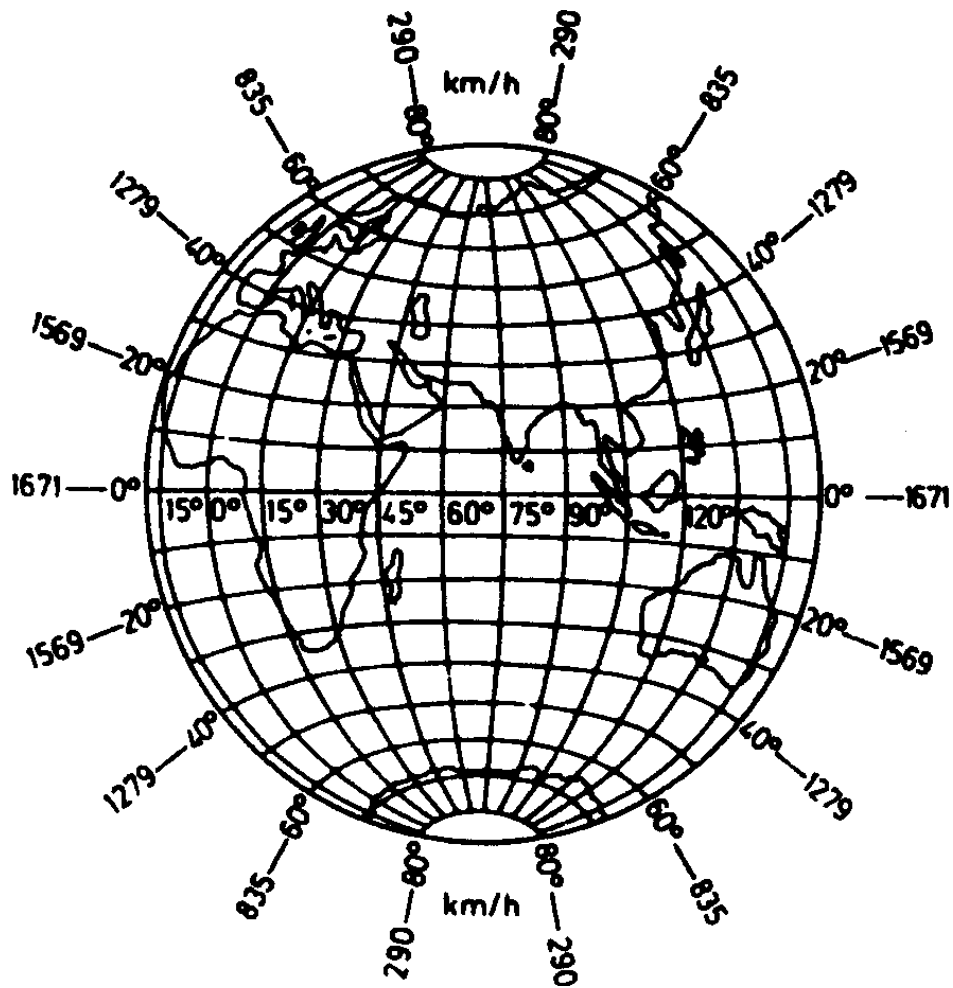


# PROPHYLAXE UND THERAPIE DES JET-LAG SYNDROMS



Helga Maria Thomeczek



# **PROPHYLAXE UND THERAPIE DES JET-LAG SYNDROMS**

**Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin  
genehmigte Dissertation**

vorgelegt von

**Helga Maria Thomeczek geb. Johanning-Meiners**

aus

**Köln**

Berichter:     Herr Universitätsprofessor  
                  Dr. med. R. Gerzer  
                  Herr Universitätsprofessor  
                  Dr. med. J. Noth

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Februar 2001

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Das Titelblatt zeigt die Aufteilung der östlichen Hemisphäre mit Längen- und Breitengraden. An der Zirkumferenz des dargestellten Globus sind die Breitengrade, an der Äquatorlinie die Längengrade eingetragen. Außerdem sind am äußeren Rand die Rotationsgeschwindigkeiten (km/h) angegeben, mit der sich das Tageslicht entsprechend der jeweiligen geographischen Breite über die Erde fortbewegt

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Gerzer danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Noth danke ich für Erstellung eines zweiten Gutachtens.

Herrn Wegmann und Herrn Dr. Samel danke ich für die hervorragende Betreuung und für die wertvollen Anregungen.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern des Instituts für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR für die freundliche Unterstützung.

Insbesondere meinem Mann möchte ich danken für seine Unterstützung sowie seine Hilfe bei der technischen Erstellung der Arbeit im Kampf gegen Bill Gates.



