intrazelluläre molekulare Faktoren, eine Rolle bei der Rhythmusgebung spielen müssen.

Rhythmen, die der zirkadianen Rhythmik folgen sind:

1. Schlaf- Wach- Rhythmus
2. Rhythmen der Thermoregulation
3. Der Nahrungsaufnahmerhythmus
4. Physiologische Funktionen, die der zirkadianen Rhythmik in Relation zum Schlaf- Wach- Rhythmus folgen:

- Hormonfreisetzung
- Aktivität des autonomen Nervensystems
- Kardiovaskuläre Funktion
- Gastrointestinale Funktion
- Immunfunktion
- Atmung
- Stoffwechsel etc.

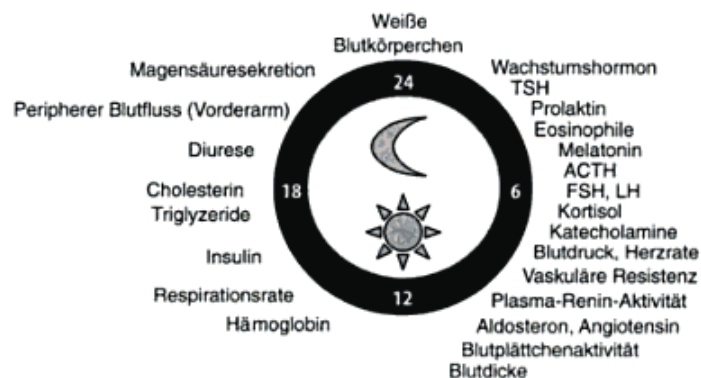


Abbildung 17: Zirkadiane Rhythmik: Zeitpunkt der maximalen Funktion wichtiger Lebensparameter im Tagesverlauf

Außerdem unterliegen auch psychologische Funktionen der zirkadianen Rhythmik.

Beobachtbar für maximale Leistungen in Rechen- und Gedächtnisaufgaben sind die späten Vormittagsstunden und frühen Mittagsstunden und für die minimale Leistung sind es die frühen Morgenstunden und die späten Abendstunden.

Die Schmerzwahrnehmung ist auch folglich der zirkadianen Rhythmik unterschiedlich stark oder schwach. *“Der Gipfel der relativen Schmerzunempfindlichkeit liegt zwischen 12 und 18 Uhr. Der Gipfel der Schmerzempfindlichkeit liegt zwischen 0 und 3 Uhr in der Nacht. Auch Analgetika und sogar Placebos wirken weniger zu Nachtzeiten, also in den schmerzempfindsamsten Stunden, und mehr zu Tageszeiten.”* (EHLERT, 2003, S.85f)

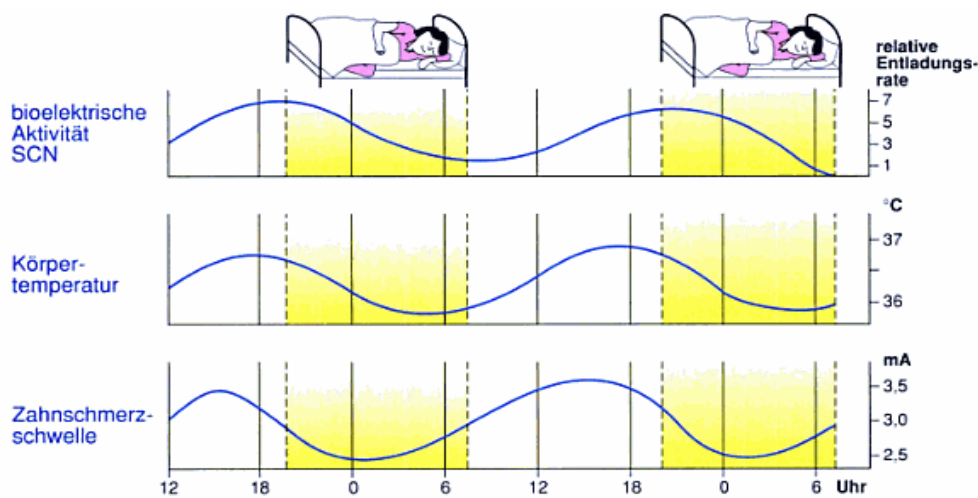


Abbildung 18: Schwankungen der bioelektrischen Aktivität des SCN, der Körpertemperatur und der Zahnschmerzschwelle

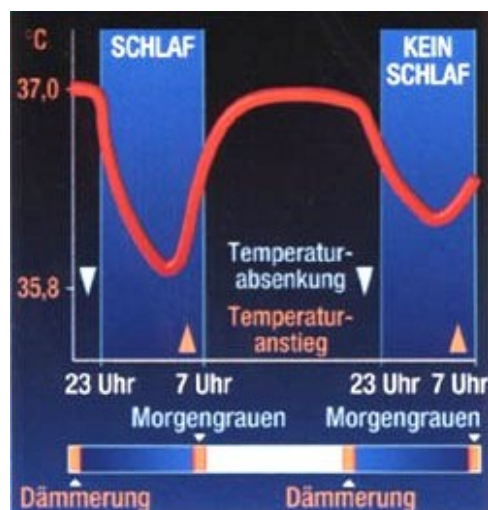


Abbildung 19: Körpereigenes Thermostat steuert den Schlaf- Wach- Rhythmus

### 5.3 Störungen der zirkadianen Rhythmik

Funktioniert der Rhythmus nicht regelgerecht, dann führen gewisse Störungseinflüsse zu einer Dysregulation des zirkadianen Zeitsystems. Prinzipiell kann es durch 3 Störungseinflüsse zur Dysregulation kommen:

- Veränderungen der Zeitgeber
- Defekte in endogenen Kontrollmechanismen
- Desynchronisation

Wenn der normale Tagesrhythmus durch veränderte Zeitgeber verschoben wird, zum Beispiel der Schlaf- Wach oder Nahrungseinnahmerhythmus, dann hat das zur Folge, dass das System aus dem Rhythmus gerät.

Andere Beispiele, wo es zu Störungen kommen kann, da Zeitgebereinflüsse fehlen oder abgeschwächt sind, sind:

- Sozial isoliert lebende Menschen (z.B.: Drogenabhängige, alte Menschen)
- Blinde Menschen( der fehlende Einfluss des Lichts auf die Melatoninproduktion)
- Frühgeborene, die in intensive Care Units aufwachsen
- Baulich isolierte Personen (Aufenthalt in Bunkern, Höhlen etc.)
- In der Arktis oder Antarktis lebende Personen

(vgl. THOMECEK, 2001, S.22)

Wenn Melatonin bei blinden Personen täglich verabreicht wird, führt das zu einer Stabilisierung des Schlaf/Wach-Rhythmus (vgl. STAEDT, 2007, S. 126). Im Zusammenhang mit Melatonin sind weitere positive Ergebnisse zu Tage getreten. So wurde beispielsweise im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen, manischen Depressionen und Parkinson-Syndrom sowie bei Erkrankungen mit Schlafstörungen (z.B. Delayed Sleep Phase Syndrom) die positive Wirkung von Melatonin beschrieben. DSPPS ist durch Unregelmäßigkeiten in der Schlafzeit, Gipfel der Aufmerksamkeit, Abweichungen der Körpertemperatur und des Hormonrhythmus gekennzeichnet (vgl. BROWN, 1994, S. 345f).

