

Physiologie des Menschen unterwegs

Prof. Dr. Hanns-Christian Gunga

Zusammenfassung

Im Vortrag werden die physiologischen Auswirkungen und Adaptationsprozesse bei Reisen in kalte, feucht-warme und trocken-heiße Klimate sowie verschiedene Höhenlagen behandelt. Dies beinhaltet Ausführungen zum Wärmehaushalt und der Temperaturregulation des Menschen unter extremen Bedingungen sowie die Pathophysiologie von spezifischen Hitzeerkrankungen wie Hitzekollaps und Hitzschlag. In der Höhenphysiologie werden sowohl die Mechanismen und der *Zeitgang* der Höhenanpassung dargestellt als auch die Pathophysiologie der Akuten Höhenkrankheit, des Höhenlungen- und Höhenhirnödems einschließlich der möglichen präventiven Maßnahmen erläutert.

Schlüsselwörter: Wasserhaushalt, Temperaturregulation, Hypoxie, Extreme Umwelt, Akklimatisation, Erkrankung

1. CIRCADIANER RHYTHMUS

Definition und Regulation

Die rhythmische Veränderung von physiologischen Variablen ist ein quasi ubiquitär vorkommendes Phänomen in lebenden Organismen (1). Verschiedene unterschiedliche Rhythmen scheinen dabei nebeneinander zu existieren, von langwelligen Veränderungen, wie dem weiblichen Menstruations-Zyklus bis hin zu Änderungen vieler Parameter im circadianen Rhythmus, also wiederkehrend innerhalb von 24 Stunden. Mehrere frühe wissenschaftliche Arbeiten haben sich mit den rhythmischen Veränderungen von physiologischen Parametern über den Tag hinweg beschäftigt, so zum Beispiel mit der Pulsrate (2), dem Gasaustausch (3) oder der Körpertemperatur, welche ihr Maximum am frühen Abend erreicht (gegen 18:00 Uhr) und ihren Tiefpunkt zwischen den Nacht- und frühen Morgenstunden hat (gegen 04:00 Uhr) (4). Diese Rhythmik erscheint angeboren, Veränderungen äußerer Einflüsse wie z.B. Fasten oder körperliche Aktivität haben keinen Einfluss auf diese Tagerhythmik (5). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass trotz Isolation von äußeren zeitlichen Orientierungssignalen, so genannten Zeitgebern, hauptsächlich dem Sonnenlicht, aber auch sozialer Interaktion, der circadiane Rhythmus bestehen bleibt, nur die Phasenlänge des Rhythmus verlängert sich (6). Daraus schloss man, dass ein endogener Ursprung für den circadianen Rhythmus existiert. Seit dem konnten viele ähnliche Versuche einen endogenen Rhythmus von ca. 24,5 Stunden darstellen, wenn der menschliche Organismus von äußeren Zeitgebern entkoppelt wird (7).

Der circadiane Rhythmus hat seinen Ursprung in einem Schrittmachersystem, welches sich im Nucleus suprachiasmaticus des anterioren Hypothalamus befindet (SCN) (8-11). Dieses System koordiniert die molekularen Uhren der peripheren Zellen über seinen Einfluss auf die Körperkerntemperatur, auf verschiedene Hormonkonzentrationen und auf das menschliche Verhalten (12). Die molekularen Uhren der peripheren Zellen bestehen molekular-biologisch betrachtet aus einer Transcriptions-Translations Feedback Schleife zwischen sogenannten clock-related-Genen (z. B. Per1-2 [Period], Cry1-2 [Cryptochrome]) und einem Protein-Dimer (BMAL1-CLOCK – “Brain and Muscle ARNT-Like protein 1” und “Circadian Locomotor Output Cycles Kaput”) auf welche via Hormonen und Cytokinen Einfluss genommen wird (13) [Grafik 1].