***Meinen Eltern  
und  
meinen Kindern***



## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1	Grundlagen des Jet-Lag .....	6
1.1.1	Definition des Jet-Lag .....	6
1.1.2	Determinanten des Jet-Lag .....	7
1.1.2.1	Das Zeitsystem der Erde .....	7
1.1.2.2	Die Reisegeschwindigkeit des Flugzeuges .....	9
1.1.2.3	Das zirkadiane Zeitsystem .....	10
1.1.2.3.1	Chronobiologie .....	10
1.1.2.3.2	Rhythmusbeschreibung .....	13
1.1.2.3.3	Anatomie des zirkadianen Zeitsystems .....	17
1.1.2.3.4	Molekulare Regulation .....	19
1.1.2.3.5	Zeitgeber .....	21
1.1.2.3.6	Zirkadiane Dysregulationen .....	21
1.1.3	Resynchronisation .....	25
1.1.3.1	Flugrichtung .....	25
1.1.3.2	Zeitgeberstärke .....	28
1.1.3.3	Anzahl der Zeitzonen .....	28
1.1.3.4	Individuelle Unterschiede .....	28
1.1.3.5	Innere Dissoziation .....	31
1.1.4	Auswirkungen des Jet-Lag auf die Leistungsfähigkeit .....	33
<b>2.</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>36</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1	Behandlungsmöglichkeiten des Jet-Lag .....	38
3.1.1	Prophylaktische Maßnahmen .....	38
3.1.2	Therapeutische Maßnahmen .....	39
3.1.2.1	Medikamentöse Maßnahmen .....	40
3.1.2.1.1	Benzodiazepine .....	42
3.1.2.1.2	Stimulantien .....	48
3.1.2.1.3	Melatonin .....	50
3.1.2.1.4	Andere Pharmaka .....	57
3.1.2.2	Künstliches Licht .....	60
3.1.2.3	Diät .....	62
3.1.2.4	Natürliche Maßnahmen .....	64
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>69</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Übersichten</b> .....	<b>79</b>
6.1	Glossar .....	79
6.2	Übersicht über die Abbildungen .....	83
6.3	Übersicht über die Tabellen .....	84
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>85</b>
	Lebenslauf .....	103



## 1. Einleitung

Der Name Jet-Lag ist heute allgemein gebräuchlich, um eine Vielfalt von Symptomen zu bezeichnen, die als unmittelbare Folge von Langstreckenflügen über mehrere Zeitzonen in westlicher oder östlicher Richtung (Transmeridianflüge) auftreten können. Hierzu gehören gestörtes Wohlbefinden, Veränderungen im Ablauf vegetativer Funktionen, Schlafstörungen sowie das Auftreten von Benommenheit und starker Ermüdung zu ungewöhnlichen Tageszeiten. Für die Luftfahrtmedizin ist die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß es häufig auch zur Antriebsarmut und Einschränkungen der Leistungsfähigkeit kommen kann. Ursache für diese Symptome ist die plötzliche Verschiebung der Ortszeit, die zu einer Desynchronisation zwischen dem zirkadianen System des Organismus und den Zeitgebern in der Umwelt führt. Dem biologischen System ist es nicht möglich, sich unmittelbar auf die neue Ortszeit umzustellen, sondern es vergehen mehrere Tage oder auch Wochen, bis eine vollständige Synchronisation wiedererlangt wird [115, 118, 119, 120, 245]. Während der Umstellungsphase ist die normale Rhythmik physiologischer Funktionen ebenso wie die von Verhalten und Leistung gestört [157, 242, 259]. Ausmaß und Dauer dieser Störungen hängen von der Anzahl der überflogenen Zeitzonen, von Faktoren individueller Disposition und den vorhandenen Zeitgebern ab. Der bedeutendste äußere Zeitgeber ist der Tag/Nacht- beziehungsweise Hell/Dunkel-Rhythmus. Weitere äußere Zeitgeber sind soziale Einflüsse, wie zum Beispiel Arbeit und Freizeit, Aktivität und Erholung, Wachen und Schlafen, Essen und Trinken. In ihrer Gesamtheit beeinflussen diese äußeren Zeitgeber die mit einer Eigendynamik ablaufenden inneren zirkadianen Rhythmen, wie zum Beispiel Körpertemperatur, Leistungsbereitschaft, Müdigkeit, Herzfrequenz, Blutdruck oder Hormonausschüttung. Die Koordination der biologischen Rhythmen mit den periodischen Veränderungen der Umwelt steuert das zirkadiane Zeitsystem (Circadian Timing System = CTS). Aufgrund verschiedener experimenteller Untersuchungen kann angenommen werden, daß das CTS im wesentlichen in Strukturen des Nucleus suprachiasmaticus (NSC) und der Epiphyse lokalisiert ist. Sie werden als „Masteroscillatoren“ bezeichnet [148, 225]. Das CTS steuert die einzelnen Phasen der zirkadianen Rhythmen unter Einflussnahme von äußeren Zeitgebern. Es liegt nahe, daß bei der Suche nach Möglichkeiten der Jet-Lag Behandlung der Einfluss-

nahme über die Zeitgeber eine besondere Chance eingeräumt wird. Hierzu gehört die Anwendung von sehr hellem Licht zu bestimmten Tageszeiten [43, 264] ebenso wie die Induzierung oder Verlängerung des Schlafs mit Hilfe von geeigneten Hypnotika [230]. Auch die Verabreichung des Hormons Melatonin ist in diesem Zusammenhang in zunehmendem Maße Gegenstand von Untersuchungen und Spekulationen geworden [14, 190, 194].