Bei Blinden und Normalsichtigen konnte so ein DSPPS mit der Gabe von Melatonin vorverschoben und stabilisiert werden. Weiters hat man bei Kindern mit schweren neurologischen Erkrankungen wie Down-Syndrom, Zerebralparesen, Epilepsie und Autismus, die unter therapieresistenten Schlafstörungen litten auch positive Beobachtungen gemacht. Mit der Melatoningabe haben sich bei ihnen normale Schlafmuster entwickelt (vgl. THOMECEK, 2001, S.54).

Depressionen haben eine Verbindung mit chronobiologischen Störungen. Eine depressive Verstimmung - zum Beispiel bei der melancholischen Depression - ist morgens am stärksten

ausgeprägt und nimmt im Tagesverlauf Verbesserung an. Weiterhin ist die Depression durch Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitiges Erwachen am Morgen charakterisiert.

Es besteht ebenso ein Zusammenhang zwischen „saisonal abhängigen Depressionsformen“ (SAD), welches ein saisonal abhängiges, psychopathologisches Syndrom ist. SAD ist eine Störung der endogenen Kontrollmechanismen der zirkadianen Rhythmen. Die Symptome treten im Herbst auf und verschwinden im Frühjahr. Epidemiologischen Studien zufolge geht hervor, dass die Prävalenz der saisonalen Depression mit zunehmender Entfernung vom Äquator ansteigt (vgl. EHLERT, 2003, S.86).

## 6 Schlaf –Wach- Rhythmus

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass der Schlaf- Wach- Rhythmus charakteristisch für die zirkadiane Rhythmik ist. Nicht nur zirkadiane („evolutionär adaptive Energieersparnis in Zeiten der Inaktivität“) Faktoren im Bezug auf die Schlaffunktion sind heute bedeutsam, sondern zum gleichen Teil auch restaurative (Erholung) Faktoren.

Die wichtigsten, an der Steuerung des zirkadianen Tag- Nacht Rhythmus beteiligten Verbindungen sollen noch mal als Überblick erwähnt werden:

- Fasern aus dem Tractus opticus steuern direkt den Nucleus suprachiasmaticus an (Tractus retinohypothalamicus)
- Der Nucleus suprachiasmaticus erhält Informationen aus dem Nucleus geniculatus lateralis des Thalamus( über den Tactus geniculohypothalamicus)
- Der Nucleus suprachiasmaticus projiziert zur Epiphyse

Die Epiphyse also erhält Informationen über hell und dunkel aus der Umwelt aus dem Nucleus suprachiasmaticus. Dieser bekommt die Informationen wiederum direkt aus den Fasern des Tractus opticus und aus dem Nucleus geniculatus lateralis (vgl. PRITZEL et al, 2009, S. 343).

Die Formatio reticularis ist die wichtigste neuronale Struktur in der Regulation des Schlafes. Sie wird beim Einschlafen gehemmt. Unterschiedlichen Neurotransmittern wie Serotonin zum Beispiel werden bei der Vermittlung der Schlafstadien eine wichtige Rolle zuteil.

Serotonin wirkt als Gegenspieler der Katecholamine (Gruppe der biogenen Amine Noradrenalin und Dopamin) bei der Schlafeinleitung. Die Serotoninausschüttung steht in Verbindung mit dem REM- Schlaf. Nachts treten im Schlaf zyklische Veränderungen auf, die in Schlafstadien unterteilt werden. Innerhalb der ersten drei Stadien verlangsamt sich die Frequenz der Hirnwellen und die Amplitude wird höher. Das 4. Stadium ist durch sehr langsame, hochamplitudige Wellen ( $\delta$ -Wellen) gekennzeichnet. Alle Stadien werden nach der Tiefschlafphase rückwärts durchlaufen. Anstelle des 1. Stadiums tritt aber nun der REM-Schlaf („rapid eye movement“). *„Dieser ist durch dem Wachzustand ähnliche Hirnwellen sowie durch einen Verlust des Muskeltonus und starke Augenbewegungen gekennzeichnet. In dieser Phase finden die meisten Traumerlebnisse statt. Alle Stadien werden wiederholt durchlaufen, wobei jeder Zyklus in etwa 90 min. dauert.“* (EHLERT, 2003, S. 85).

Die immunologischen Effekte des Schlafens scheinen u.a. von der zirkadianen Rhythmik von Melatonin bedingt zu sein, welches während des Tiefschlafes erhöht ist. Im Kindesalter ist die Konzentration hoch und mit der Dauer des Tiefschlafes im Alter sinkt sie ab. Dies kann

erklären, warum ältere Menschen Probleme mit dem Einschlafen haben. „Im Alter von 45 Jahren lässt die Funktion der Zirbeldrüse drastisch nach und die Melatoninproduktion sinkt um bis zu fünfzig Prozent ihres Normalwertes. Mit zunehmendem Alter sinkt die Melatoninproduktion weiter und erreicht zwischen siebzig und achtzig Jahren Tiefstwerte, die meist nicht einmal mehr gemessen werden können“ (GOLLER, 2009, S.75).

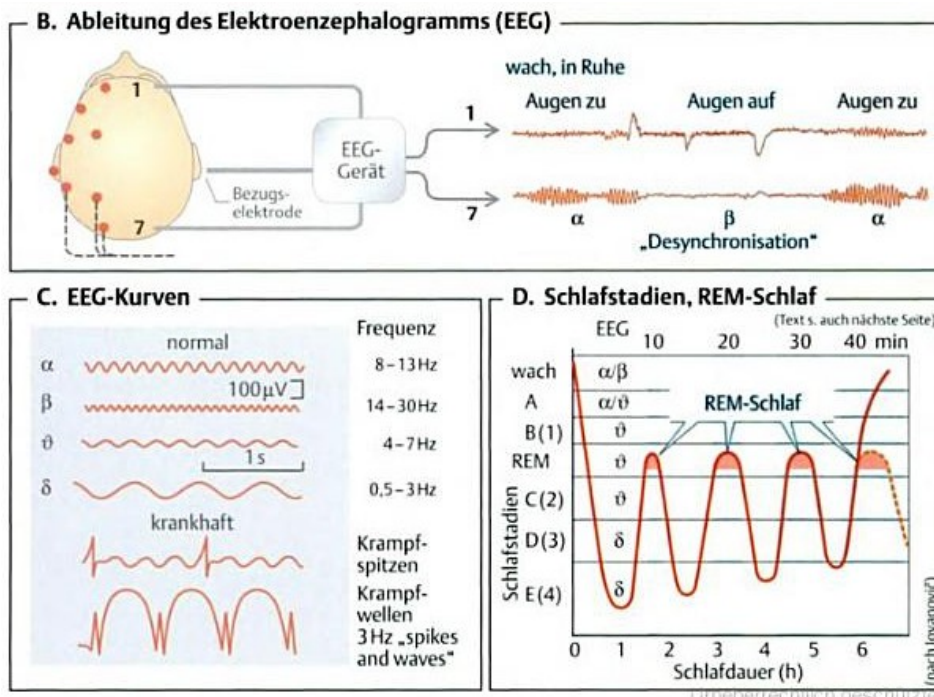


Abbildung 20: Schlafstadien

Melatonin gilt als natürliches Schlafmittel, das im Gegensatz zu anderen Schlafmitteln, keine Auswirkungen auf die REM Traumphasen hat oder Abhängigkeit oder Gewöhnung herbeiführt. Kurz vor dem Schlafengehen eingenommen, kann Melatonin das Einschlafen verkürzen und für einen tiefen und erholsamen Schlaf sorgen (vgl. GOLLER, 2009).