Ein gängiges Modell des zentralen Schrittmachers besteht aus einem im SCN befindlichen Oszillator, der den 24-Stunden-Rhythmus generiert und sich über Eingangssignale mit externen Stimuli synchronisiert, wie hauptsächlich dem natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus. Der Synchronisationsprozess, der die internen Vorgänge an die externen Stimuli anpasst, wird auch als Entrainment bezeichnet (14). Licht, das auf die Netzhaut fällt, wird als entsprechende Information über einen direkten Zugang an das circadiane System weitergeleitet. [Grafik 2], dem Tractus retinohypothalamicus (RHT) (15) sowie über einen indirekten Zugang über den Tractus geniculohypothalamicus, auch als intergeniculate leaflet (IGL) bezeichnet (16).

Neben den bekannten Photorezeptoren Zapfen und Stäbchen wurde ein weiterer Melanopsin enthaltender Typ retinaler Ganglionzellen entdeckt, die als hauptsächliche Photorezeptoren für den circadianen Rhythmus gelten (17-20). Diese Rezeptoren haben ihre höchste Empfindlichkeit für Licht der Wellenlänge um 460nm, dem Blauanteil des Lichtes, welches die größte Fähigkeit gezeigt hat, die Melatoninsekretion zu supprimieren und den circadianen Rhythmus zu beeinflussen (21, 22). Melatonin, ein Tryptophanmetabolit, wird von der Glandula pinealis (Zirbeldrüse) sezerniert, welche afferente Eingänge und efferente Ausgänge zu anderen Teilen des Circadianen Systems besitzt. Die Glandula pinealis erhält Informationen über das Ganglion cervicale superius des Sympathicus, welcher seinerseits Afferenzen aus dem SCN erhält. Melatonin der Glandula pinealis wiederum beeinflusst den

SCN und somit die circadiane Rhythmik indem es über eine Hemmung der Neurone des SCN einen Schlaf-fördernden Zustand herbeiführt (23,24).

Ein funktionelles Modell der circadianen Rhythmik besteht aus einem endogenen circadianen Prozess (Prozess C) und einem homeostatischen Prozess (Prozess S) sowie Einflussgrößen aus der Umgebung. Der endogene Prozess C fördert das Wachsein während des Tages und die Konsolidierung des Schlafes während der Nacht zusammen mit der Synchronisierung der äußeren Bedingungen (25-29). Darüber hinaus akkumuliert sich der homeostatische Prozess S als Funktion des vorherigen Wachseins an, so dass die Schlafneigung bzw. Müdigkeit stetig ansteigt, bis dieser Antrieb wieder durch Schlaf verringert wird. Schlaf ist nach wie vor die einzige bekannte Möglichkeit, den Schlafantrieb des homeostatischen Prozesses zu reduzieren (30-32). Diese Prozesse sind auch mit der Wärmeregulation verbunden, so wurde gezeigt, dass Schlaf normalerweise eingeleitet wird, wenn die Körpertemperatur anfängt zu fallen und das Aufwachen ausgelöst wird, nachdem die Körpertemperatur wieder zu steigen beginnt (33). Auch ist ein hypothermischer Effekt von Melatonin gezeigt worden, welcher die Schlafneigung (34) fördert. Die Induktion des Schlafes durch einen peripheren Wärmeverlust durch eine Vasodilatation der Hautgefäße, gefolgt von einer Abnahme der Körperkerntemperatur zeigt zusätzlich die Vernetzung zwischen dem Schlaf-Wach-Rhythmus und der Wärmeregulation (34).

Das hochgradig regulierte System des circadianen Rhythmus kann auf vielfältige Weise gestört werden, so dass es zu einer Inkongruenz der endogenen circadianen Phase und den äußeren 24-Stunden basierten physikalischen und sozialen Umweltbedingungen kommt.

2. CIRCARDIANE ASYNCHRONITÄT

Eine Asynchronität bzw. ein Versatz des circadianen Rhythmus kann entstehen, wenn die äußeren Zeitgeber nicht mehr synchron zu dem endogenen Rhythmus sind. Eine entsprechende Störung findet sich z. B. bei Schichtarbeitern oder beim Jet-Lag. Dies kann zu verkürzten Schlafphasen führen, was wiederum mit einem erhöhten Risiko anderer Erkrankungen verbunden sein kann, wie z. B. Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck und verminderter Immunkfunktion (35-46).