Im Vorliegenden wird mit Hilfe einer ausführlichen Literaturrecherche gezielt nach Studien mit neuen Aspekten zum Thema „Therapie und Prohylaxe des Jet-Lag Syndroms“ gesucht. Die Ergebnisse dieser und früherer Untersuchungen werden zusammengefaßt und kritisch analysiert. Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht über das breite Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten zu erstellen, die zur Zeit zur Diskussion stehen und sie hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit für den Flugreisenden zu erörtern. Grundsätzlich wird zwischen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen unterschieden. Ein Beispiel für eine prophylaktische Maßnahme ist die sogenannte „Voranpassung“ [244, 245]. Es handelt sich hierbei um eine natürliche Methode, die „innere Uhr“ nach-, beziehungsweise vorzustellen, indem der Flugreisende zunächst die Schlafenszeit an drei vorhergehenden Tagen vor Abflug, vor einem Ostflug vorzieht und vor einem Westflug nach später verschiebt. Bei der Suche nach therapeutischen Maßnahmen werden Lösungen gesucht, die zu einer möglichst raschen Normalisierung aller zirkadianen Rhythmen nach Transmeridianflügen führen.

In vielen Untersuchungen konnte eine positive Einflussnahme auf das Jet-Lag Syndrom experimentell nachgewiesen werden. Ob es sich hierbei allerdings vorwiegend um eine symptomatische Wirkung oder eine echte Schrittmacher-Funktion für die zirkadiane Rhythmik („chronobiotische“ Eigenschaft) handelt, konnte nicht immer geklärt werden [185]. Es ist deshalb erforderlich, den Umfang dieser Arbeit darauf zu begrenzen, die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich ihrer Wirkung zu erörtern. Für einige Behandlungsmöglichkeiten konnte neben einer rein symptomatischen Wirkungsweise (z.B. Analgetika bei Kopfschmerzen, Sedativa bei Schlafstörungen) auch eine „phasenverschiebende“ Wirkungsweise auf einen Körperrhythmus oder mehrere Körperrhythmen nach Transmeridianflügen nachgewiesen werden. Die Phasenverschiebung erfolgte entweder durch eine Ver-

zögerung oder durch eine Beschleunigung der Rhythmik. Gleichzeitig wurde eine Verminderung des Jet-Lag Syndroms beobachtet, so daß eine positive Einflussnahme zu konstatieren ist, auch wenn nicht alle Körperrhythmen betroffen sind [4, 5, 12, 41, 43, 65, 145, 178, 194, 230, 264].

## **1.1 Grundlagen des Jet-Lag**

### **1.1.1 Definition des Jet-Lag**

Der Begriff Jet-Lag ist in den USA entstanden. Eine wörtliche Übersetzung in die deutsche Sprache ist nicht möglich. Jet (Düse)-Lag (nacheilen) ist ein eigenständiger Terminus und beschreibt einen Zustand, der als Folgeerscheinung nach Transmeridianflügen auftritt.

Die verschiedenen Symptome betreffen vor allem das vegetative System. So sind zum Beispiel Hunger, Schlaf-, Eß- und Verdauungsbedürfnisse abhängig von bestimmten Tageszeiten. Aufgrund der Zeitverschiebung nach West- oder Ostflügen treten diese Bedürfnisse zur „falschen“, nämlich der „alten“ Zeit auf. Hieraus resultieren: Schlafstörungen, Hungergefühl, gastrointestinale Dysregulationen, Abgeschlagenheit und Unwohlsein. Weiterhin sind mit Zeitzonenflügen einhergehend verschlechterte kognitive Leistungsfähigkeit [146] und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit verbunden [259]. Aschoff definiert diesen Zustand wie folgt: „a temporary malaise caused by a transient mismatch between internal body time and external environmental time“ [16].

Wiley Post war der erste Pilot, der einen Flug rund um die Erde erfolgreich durchführte. Vor seinem großen Flug überlegte er Maßnahmen, die er zur Überwindung des Jet-Lag ergreifen könnte [171]. Im Hinblick auf die zu erwartende Zeitverschiebung, veränderte er im voraus seine Schlaf- und Eßgewohnheiten und konnte damit erfolgreich das Ausmaß der Symptome reduzieren. Erst zwanzig Jahre später veröffentlichte Strughold einen Artikel, in dem er auf die Bedeutung des physikalischen Licht/Dunkel-Wechsels und damit im weiteren auf die zirkadiane Rhythmik im Zusammenhang mit Transmeridianflügen hinwies [215]. Seitdem wurden zur Erfassung der physiologischen Veränderungen nach Transmeridianflügen zahlreiche Studien durchgeführt [17, 40, 79, 89, 90, 96, 99, 100, 101, 119, 120, 143, 151, 160, 178, 185, 194, 250].