„Vor dem Einschlafen verabreicht, reduziert es Belastungseffekte („Stress“) und kann bei Jetlag den Rhythmus resynchronisieren. Melatonin bewirkt in antigenaktivierten T-Helferzellen die Ausschüttung kleiner Mengen endogener Opioiden. Im Tierversuch wurde damit das Wachstum von Tumoren gebremst und die vielfältigen hormonellen Effekte von Belastung („Stress“) neutralisiert.“ (BIRBAUMER et al., 2006, S.171).

## 7 Jetlag

„Jetlag ist eine Störung von Leistungsfähigkeit, Wohlbefinden und Befindlichkeit aufgrund einer Desynchronisation zwischen endogenen und externen Zeitgebern nach schnellen Reisen über mehrere Zeitzonen, wie sie mit dem Aufkommen von Langstreckenflügen mittels Strahlflugzeugen möglich wurden, in der Phase der Wiederanpassung auf die neue lokale Zeit.“ (SIEDENBURG, 2005, S.359)

Wenn die Signale der Zeitgeber beispielsweise nach einem Transatlantikflug zeitlich verschoben sind, können Schlafprobleme, Vigilanzstörungen (Beeinträchtigung der Wachheit bzw. Aufmerksamkeit. Unterscheidung nach Wachheitsgraden: Somnolenz: Schläfrigkeit, Sopor, Koma), Unwohlsein und andere Symptome des Jetlag auftreten. Die Symptome werden ausgelöst durch das flugbedingte Schlafdefizit, die Phasenverschiebung der biologischen Rhythmen und den unterschiedlichen Zeitbedarf der verschiedenen Rhythmen zur Readaption an den neuen Tag- Nacht- Rhythmus (vgl. WEINECK, 2004, S.557).

<u>Normaler Schlaf</u>	<u>Schlafstörungen durch Jet-Lag</u>
Kurze Einschlafzeit	Einschlafschwierigkeiten
Dauer 6 bis 8 Stunden	Zu wenig Schlaf
Tiefschlafphasen am Anfang	Leichter Schlaf
REM-Schlaf am Ende	Frühzeitiges Aufwachen
Wenig oder keine Wachphasen im Schlaf	Häufiges Aufwachen

Abbildung 21: Schlafstörungen nach Transmeridianflügen

Zusammenhang und Auswirkungen des Jetlags werden besser verständlicher, wenn die Determinanten berücksichtigt werden, die dazu führen:

### - Das Zeitsystem der Erde

Die Erde dreht sich in der Zeit von 24 Stunden einmal vollständig in östlicher Richtung um ihre Achse. Wenn 15 Längengrade überschritten werden- es gibt insgesamt 360 Längengrade- dann ändert sich die Tageszeit, die Zeitdifferenz beträgt eine Stunde. „*Geschieht dies von Westen nach Osten, verkürzt sich der Tag, die Ortszeit schreitet weiter fort, das heißt die Uhr muss um so viele Stunden vorgestellt werden, wie Zeitzonen überflogen wurden. Reist man nach Westen, verhält es sich entgegengesetzt.*“ (THOMECEK, 2001, S.7).

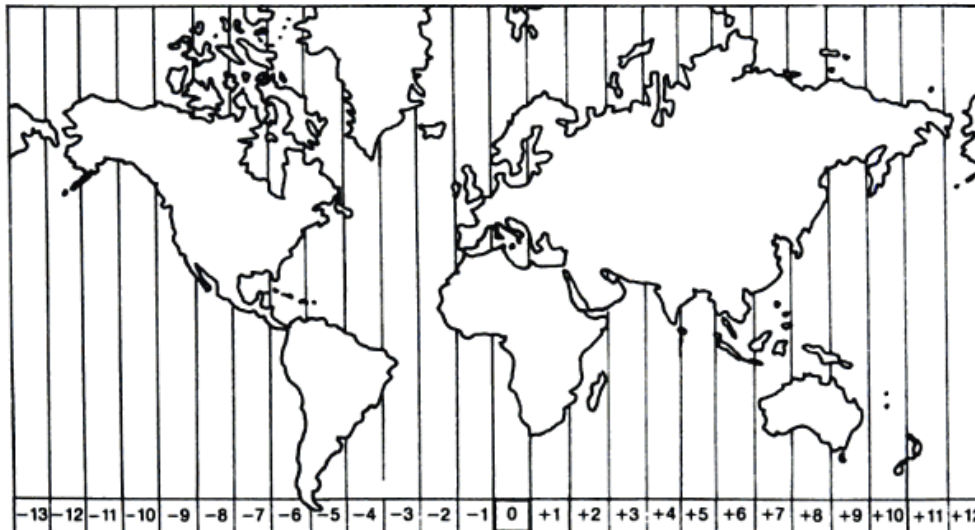


Abbildung 22: Zeitzonekarte der Erde. Es wird die Zeitverschiebung jeder Zone angegeben, wenn es im Gebiet der Mitteleuropäischen Zeit (MEZ) 12 Uhr (0) ist

- Die Reisegeschwindigkeit des Flugzeuges

Wenn die Reisegeschwindigkeit über den Bereich der Zeitverschiebung von mehr als 60-90 min. pro Tag hinausgeht, bleibt das interne Zeitsystem mehr und mehr hinter der sich ändernden Zeit der Umgebung zurück. Dementsprechend verzögert sich auch die Anpassung während der Reise. Beim Durchfliegen von 5 oder mehreren Zeitzonen treten Jetlags auf. *“Chronological and other studies have been devoted to the adjustment to the new timing of the activity- rest rhythm after each shift or transmedian flight (resynchronisation), to tolerance of shift work and to interindividual differences in resetting biological rhythms to their physiological situation.”* (KALES, 1995, S.58).

- Das zirkadiane Zeitsystem

Bei Flügen nach Westen, die den Tag künstlich verlängern, kommt es zu geringeren Diskrepanzen zwischen den verschobenen Zeitgebersignalen und den endogenen Schlaf-Wach- Perioden, als bei Flügen nach Osten. Wenn man von Europa in die USA fliegt, dann sind die Jetlag- Symptome kürzer und leichter, als wenn man den Rückflug von den USA nach Europa unternimmt. Es soll in der Regel mehr als eine Woche dauern, bis die nach der Rückkehr erneut verschobenen Zeitgeber mit der Schlaf- Wach- Periodik und den anderen Rhythmen wieder resynchronisiert sind. Eine Verminderung der Dauer und des Ausmaßes des Jetlags kann erreicht werden, wenn die betroffene Person ihre Aktivität sofort den neuen Zeitgebern anpasst. „ Zu dieser beschleunigten Adaption trägt u.a. bei, dass die Aktivität der

*Effektoren die zirkadianen Generatoren rückwirkend beeinflusst. Ausgiebiger Aufenthalt im Sonnenschein beschleunigt zusätzlich die Verschiebung der Schlaf- Wach- Phasen. Schließlich kann auch die Einnahme von Melatonin das „phase setting“ und damit die Resynchronisierung der externen und internen Rhythmen erleichtern“ (DEETJEN et al, 2005, S.299).*

Es gibt Ähnlichkeit in den Folgen und Symptomen von Jetlag und Schichtarbeit.