Jet Lag Disorder

Beim Jet Lag kommt es zu einem Versatz zwischen dem circadianen Rhythmus und den externen Zeitgebern durch eine große zurückgelegte Distanz über mehrere Zeitzonen hinweg. Die entstehenden Symptome können in ihrer Ausprägung unterschiedlich sein, je nachdem wie viele Zeitzonen zurückgelegt wurden und in welche Richtung gereist wurde. Meist sind die Symptome nur temporär und sistieren nach einigen Tagen. Die Reise nach Osten resultiert meist in dem Problem, nicht einschlafen zu können, während die Reise nach Westen die Schwierigkeit für den Reisenden mit sich bringt, nicht wach bleiben zu können (47). Weitere Symptome sind generelles Unwohlsein, gastrointestinale Störungen und verminderte Leistungsfähigkeit (47,48), hinzu kommt ein Erschöpfungszustand, hervorgerufen durch eine lange Flugreise mit relativ beengtem Platzangebot der Economy Class (49). Einige Studien zeigen, dass ältere Reisende weniger vom Jet Lag betroffen sind (50,51), dem gegenüber stehen Studien, bei denen Personen mittleren Alters (Alter 37-52) einen fragmentierteren Schlaf hatten und nach einem Flug über sechs Zeitzonen weniger aufmerksam waren als eine jüngere Vergleichsgruppe (Alter 18-25) (52).

Die Behandlung besteht meist darin, den inneren circadianen Rhythmus an die neuen Gegebenheiten anzupassen. Die Anpassung des Verhaltens, bei der entsprechend der lokalen Zeit bewusst soziale und berufliche Aktivitäten sowie eine entsprechende Exposition

gegenüber dem Sonnenlicht eingehalten werden sollten, können dazu beitragen, die Symptome des Jet Lag zu lindern (53,54). Eine generelle Empfehlung bei einer Reise von bis zu acht Zeitzonen ist eine Exposition mit hellem Licht am Morgen nach einer Reise gen Osten und einer Exposition am Abend nach einer Reise gen Westen (55). Ebenso wie bei Schichtarbeitern kann es helfen, Sonnenbrillen zu tragen, um zu unerwünschten Zeiten eine Exposition mit Sonnenlicht zu vermeiden (56), dies kann auch schon am Ursprungsort durchgeführt werden, um sich auf die neue kommende Situation vorzubereiten. Je nach Möglichkeit können die Schlaf- und Wachzeiten so schon dem Zielgebiet angepasst werden. Wenn bei einer Reise gen Osten die zurückgelegten Zeitzonen acht bis zehn überschreitet, dann ist es meist ratsamer, die Symptome wie einer Reise gen Westen zu behandeln, da es meist schwieriger ist, den circadianen Rhythmus zu beschleunigen (früher zu Bett gehen) als ihn zu verzögern (länger wach bleiben) (57,58). Neben der Exposition gegenüber hellem Licht ist auch eine unterstützende Gabe von Melatonin möglich (47,59-61). Eine individuelle Anpassung ist zusätzlich nötig und sollte berücksichtigt werden, wenn der Reisende zuvor bereits an einem Jet Lag durch zurückliegende Reisen leidet, oder einen atypischen circadianen Rhythmus aufweist wie z. B. durch Schichtarbeit.

3. SCHLAF UND CIRCADIANER RHYTHMUS UNTER EXTREMEN BEDINGUNGEN

Die menschliche Neugier und die Suche nach neuen Territorien haben Entdecker, Soldaten, Forscher und Unternehmer in neue, teils unwirtliche Gebiete gebracht. Extreme Umgebungsbedingungen haben Einfluss auf die verschiedensten physiologischen Vorgänge und können auch den circadianen Rhythmus und dessen offensichtlichsste Äußerung, den Schlaf-Wach-Rhythmus entsprechend stören und zu einem Schlafmangel führen (31,62)