Verschiedene Bezeichnungen wie „transmeridian desynchronosis“ [216] oder „transmeridian dyschronism“ [93] wurden zur Beschreibung dieser Veränderungen formuliert. Klein und Wegmann machten darauf aufmerksam, daß diese Termini

den Aspekt einer Krankheit implizieren [119, 120]. Die Anpassungsvorgänge nach Transmeridianflügen stellen für den Flugreisenden zwar eine Belastung dar, diese ist aber physiologischer Art und hat ebensowenig wie die Umstellung auf ein ungewohntes Klima den Charakter einer Krankheit. Es gibt keinen Hinweis auf pathologische Folgen der Zeitverschiebung, daher sind die rein deskriptiven Begriffe, wie „transmeridian desynchronisation“, „dysrhythmia“ oder einfach Jet-Lag, den anderen Bezeichnungen vorzuziehen [29].

### **1.1.2 Determinanten des Jet-Lag**

Um die Zusammenhänge und Auswirkungen des Jet-Lag besser verstehen zu können, ist es notwendig, die zugrunde liegenden physikalischen und biologischen Determinanten zu kennen. Im wesentlichen sind es drei Determinanten, die durch ihr Zusammenwirken zum Jet-Lag führen [245].

1. Das Zeitsystem der Erde.
2. Die Reisegeschwindigkeit des Flugzeuges.
3. Das zirkadiane Zeitsystem.

#### **1.1.2.1 Das Zeitsystem der Erde**

Die Oberfläche des Erdglobus ist von Pol zu Pol in 360 Längengrade (Meridiane) unterteilt. Das Tageslicht wandert in vier Minuten um einen Längengrad nach Westen, da die Erde sich in 24 Stunden einmal vollständig in östlicher Richtung um ihre Achse dreht. Fünfzehn Längengrade ergeben eine geographische Zeitdifferenz von einer Stunde. Dies entspricht einer Zeitzone, und ergibt rund um den Erdglobus eine Gesamtzahl von 24 Zeitzonen. Beim Überschreiten von 15 Längengraden verändert sich die Tageszeit. 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. Der Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit ist die auffallendste Erscheinung, die sich aus der Drehung der Erde ergibt. Das Verhältnis der Hell- zur Dunkelperiode des Tages ist von der jeweiligen geographischen Breite abhängig. Während dieses Verhältnis am Äquator ganzjährig nahezu 1:1 ist,

herrschen in den Polarregionen im Extremfall je nach Jahreszeiten ganztägig Helligkeit oder Dunkelheit.