*„Nach Zeitzonenflügen sind alle synchronisierenden Einflüsse der Umwelt (physikalische und soziale) phasenverschoben. Im Gegensatz dazu bewirken die Änderungen im Arbeits- Schlaf- Zyklus bei Schichtarbeit den gegenteiligen Effekt. Hier ist die interne Körperzeit verschoben, die physikalischen und sozialen Umwelteinflüsse bleiben jedoch unverändert.“ (THOMECEK, 2001, S.24)*

Unabhängig von Unfallfolgen auf Grund von Schlafstörungen können sich auch weitere gesundheitliche Störungen entwickeln, wenn sich die „innere Uhr“ über mehrere Tage nicht mit der Umwelt synchronisieren lässt. Personen, die sich nicht sofort an Schichtarbeit gewöhnen können, haben Symptome wie andauernde Müdigkeit, Verdauungsprobleme, Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen, unruhigen Schlaf (schlechte subjektive Qualität des Schlafes, Einschlafstörungen, unterbrochener Schlaf mit wiederkehrendem Erwachen) (vgl. KALES, 1995, S.58).

Erschwerende Faktoren im Hinblick auf Jetlag und Nachtarbeit sind konstitutionelle (Morgentypen bei 15 % der Bevölkerung), soziales Umfeld, Umweltfaktoren, Gesundheitsstörungen (Asthma bronchiale, Schlafprobleme, Diabetes mellitus, Verdauungsstörungen, Migräne, Neigungen zu Stimmungsschwankungen, Hypertonie, Alkoholprobleme, Herz-Kreislaufkrankungen, Übergewicht).

Bei den Morgentypen laufen die Körperuhr und damit die endogenen Rhythmen schneller als bei Abendtypen. Das erklärt die bessere Anpassungsfähigkeit von Morgentypen nach West-Ost- Flügen. In umgekehrter Richtung liegt hingegen eine schnellere Anpassung bei Intermediär- und Abendtypen vor (vgl. WEINECK, 2004, S.561). *„Morgentypen erwachen spontan, fühlen sich ausgeruht, stehen ohne Mühe auf und fühlen sich während der Morgen- und Vormittagsstunden am frischesten und leistungsfähigsten.“ (ERN, 2008, S. 26).* Bei Früh- und Nachtschichten vor allem, kommt es zu einer Verkürzung der täglichen Schlafdauer um bis zu vier Stunden. Besonders den „Morgentypen“ gelingt es dabei nicht, das Schlafdefizit an einem freien Tag auszugleichen. Aufgrund ihrer zirkadianen Phasenlage am Morgen können sie nicht wesentlich länger schlafen (vgl. HAPPE, 2009, S. 205).

Langfristige Konsequenzen von Nachtarbeit oder Jetlag (bei Personen, die oft Reisen mit Transmedianflügen machen) können Gesundheitsprobleme sein. Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist erhöht, Magen- Darm- Erkrankungen, Schlafstörungen, psychische Störungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, Übergewicht, sexuelle Störungen, Störungen der Schwangerschaft, erhöhte Unfallgefahr können Folgen sein. Erhöhter Nikotinkonsum ist zu beobachten und in Studien beschrieben (vgl. SIEDENBURG, 2005, S.359).

## 7.1 Resynchronisation

Der physiologische Anpassungsvorgang zwischen dem vorübergehend instabilen Zustand und der vollständigen Anpassung nach dem Flug, den man als Resynchronisation bezeichnet, kann unterschiedlich lange dauern. Faktoren wie Flugrichtung, Zeitgeberstärke, Anzahl der Zeitzonen, individuelle Unterschiede oder innere Dissoziation bestimmen die Geschwindigkeit der Resynchronisation (vgl. THOMECEK, 2001, S.25).

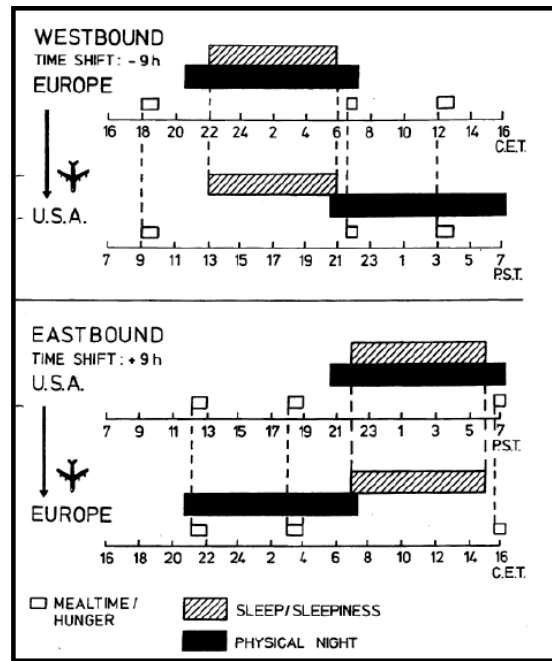


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Auswirkung des Jetlags auf das Bedürfnis zu schlafen und zu essen

Bei Transmedienflügen über 9 Zeitzonen, wie in der Abbildung 23, tritt nach Ankunft in der neuen Zeitzone das Bedürfnis zu schlafen ein, wenn die Bevölkerung in der neuen Umwelt äußerst aktiv ist. Die Betroffenen empfinden Hunger am späten Abend und in der Nacht. Vor dem Abflug wird eine komplette Anpassung an die Ortszeit vorausgesetzt (vgl. THOMECEK, 2001, S.23).

Es gibt Morgen- und Abendtypen. Die meisten Menschen sind jedoch Intermediärtypen. Alter und Geschlecht sind weitere Aspekte, wo Unterschiede zu beobachten sind. So weisen Frauen durchschnittlich eine höhere Körpertemperatur und eine geringere Rhythmusaussprägung der Körpertemperaturschwankungen als Männer auf. Im Alter tritt besonders häufig eine Veränderung der Amplitude auf, die sich bei manchen Rhythmen abflacht (Körpertemperatur, Melatonin), sich bei anderen vergrößert (Insulin, Wachstumshormon). Es treten im Alter

vermehrt Morgentypen auf, da sich die Akrophasen mancher Rhythmen auf einen früheren Zeitpunkt am Tag verschieben. Auch im Hinblick auf die körperliche Aktivität konnte man Unterschiede feststellen, die die Charakteristik der zirkadianen Rhythmik betreffen.

Vor allem bei Leistungssportlern ist die Desynchronisation ein besonders problematischer Faktor. Folgen des Jetlags in Form von suboptimalen Leistungen bei Sportlern sind im Beispiel des schlechten Abschneidens der deutschen Olympiamannschaft bei der Olympiade 2000 in Sydney erwähnt. Für Sportler gilt daher die Empfehlung, mindestens 2 Wochen vor einem Wettkampf anzureisen, um Leistungsminderung durch den Jetlag zu vermeiden. Geschäftsreisende und Wissenschaftler können ebenso durch verminderte Leistung, die aus dem Jetlag resultieren, beeinträchtigt sein (vgl. LEMMERER et al, 2002, S. 744 ff). Unfallgefahren bei komplexen motorischen Tätigkeiten, Erschöpfungszustände, Exacerbation (Ausbruch eines Krankheitsschubs bei chronischen, schubweise verlaufenden Erkrankungen) (<http://www.bionity.com/lexikon/d/Exazerbation>), psychopathologische Prozesse sowie Veränderungen der Immunabwehr werden in diesen Zusammenhang diskutiert. *„Das Ausmaß und das Auftreten des Jetlag sind von der individuellen Disposition, der aktuellen Kondition, dem Ausmaß und der Richtung der Zeitverschiebung sowie den Beanspruchungen am Zielort abhängig.“* (SIEDENBURG, 2005, S.359)

In der Abbildung 24 kann man die Faktoren sehen, die die Resynchronisationsgeschwindigkeit beeinflussen.