Heisse Klimate

Es ist allgemein bekannt, dass es während einer heißen Sommernacht zu gestörtem Schlaf kommen kann (63). Die Anzahl der Schlafstörungen ist insbesondere erhöht während einer plötzlichen Hitzewelle, wie die, die 2003 ganz Europa traf und in Frankreich allein ca. 15.000 Menschenleben kostete (64). Es gibt verschiedene Ansätze in denen Wissenschaftler versucht haben, die Bedingungen des Schlafes im Zusammenhang mit Umgebungshitze zu erforschen. Exposition gegenüber Hitze vor dem Schlaf, wie z. B. von Saunabesuchen (65) oder heißen Bädern (66) konnte eine Steigerung des Anteils an Slow Wave Sleep (SWS) bewirken. Dabei wurde die Änderung des SWS Anteils mit der Änderung der Körpertemperatur in Verbindung gebracht (62). Hitzebelastungen während des Schlafes, mit einer Umgebungstemperatur (dry bulb temperature) zwischen 31 und 38 °C brachte hingegen eine Reduktion sowohl des SWS als auch des REM-Schlafes (67) sowie zu Unterbrechungen des Schlafes (68). Je nachdem ob die Hitzeexposition vor oder während des Schlafes auftritt, kann es also zu unterschiedlichen Effekten kommen. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass tolerierte Hitzebelastungen während des Tages zu einer Erhöhung des SWS führen; nicht-tolerierte Belastungen führen zu einer SWS Beeinträchtigung. Schlaf-Stabilität und REM-Schlaf sind insbesondere empfindlich gegenüber Hitzebelastungen während des Schlafes; diese Parameter zeigen somit synchrone Veränderungen während einer nächtlichen Hitzebelastung (69).

Kalte Klimate

Die Erforschung des circadianen Rhythmus in kalten Klimaten hat bislang zu unterschiedlichen Resultaten geführt. Einige Teilnehmer (männlich) zeigten einen sehr gestörten Schlaf (70), während weibliche Teilnehmerinnen nur eine geringe Veränderung ihres SWS aufwiesen (71). Andere Untersuchungen zeigten keine Veränderung der Schlafmuster, nur eine längere Wachphase bis die Teilnehmer schließlich einschliefen (72). Insgesamt lässt sich aber aussagen, dass eine kalte Umgebung negative Auswirkungen auf den Schlaf hat, indem es Ruhelosigkeit hervorruft und die REM-Phasen ändert. Dies wird weiter durch Ergebnisse aus Überwinterungsstudien der Arktis untermauert, in denen die Teilnehmer mittels Polysomnographie während des Schlafes überwacht wurden. Der Schlaf in kalter Umgebung führte zu einer Abkühlung bis die rektal gemessene Körperkerntemperatur 34,9°C erreicht hatte, von wo an sie wieder anstieg durch Muskelzittern und Körperbewegungen. Dies wiederum bewirkte einen sehr unruhigen Schlaf und Wachphasen. Die REM-Phasen waren kürzer als in euthermer Umgebung und die Verkürzung war proportional zum Ausmaß der Abkühlung (73,74). Teilnehmer, die sich zuvor an die Umgebung durch neun tägliche Bäder in 10°C kaltem Wasser für eine Stunde akklimatisieren konnten, zeigten keine Änderung des Schlafmusters und keine Auswirkungen auf die REM-Phase (75). Eine Akklimatisierung scheint in dieser Hinsicht einen protektiven Effekt zu haben. Daten von Langzeitüberwinterern zeigen eine Abnahme in SWS und REM-Phasen während der Dunkelphasen im polaren Winter und eine Wiederzunahme dieser Werte zum polaren Sommer hin (76,77). Diese Veränderungen werden den äußeren Tageslichtvariationen zugeschrieben; interindividuelle Unterschiede können zudem durch unterschiedliche physische Aktivitätszustände der Teilnehmer bedingt sein, wie z. B. während einer Studie, in der der SWS Anteil des Schlafes anstieg als der Winter relativ mild war und die Teilnehmer an einer Vielzahl täglicher Exkursionen teilnehmen konnten (78).