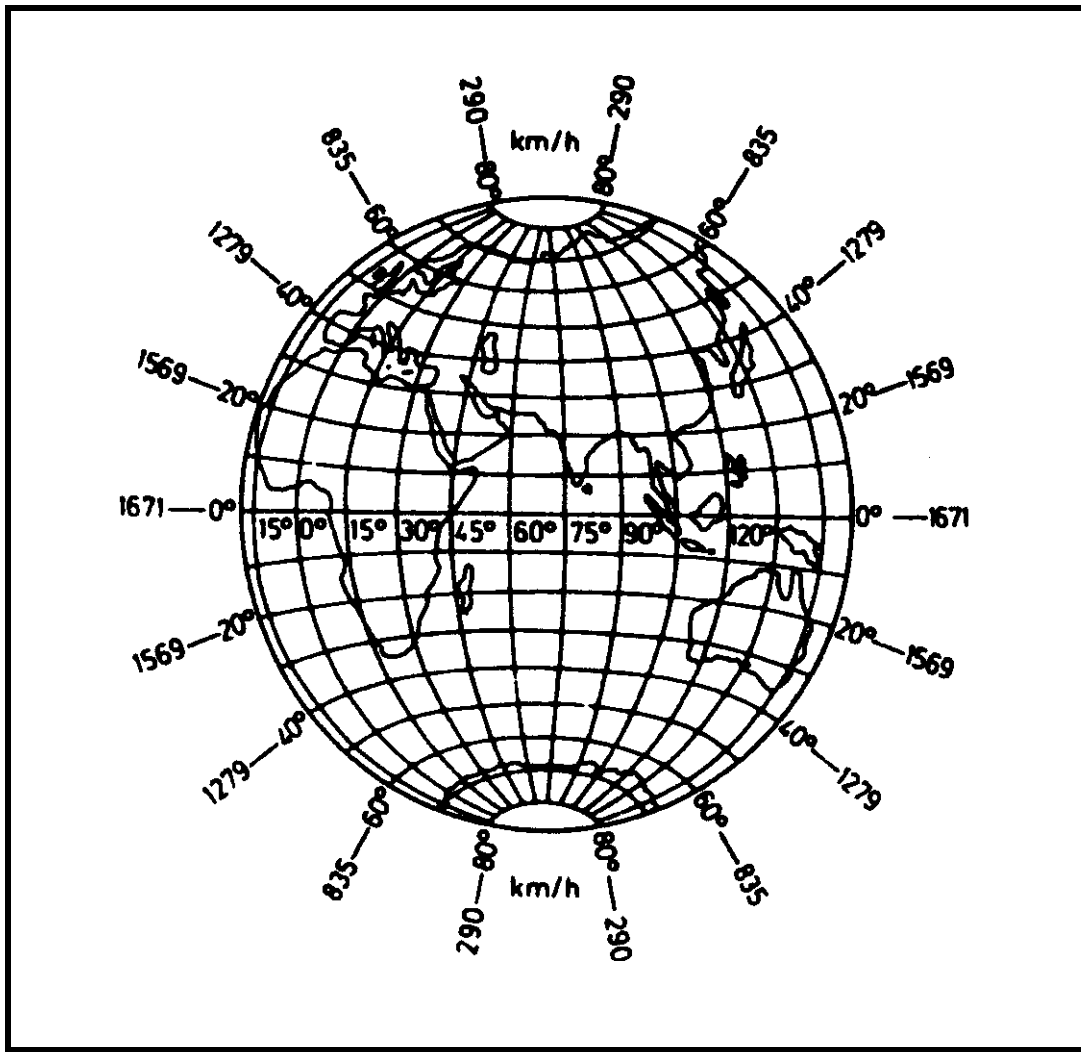


Abb. 1: Die Aufteilung der östlichen Hemisphäre mit Längen- und Breitengraden. An der Zirkumferenz des dargestellten Globus sind die Breitengrade, an der Äquatorlinie die Längengrade eingetragen. Außerdem sind am äußeren Rand die Rotationsgeschwindigkeiten (km/h) angegeben, mit der sich das Tageslicht entsprechend der jeweiligen geographischen Breite über die Erde fortbewegt (Wegmann [240]).

### 1.1.2.2 Die Reisegeschwindigkeit des Flugzeuges

Die Reisegeschwindigkeit des Flugzeuges ist ein weiterer bestimmender Faktor des Jet-Lag. Reisen, die mit Zeitverschiebungen von nicht mehr als 60-90 Minuten pro Tag verbunden sind – zum Beispiel Eisenbahn- und Schiffsreisen – liegen in der normalen Anpassungskapazität des Menschen und ermöglichen so eine vollständige Anpassung bereits während der Reise [199]. Wenn die Reisegeschwindigkeit über diesen Bereich hinaus zunimmt, bleibt das interne Zeitsystem mehr und mehr hinter der sich ändernden Zeit der Umgebung zurück, und die Anpassung während der Reise verzögert sich dementsprechend. Diese Befunde werden bestätigt durch Untersuchungen, bei denen nachgewiesen werden konnte, daß bei der Geschwindigkeit heutiger Jet-Flugzeuge das zirkadiane Zeitsystem nach Ankunft noch mit der alten Ortszeit vor dem Flug synchronisiert ist und die Anpassung an die neue Ortszeit nicht vor Beginn der ersten Schlafperiode stattfindet [118, 119, 120]. Daraus läßt sich schließen, daß selbst höhere Geschwindigkeiten, wie sie beim Überschallflug (Concorde) erreicht werden, das Ausmaß des Jet-Lag nicht steigern, da bereits beim Unterschallflug eine maximale Desynchronisation besteht. Es ist somit nicht die Entwicklung höherer Geschwindigkeiten heutiger Jet-Flugzeuge, die den Begriff Jet-Lag prägte, sondern das starke öffentliche Interesse am Jet-Lag Phänomen, das durch die Entwicklung schnellerer Düsenflugzeuge entstand. Seit Einführung der schnelleren Düsenflugzeuge sind immer mehr Menschen über immer größere Entfernungen transportiert worden. Statistische Schätzungen besagen, daß jedes Jahr mehrere hundert Millionen Menschen auf transmeridianen Routen geflogen werden [149]. Es ist angesichts der weiteren Zunahme des internationalen Flugverkehrs voraussehbar, daß die Häufigkeit und die Bedeutung des Jet-Lag in den nächsten Jahrzehnten noch erheblich zunehmen werden [157].

### 1.1.2.3 Das zirkadiane Zeitsystem

#### 1.1.2.3.1 Chronobiologie

Die Chronobiologie ist die Wissenschaft, die biologische Rhythmen und deren Mechanismen untersucht [149, 208]. Rhythmik ist ein ubiquitäres biologisches Phänomen und eine Grundeigenschaft lebender Systeme. Die rhythmischen Vorgänge in der belebten Welt zeigen ein weites Spektrum von Frequenzen. Zirkadiane Rhythmen besitzen einen Zyklus mit einer Periodizität von ungefähr (=circa) 24 Stunden (dies = Tag). Rhythmen mit einer Zyklusdauer von weniger als 24 Stunden (d.h. mit mehr als einem Zyklus in 24 Stunden) werden als ultradian bezeichnet. Beispiele hierfür sind die Schlafstadien (Abb. 2). Desweiteren werden Oszillationen mit Periodenlängen von mehr als 24 Stunden, wie zum Beispiel 1 Woche, 1 Monat, 1 Jahr infradiane Rhythmen genannt.