<u>Schneller</u>	<u>Langsamer</u>
Abendtyp	Morgentyp
Extravertiert	Introvertiert
Neurotisch	Weniger Neurotisch
Jünger	Älter (ab 45 bis 50)
Flexible Persönlichkeit	Rigide Persönlichkeit
Flexible Schlafgewohnheiten	Rigide Schlafgewohnheiten
Labile Rhythmen	Stabile Rhythmen
Niedrige Amplitude	Hohe Amplitude
Starke Zeitgeber	Schwache Zeitgeber
Tagesverlängerung (Westflug)	Tagesverkürzung (Ostflug)
Hohe Motivation	Niedrige Motivation

Abbildung 24: Faktoren, die die Resynchronisationsgeschwindigkeit beeinflussen

Eine Phasenverschiebung der endogenen Zyklen kann durch Licht (Beleuchtungsstärken zwischen 1500 und 3000 Lux, Tageslicht hat eine Beleuchtungsstärke von mehreren Tausend Lux), wie auch die Applikation von Melatonin bewirkt werden. In wie weit eine Phasenverschiebung erfolgt, ist vom Zeitpunkt der Applikation bzw. von der

Beleuchtungsstärke und Dosis abhängig. Wenn die Lichtexposition zum falschen Zeitpunkt stattfindet, kann die Anpassung an die Nachtarbeit sogar verschlechtert werden. (vgl. SIEDENBURG, 2005, S.361)

Um eine Beschleunigung der Resynchronisierung zu erzielen, werden verschiedene Rezepte gegen den Jetlag empfohlen:

- Ernährung(Kohlenhydrate machen müde: Tryptophan→ Serotonin, Melatonin→ schlaffördernd, Eiweiß wach: Phenylalanin→ Tyrosin,→ Adrenalin→ Wachheit gefördert)
- Externe Zeitgeber bewusst einsetzen (Mahlzeiten, soziale Kontakte, Gespräche, Telefonate, turnusmäßige Aktivitäten während des Tagesablaufs, mentale und psychische Aktivitäten, Tageslicht →Spaziergang an der Sonne)
- Größere physische Belastungen am Ankunftstag vermeiden, am zweiten Tag aber körperlich aktiv sein
- Ggf. Voradaption an Ortszeit des Zielortes bereits zu Hause  
Bei Flug nach Westen den Tag verlängern und nicht schlafen, bei Flügen nach Osten eine verkürzte Nacht einschieben
- Für Kurzaufenthalte (bis 48 Stunden) ist auch das Beibehalten der Heimatzeit denkbar, sofern sich dies mit den geplanten Aktivitäten am Zielort vereinbaren lässt (möglich bei kurzen Zeiträumen bis maximal 4 Tagen, anspruchsvoller Unterbringung und ausreichendem Durchsetzungsvermögen gegenüber der Umgebung)
- Eine partielle Zeitumstellung (man verbleibt nicht mehr vollständig in der Zeitzone des Abflugortes und stellt sie auch nicht vollständig auf die des Zielortes um)
- Die Regeln der Schlafhygiene auf jeden Fall beachten:
  - Schwere Mahlzeiten vor dem Schlafengehen vermeiden
  - Bestimmte Schlafrituale einhalten
  - Keine laute Musik oder Fernsehen vor dem Einschlafen
  - Kein Tagschlaf
  - Regelmäßiges Schlafengehen und Aufstehen
  - Entspannungstechniken können hilfreich sein

(vgl. SIEDENBURG, 2005, S.361)

## **7.2 Mittel zur Linderung von Jetlag**

Die Linderung von Jetlagsymptomen kann mit Hilfe von unterschiedlichen Maßnahmen erfolgen. In einigen Literaturstücken wird auf die Wirkung solcher Maßnahmen hingewiesen.

Abbildung 25 zeigt die unterschiedliche Verteilung dieser Maßnahmen in diversen Literaturquellen (Anzahl = 140). In der Behandlung des Jetlagsyndroms sind zwei Pharmaka - Triazolam und Melatonin- mit phasenverschiebender Eigenschaft genauer untersucht worden und haben positive Ergebnisse geliefert.

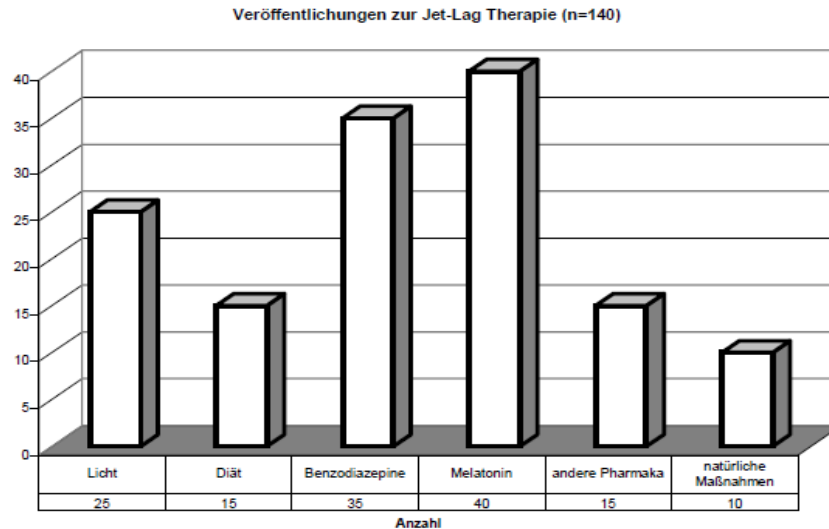


Abbildung 25: Häufigkeit der Literaturquellen

Die beobachtete Linderung von Jetlag durch die Gabe von Melatonin (zu spezifischen Zeiten der Dosierung) erfolgt zumindest zum Teil aufgrund seines hypnotischen Effektes. Es scheint, dass physiologische Aktivität die Melatoninsekretion reduzieren kann. Forschungen hinsichtlich des Ziels, Jetlagsymptome durch Melatonin zu lindern und körperlicher Aktivität sollen in diesem Zusammenhang noch vertieft und vorangetrieben werden (vgl. KALES, 1995, S.59).

<b>Benzodiazepine:</b>	Triazolam Midazolam Temazepam Brotizolam Oxazepam Flurazepam
<b>Stimulantien:</b>	Amphetamine Methylxanthine
<b>Hormone:</b>	Melatonin
<b>Andere Pharmaka:</b>	Antidepressiva Carbachol Parachlorphenylalanin Vitamin B12

Abbildung 26: Pharmaka, deren Wirkung auf zirkadiane Rhythmen untersucht wurde  
 Aus Ergebnissen von diversen Untersuchungen lässt sich schließen, dass die Einnahme von Melatonin positiven Einfluss auf das zirkadiane Zeitsystem des Menschen bei der Resynchronisation hat. Die Wirkung allerdings ist für verschiedene physiologische Parameter unterschiedlich ausgeprägt, sowie interindividuelle Unterschiede sind zu beachten (vgl.