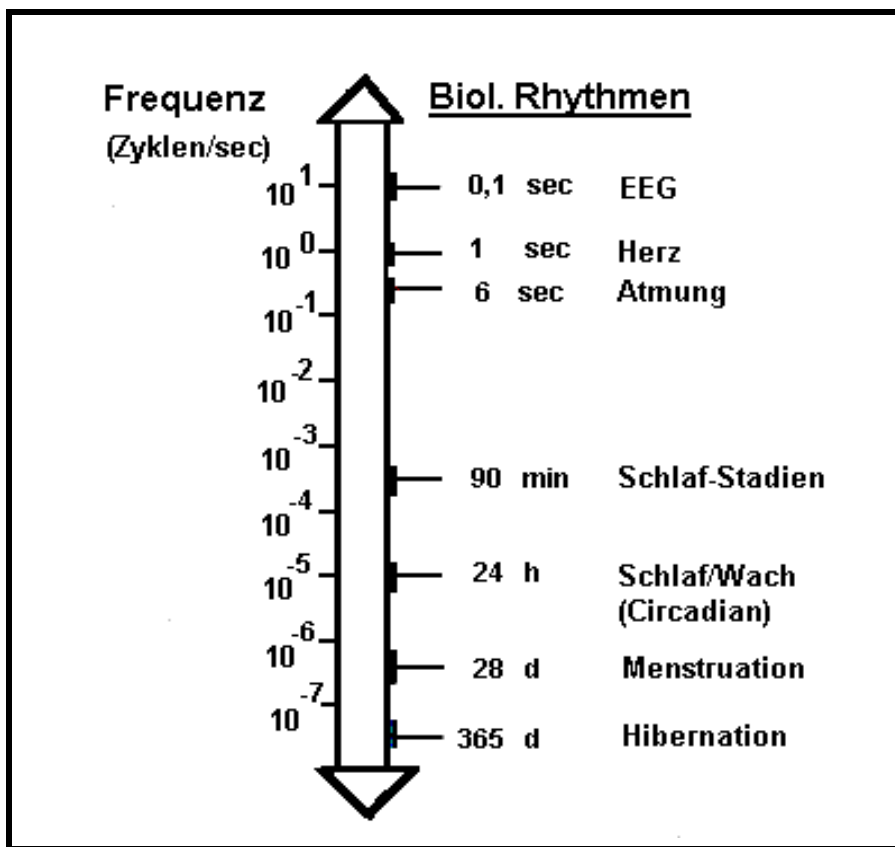


Abb. 2: Beispiele biologischer Rhythmen mit unterschiedlichen Frequenzen (Klein und Wegmann [121]).

Eine Vielzahl von physiologischen, biochemischen und Verhaltensprozessen des menschlichen zirkadianen Zeitsystems oszillieren mit einer 24-Stunden-Periodik (Tab. 1).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlaf/Wach-Zyklus</li> <li>• Körpertemperatur</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• Puls</li> <li>• Magensäuresekretion</li> <li>• Zilienfunktion des Bronchialepithels</li> <li>• Plasma-Eiweißkonzentration</li> <li>• Urin-pH</li> <li>• Elektrolytausscheidung im Urin (Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid u.a.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekretion von:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACTH</li> <li>- 17-OHCS</li> <li>- Melatonin</li> <li>- STH</li> <li>- Prolaktin</li> <li>- TSH</li> <li>- Adrenalin</li> <li>- Parathormon</li> <li>- Testosteron u.a.</li> </ul> </li> <li>• Psychomotorische Variablen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reaktionszeit</li> <li>- Vigilanz</li> <li>- Motorische Koordination</li> <li>- Kognitive Leistungsfähigkeit (z.B. Rechentest)</li> </ul> </li> </ul>
--	--

Tab. 1: Biologische Funktionen mit zirkadianem Rhythmus beim Menschen (Nickelsen [157]).

Entzieht sich der Mensch dem Einfluss der Zeitstruktur seiner Umgebung schwingen die biologischen Rhythmen weiter, jedoch mit spontanen Perioden, die etwas von der 24-Stunden-Frequenz abweichen. Dies wurde in Experimenten nachgewiesen, die zum Ausschluß aller denkbaren periodischen Umwelteinflüsse in tiefen Höhlen oder unterirdischen Bunkern durchgeführt wurden. Für den Menschen konnte unter diesen Bedingungen nachgewiesen werden, daß die Körpertemperatur eine längere Spontan-Periode, und zwar im Mittel 25 Stunden, annimmt. Wenn alle äußeren Zeitgeber ausgeschlossen sind, verhält sich das zirkadiane System wie ein selbst erzeugter, frei schwingender Oszillator [244, 250]. Bei einem normalen Licht/Dunkel-Zyklus zeigen die verschiedenen Rhythmen konstant Höchstwerte (Akrophasen) während des Tages oder in der Nacht. Die Abbildung (Abb. 3) illustriert die zirkadiane Rhythmik an Hand einer Auswahl physiologischer Parameter, die von gesunden jungen Personen während eines normalen Schlaf/Wach- und Mahlzeitenrhythmus gewonnen wurden [143].

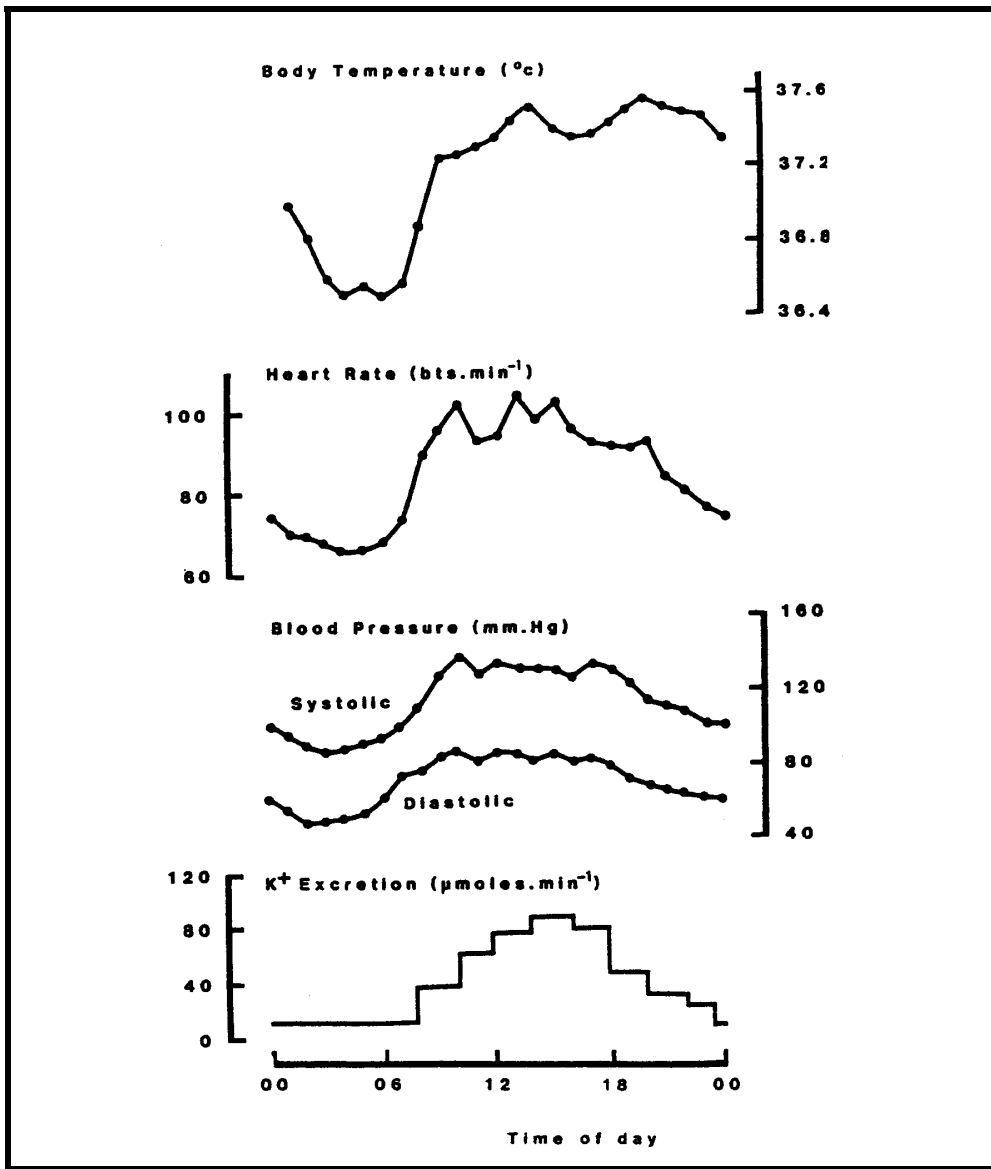


Abb. 3: Zirkadianer Rhythmus von Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Kaliumausscheidung. Die Messungen erfolgten stündlich und die Daten stellen den Mittelwert von vier Personen dar (Minors [143]).

Aus den Kurvenverläufen ist ersichtlich, daß Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz und Kaliumausscheidung Höchstwerte während der Tageszeit (Akrophase zwischen 12.00 und 18.00) und Tiefstwerte in der Nacht aufweisen.

Die Mehrzahl menschlicher Körperrhythmen (siehe Tab. 2) haben ihren Höchstwert während des Tages; Körperrhythmen mit nächtlichen Höchstwerten sind seltener (z.B. Melatoninzyklus).

<b><i>Rhythmen</i></b>	<b><i>Akrophasen</i></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

Tab. 2: Beispiele von Akrophasen physiologischer Rhythmen und Verhaltensrhythmen (nach Comperatore [40]).

#### **1.1.2.3.2 Rhythmusbeschreibung**

Die zirkadiane Rhythmik kann mit Hilfe von Periode, Amplitude, Mittelwert und Phase beschrieben werden (siehe Abb. 4). Die Periode ist die Zeitspanne, die ein kompletter Zyklus dauert. Wenn der endogene Rhythmus auf den exogenen Rhythmus abgestimmt ist (auch „Entrainment“ genannt), beträgt die Periode gewöhnlich 24 Stunden. Die Amplitude wird als Differenz zwischen dem Mittelwert und dem Maximum oder Minimum der Verlaufskurve gemessen. Der Mittelwert gibt den Durchschnittswert der gemessenen Variablen während eines Zyklus an. Die Phase bezeichnet die zeitliche Lage eines Punktes auf der Rhythmuskurve, im speziellen Fall diejenige des Maximums (Akrophase).