THOMECZEK, 2001, S.57). Die Effektivität von Melatonin auf das Störungsbild des Jetlag ist von Herxheimer und Petrie im *Cochrane Review 2001* klar belegt (vgl. BERGER, 2004, S. 837).

In den USA ist synthetisch hergestelltes Melatonin als Medikament (Bevitamel, VITAMIST) und Nahrungsergänzungsmittel, oft in Kombination mit Vitaminen erhältlich. In Europa ist es nur möglich dieses als Nahrungsergänzungsmittel von Internetmarketiers zu erhalten. (vgl. PFEIFER et al, 2006, S. 242). Vorausgesetzt für die Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland oder Österreich wäre der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Melatonin hat jedoch noch nicht eindeutig diese drei Kriterien erbracht. Die Datenlage zur Toxizität von Melatonin in der klinischen Anwendung ist auch noch sehr lückenhaft. Im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung von Melatonin ist diese Tatsache deshalb bedeutungsvoll, da der Organismus offensichtlich darauf eingestellt ist, bereits auf schwache Änderungen der Plasmakonzentration von Melatonin zu reagieren. Die völlige Unbedenklichkeit von Melatonin kann nicht bestätigt werden (vgl. THOMECZEK, 2001, S.57).

### **7.3 Dosierung und Nebenwirkungen**

Melatonin wird zur Verbesserung der Wirksamkeit und Verminderung der toxischen Nebenwirkung verschiedener Chemotherapeutika (zum Beispiel Cisplatin, Etoposid, Anthrazykline und 5- Fluorouracil) angewandt: 20 - 40 mg abends. Die Dosierung zur Verbesserung des Schlafes und Reduktion psychischer Anspannungen bei Krebspatienten beträgt 20 mg abends. Zur Verminderung von Tumorkachexie sind es 20- 40 mg abends und zur Verbesserung des Schlaf- Wach-Rhythmus bei Insomnie sind es 3-5 mg abends.

Als Nebenwirkungen von Melatonin werden folgende Beschwerden angegeben:

- Müdigkeit
- Bei Überdosierung evtl. Ovulationshemmung,
- Bei Langzeiteinnahme können toxische Effekte zwar nicht ausgeschlossen werden aber eine Einnahme von 20- 40 mg vor dem Schlafengehen auch über längere Zeit hat keine Nebenwirkungen erzeugt.
- Steigerung von Entzündungsreaktionen bei rheumatoider Arthritis durch Erhöhung von IL-12 und Stickoxid (NO)- Produktion von synovialen Makrophagen.
- Zunahme eines Lymphomwachstums

Verunreinigtes Tryptophan hat vor einigen Jahren zu schweren zum Teil irreversiblen Erkrankungen (Eosinophilie- Myalgie- Syndrom) bei Melatoninkonsumenten geführt, heute ist dies durch bessere Qualitätskontrolle unwahrscheinlich (vgl. PFEIFER et al, 2006, S. 242).

## 8 Schlussfolgerung

Die Absicht dieser Arbeit war es, das breite Spektrum der Wirkung von Melatonin zu erläutern. Besonders sollte die Notwendigkeit des Hormons für die zirkadiane Rhythmik hervorgehoben werden. Spezielles Interesse gilt auch dem Syndrom des Jetlags, denn besonders in der Störung der zirkadianen Rhythmik wird erst die Bedeutung natürlicher Zyklen deutlich.

Im Zuge der Literaturrecherche sind besonders viele englische Literaturquellen aufgetaucht, die sich im Speziellen mit Melatonin befassen und sich der Erforschung dieses Hormons anhand von *in vitro* und *in vivo* Versuchen widmen.

Folgende Aspekte werden unmittelbar mit Melatonin in Verbindung gebracht: Die Hormonentwicklung in der Dunkelheit, Radikalfänger, chronobiologischer und chronohypnotischer innerer Schlafvermittler, photoperiodisches Molekül.

Seitdem Melatonin entdeckt wurde, hat es eine erheblich große Anzahl an Veröffentlichungen gegeben, die sich mit Aspekten in diesen Feldern beschäftigten. Für Neuroendokrinologen, Schlafspezialisten, Onkologen und auf dem Gebiet neurowissenschaftlicher Forschungen ist in der Fachliteratur die Wirkung von Melatonin beschrieben worden. Ergebnisse auf diesen Gebieten wurden präsentiert.

Es steht außer Zweifel, dass Melatonin ein Hormon ist, das besonders große Bedeutung für den Menschen hat und dem bezüglich des geregelten Ablaufs der natürlichen Rhythmen eine wichtige Rolle zugesprochen wird. Manche der Mechanismen, in die Melatonin eingebunden ist, sind sehr detailliert erforscht.

Melatonin wirkt:

- antigonadotrop
- hypnotisch und chronobiologisch
- antioxidativ
- es vermindert die Körpertemperatur und senkt den Blutdruck

Manch anderer Bereiche bedarf es sicher noch näherer Betrachtung und genauerer Ergebnisse:

- die exakte Dosierung
- Wirkungen in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen oder anderen Störungen
- optimale Einnahmezeit
- Nebenwirkungen

Von Forschern der Chronobiologie wird immer wieder darauf hingewiesen, dass es kritisch, wenn nicht sogar gefährlich sein kann, den natürlichen Rhythmus zu ignorieren. In der schnelllebigen Zeit wird immer unregelmäßiger geschlafen, immer größere Distanzen werden in kürzester Zeit überwunden um schnell ans Ziel zu gelangen. Dabei ist die „innere Uhr“ ein notwendiger Parameter physiologischer Vorgänge. Der sollte nicht erst dann Bedeutung haben, wenn es zu Störungen kommt. Melatonin erfüllt die wichtige Zeitgeberfunktion in dem Rhythmus. Bei Schichtarbeit und Jetlag zeigen sich ähnliche Symptome, die durch eine Störung der zirkadianen Rhythmik zu Stande kommen. Verschiedene Maßnahmen, wie eine Resynchronisation beschleunigt werden kann, wurden in der Arbeit angeführt. In mancher Literatur wird genauer auf Diät, Lichttherapie oder andere Pharmaka im Zusammenhang mit der Prophylaxe und Therapie von Jetlag eingegangen. Hier wurden diese nicht näher behandelt. Die Voranpassung an den Flug, natürliche Maßnahmen und eine strikte Anpassung an Zeitgeber (Aktivität und Ruhe, Nahrungsaufnahme, Schlaf- Wach- Rhythmus usw.), sind sichere und nebenwirkungsfreie Methoden im Hinblick auf die Resynchronisation. Aus diesem Grund sind sie auf alle Fälle zu empfehlen. Melatonin wird zwar in einer Vielzahl der Literatur als effektiv im Zusammenhang mit der Behandlung von Jetlagsymptomen genannt, kann aber nicht als Pharmakon empfohlen werden, denn die Literatur weist darauf hin, dass manche Studien noch lückenhaft bezüglich Nebenwirkungen, exakter Dosierung, Wirkungsdauer oder Einnahmezeit sind.

Um fundiertes Wissen zu gewährleisten und die Ergebnisse aktuell zu halten, wird weitere Forschung nötig sein. Besonders in der Beziehung, ob Melatonin als Medikation für Jetlag oder psychologische Störungen geeignet ist und in welchen Mengen. Die Nebenwirkungen sind nicht ausreichend erfasst.

## **Literaturverzeichnis**

- AHONEN, J., Lahtinen, T., Sandström, M., Pogliani, G., (2003): Sportmedizin und Trainingslehre- Schattauer, Stuttgart
- BERGER, M.(2004): Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie, 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München
- BIRBAUMER, N., Schmidt, F., (2006): Biologische Psychologie., 6. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- BRAUN, G.M. (1994): Light, melatonin and the sleep-wake cycle. J Psychiatr Neurosci 19, 345-353
- BRAUN von Gladiß, K., (2004): Med.ex.journal- Empfindlichkeit von Lebewesen 6 (1): 5
- CADENAS, E., Packer, L. (2002): Handbook of antioxidants, 2. Auflage, Marcel Dekker Inc., New York
- DEETJEN, Speckmann, Hescheler, (2005): Physiologie, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München
- DRENCKHAHN D.[Hrsg.], Benninghoff (2004): Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie und Zellbiologie, 16. Auflage, Urban& Fischer
- EHLERT, U., (2003): Verhaltensmedizin, Springer Verlag, Heidelberg/ Berlin
- ERN, G., Fischbach, R., D. (2008): Gesunder Schlaf: Endlich wieder gut schlafen, Humboldt Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover
- FALLER, A., Schünke, M. & Schünke G., (2004): Der Körper des Menschen.- Einführung in Bau und Funktion, 14. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart/New York.
- GOLLER, W., (2009): Was verschweigt die Schulmedizin?, Books on Demand Gmbh, Norderstedt
- HAPPE, S., Walther, B. W. (2009): Schlafmedizin in der Praxis: Die Internationale Klassifikation von Schlafstörungen in Fallberichten, Ecomed MEDIZIN Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Heidelberg Münschen Hamburg

HICK, C., Hick A., (2009): Intensivkurs Physiologie, 6. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

HICK, C., Hartmann, J., Jochenhövel, F. (2006): Intensivkurs Physiologie, 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

KALES, A.(1995): Pharmacology of sleep, Springer Verlag, Heidelberg/Berlin

KUGLER, P., (2006): Zelle Organ Mensch: Bau, Funktion und Krankheiten; 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

LEMMERER, B. (2002): Jet Lag in athletes after eastward and westward time-zone transition, Chronobiological International 19 (4): 743- 764

LÖFFLER, G., Petrides, E., Heinrich, P. (2007): Biochemie und Pathochemie, 8. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg/ Berlin

MARTIN, M. [Hrsg.], (2006): Labormedizin in der Naturheilkunde, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

PFEIFER, B., Preiß, J., Unger, C. [Hrsg.](2006): Onkologie integrativ, Konventionelle und komplementäre Therapie, Urban & Fischer Verlag, München

PRITZEL, M., BRAND, M., MARKOWITSCH, H.J (2009): Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

RICHTER, I.(2007): Lehrbuch für Heilpraktiker, Medizinische und juristische Fakten, 6. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

ROSSMANITH, W., Kleine, B. (2010): Hormone und Hormonsystem- Lehrbuch der Endokrinologie, 2. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg/Berlin

SIEDENBURG, J. (2005): Kompendium Reisemedizin und Flugreisemedizin, Books on Demand GmbH., Norderstedt

SPECKMANN, E., Hescheler, J., Köhling, R. (2008): Repetitorium Physiologie, 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

STAEDT J., Riemann, D.(2007): Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen, !. Auflage, Kohlhammer GmbH, Stuttgart

THOMECEK, H. (2001) Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur

VAN DEN BERG, F. [Hrsg.], (2005): Angewandte Physiologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

WATSON, R.(1999): Melatonin and the promoting of health, CRC Press LLC, Boca Raton/Florida

WEINECK, J. (2004): Sportbiologie, 9. Auflage, Spitta Verlag & Co KG, Balingen

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Hormonproduzierende Drüsen*: VAN DEN BERG, F. [Hrsg.], (2005): Angewandte Physiologie- Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (S.159)

Abbildung 2: *Endokrine Drüsen*: AHONEN, J., Lahtinen, T., Sandström, M., Pogliani, G., (2003): Sportmedizin und Trainingslehre- Schattauer, Stuttgart, (S.32)

Abbildung 3: *Die Zirbeldrüse*: ROSSMANITH, W., Kleine, B., (2010): Hormone und Hormonsystem- Lehrbuch der Endokrinologie, 2. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg/Berlin, (S. 205)

Abbildung 4: *Die Lage der Zirbeldrüse im Gehirn*

URL:

[http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.matrixseite.de/gfx/3auge3.jpg&imgrefurl=http://www.matrixseite.de/Texte/zirbeldruese.html&usg=\\_\\_Ua8ojiBTIJLBPvlnW\\_US72oJzQk=&h=234&w=287&sz=21&hl=de&start=1&itbs=1&tbnid=4AtDuFthiw1y3M:&tbnh=94&tbnw=115&prev=/images%3Fq%3DZirbeldr%25C3%25BCse%26hl%3Dde%26sa%3DG%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1](http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.matrixseite.de/gfx/3auge3.jpg&imgrefurl=http://www.matrixseite.de/Texte/zirbeldruese.html&usg=__Ua8ojiBTIJLBPvlnW_US72oJzQk=&h=234&w=287&sz=21&hl=de&start=1&itbs=1&tbnid=4AtDuFthiw1y3M:&tbnh=94&tbnw=115&prev=/images%3Fq%3DZirbeldr%25C3%25BCse%26hl%3Dde%26sa%3DG%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1) Stand:30.3.2010

Abbildung 5 : *Querschnitt durchs Gehirn*: AHONEN, J., LAHTINEN, T., SANDSTRÖM, M., POGLIANI, G. (2003): Sportmedizin und Trainingslehre- Schattauer, Stuttgart, (S. 39)

Abbildung 6: *Neuronaler Schaltkreis für die Steuerung der Zirbeldrüse*: DRENCKHAHN, D.[Hrsg.], Wschke, J.(2008): Benninghoff Taschenbuch der Anatomie, 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München (S.371)

Abbildung 7: *Zirbeldrüse und Melatonin*: AHONEN, J., LAHTINEN, T., SANDSTRÖM, M., POGLIANI, G. (2003): Sportmedizin und Trainingslehre- Schattauer, Stuttgart, (S.39)

Abbildung 8: *Chemischer Aufbau und Biosynthese von Melatonin*:

URL:

[http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi%3Fbook%3Dbnchm%26part%3DA944%26blobname%3Dch13f5.jpg&imgrefurl=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi%3Fbook%3Dbnchm%26part%3DA944&usg=\\_\\_GUwZGgT71Sy8dccccRBBsCYrmuI=&h=576&w=541&sz=72&hl=de&start=106&um=1&itbs=1&tbnid=nI92hJeSOa5FNM:&tbnh=134&tbnw=126&prev=/images%3Fq%3Dmelatonin%2Bsy](http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi%3Fbook%3Dbnchm%26part%3DA944%26blobname%3Dch13f5.jpg&imgrefurl=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi%3Fbook%3Dbnchm%26part%3DA944&usg=__GUwZGgT71Sy8dccccRBBsCYrmuI=&h=576&w=541&sz=72&hl=de&start=106&um=1&itbs=1&tbnid=nI92hJeSOa5FNM:&tbnh=134&tbnw=126&prev=/images%3Fq%3Dmelatonin%2Bsy)

[nthese%26start%3D105%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1R2ADRA\\_deAT343%26ndsp%3D21%26tbs%3Disch:1](#), Stand: 30.3.2010

Abbildung 9: *Biosynthese von Melatonin und Metabolismus*: HING SING YU, Reiter R.J. (2000): Melatonin, Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, (S.4)

Abbildung 10: *Melatonin Abgabe ins Blut*

URL: <http://biology.ucf.edu/~logiudice/zoo3713/Files/image1156.gif>, Stand: 30.3.2010

Abbildung 11: *Darstellung des Verlaufes der Sehbahn im menschlichen Gehirn*

URL:

[http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=982436491&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=982436491.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=982436491&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=982436491.pdf), Stand: 29.3.2010

Abbildung 12: *Steuerung der Melatoninsekretion*

URL:

[http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.biokurs.de/Bilder/melsek.gif&imgrefurl=http://www.biokurs.de/melatde.htm&usg=\\_\\_-GqE0TtbA59nVYIdzXs6MZ\\_SOvg=&h=344&w=575&sz=23&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=nKQ6A-BH2\\_2cHM:&tbnh=80&tbnw=134&prev=/images%3Fq%3DMelatoninsekretion%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1T4ADRA\\_deAT343AT344%26tbs%3Disch:1](http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.biokurs.de/Bilder/melsek.gif&imgrefurl=http://www.biokurs.de/melatde.htm&usg=__-GqE0TtbA59nVYIdzXs6MZ_SOvg=&h=344&w=575&sz=23&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=nKQ6A-BH2_2cHM:&tbnh=80&tbnw=134&prev=/images%3Fq%3DMelatoninsekretion%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1T4ADRA_deAT343AT344%26tbs%3Disch:1)  
Stand: 30.3.2010

Abbildung 13: *Systematische Melatonin- Wechselwirkungen*: BRAUN von Gladiß, K., (2004): Med.ex.journal- Empfindlichkeit von Lebewesen 6 (1): [http://members.med-ex.at/\\_journal/med-ex-2004\\_1/medex-2004-1.pdf](http://members.med-ex.at/_journal/med-ex-2004_1/medex-2004-1.pdf)

Abbildung 14: *Ruhebedürfnis im Zusammenhang mit Kreislaufkomplikationen, Fehlerrate und Tod*

URL:

[http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.gimborn.at/picture/schlaf\\_erholung/nacht\\_zu\\_kurz/nacht\\_zu\\_kurz\\_01.jpg&imgrefurl=http://www.gimborn.at/index.php%3Fid%3D71,172,0,0,1,0&usg=\\_\\_LluPai3o8qLGgHI6\\_vFeLIQqVdU=&h=298&w=300&sz=18&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=FelXxYdyqWEsM:&tbnh=115&tbnw=116&prev=/images%3F](http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.gimborn.at/picture/schlaf_erholung/nacht_zu_kurz/nacht_zu_kurz_01.jpg&imgrefurl=http://www.gimborn.at/index.php%3Fid%3D71,172,0,0,1,0&usg=__LluPai3o8qLGgHI6_vFeLIQqVdU=&h=298&w=300&sz=18&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=FelXxYdyqWEsM:&tbnh=115&tbnw=116&prev=/images%3F)

[q%3DSchlaf%2Berholung%2Bnacht%2Bkurz%2Bgeo%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1T4ADRA\\_deAT343AT344%26tbs%3Disch:1](http://www.gimborn.at/picture/schlaf_erholung/nacht_zu_kurz/nacht_zu_kurz_01.jpg) Stand: 5.4 2010

Abbildung 15: *Beispiele von Akrophasen, physiologische Rhythmen und Verhaltensrhythmen*: THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (S.13)

Abbildung 16: *Funktionelle Organisation zirkadianer Schrittmacher*: DEETJEN, Speckmann, Hescheler, (2005): Physiologie, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, (S.298)

Abbildung 17: *Zirkadiane Rhythmik: Zeitpunkt der maximalen Funktion wichtiger Lebensparameter im Tagesverlauf*: EHLER, U., (2003): Verhaltensmedizin, Springer Verlag, Heidelberg/ Berlin, (S.86)

Abbildung 18: *Schwankungen der bioelektrischen Aktivität des SCN, der Körpertemperatur und der Zahnschmerzschwelle*: DEETJEN, Speckmann, Hescheler, (2005): Physiologie, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, (S. 297)

Abbildung 19: *Körpereigenes Thermostat steuert den Schlaf- Wach- Rhythmus*

URL:

[http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.gimborn.at/picture/schlaf\\_erholung/nacht\\_zu\\_kurz/nacht\\_zu\\_kurz\\_01.jpg&imgrefurl=http://www.gimborn.at/index.php%3Fid%3D71,172,0,0,1,0&usg=\\_\\_LluPai3o8qLGgHI6\\_vFeLIQqVdU=&h=298&w=300&sz=18&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=\\_FelXxYdyqWEsM:&tbnh=115&tbnw=116&prev=/images%3Fq%3DSchlaf%2Berholung%2Bnacht%2Bkurz%2Bgeo%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1T4ADRA\\_deAT343AT344%26tbs%3Disch:1](http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.gimborn.at/picture/schlaf_erholung/nacht_zu_kurz/nacht_zu_kurz_01.jpg&imgrefurl=http://www.gimborn.at/index.php%3Fid%3D71,172,0,0,1,0&usg=__LluPai3o8qLGgHI6_vFeLIQqVdU=&h=298&w=300&sz=18&hl=de&start=1&um=1&itbs=1&tbnid=_FelXxYdyqWEsM:&tbnh=115&tbnw=116&prev=/images%3Fq%3DSchlaf%2Berholung%2Bnacht%2Bkurz%2Bgeo%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN%26rlz%3D1T4ADRA_deAT343AT344%26tbs%3Disch:1) Stand: 5.4 2010

Abbildung 20: *Schlafstadien*: SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A. (2007): Taschenatlas Physiologie (2007), 7.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (S.335)

Abbildung 21: *Schlafstörungen nach Transmeridianflügen*: THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (S.42)

Abbildung 22: *Zeitzonekarte der Erde. Es wird die Zeitverschiebung jeder Zone angegeben, wenn es im Gebiet der Mitteleuropäischen Zeit (MEZ) 12 Uhr (0) ist*: WEINECK, J. (2004): Sportbiologie, 9. Auflage, Spitta Verlag & Co KG, Balingen (S.557)

Abbildung 23: *Schematische Darstellung der Auswirkung des Jetlag auf das Bedürfnis zu schlafen und zu essen:* THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachenzur (S.24)

Abbildung 24: *Faktoren, die die Resynchronisationsgeschwindigkeit beeinflussen:* THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachenzur (S.30)

Abbildung 25: *Häufigkeit der Literaturquellen:* THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachenzur (S.37)

Abbildung 26: *Pharmaka, deren Wirkung auf zirkadiane Rhythmen untersucht wurden:* THOMECEK, H. (2001): Prophylaxe und Therapie des Jet- Lag Syndroms, Dissertation, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachenzur (S.42)