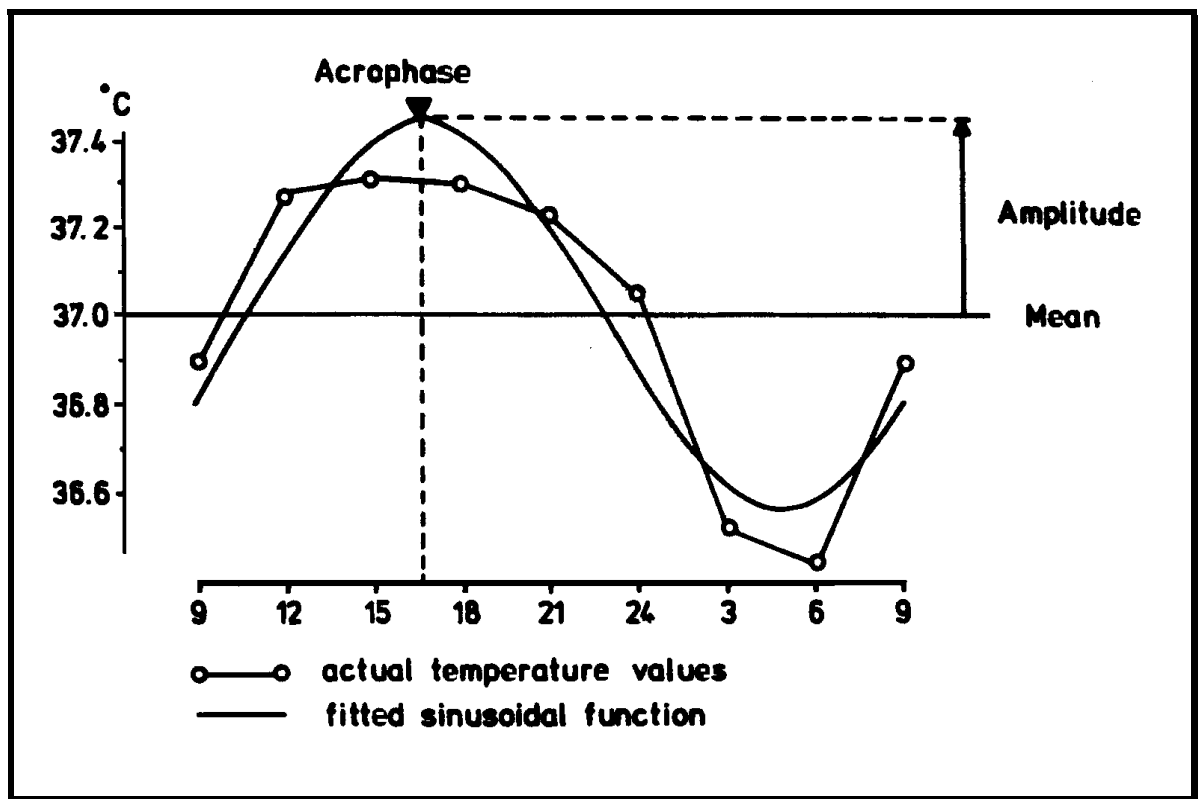


Abb. 4: Die Rhythmuskurve definierende Parameter am Beispiel der zirkadianen Rhythmik der Körpertemperatur (Samel und Wegmann [192]).

### **Exogene und endogene Rhythmikkomponenten**

Bei der Suche nach den zugrunde liegenden Entstehungsursachen zirkadianer Rhythmen ist davon auszugehen, daß sie eine direkte Reflektion auf äußere rhythmische Umweltveränderungen (z.B. Hell/Dunkel-Wechsel) sind. So finden Wachheit, Aktivität und Nahrungsaufnahme am Tage und Schlaf während der Nacht statt. Bei Versuchspersonen, die in unterirdischen Bunkern leben und somit dem natürlichen Wechsel zwischen Tag und Nacht nicht mehr ausgesetzt sind, weist die Rhythmik der Körpertemperatur eine Periode von 25 Stunden auf. Eine Versuchsanordnung, in der unter konstanten Bedingungen alle äußeren Reize ausgeschlossen werden, beschreibt das sogenannte „Constant Routine Protokoll“. Die Versuchspersonen bleiben 24 Stunden in liegender Position wach. Während dieser Zeit werden alle äußeren Zeitinformationen ausgeschlossen, indem Geräuschpegel, Licht, Temperatur und soziale Einflussfaktoren konstant gehalten werden. Bei der regelmäßigen Einnahme identischer kleiner Mahlzeiten wird eine normale Aufnahmemenge pro Tag gewährleistet.

Die Abbildung (Abb. 5) zeigt den Verlauf des Körpertemperaturrhythmus unter konstanten und normalen Bedingungen.

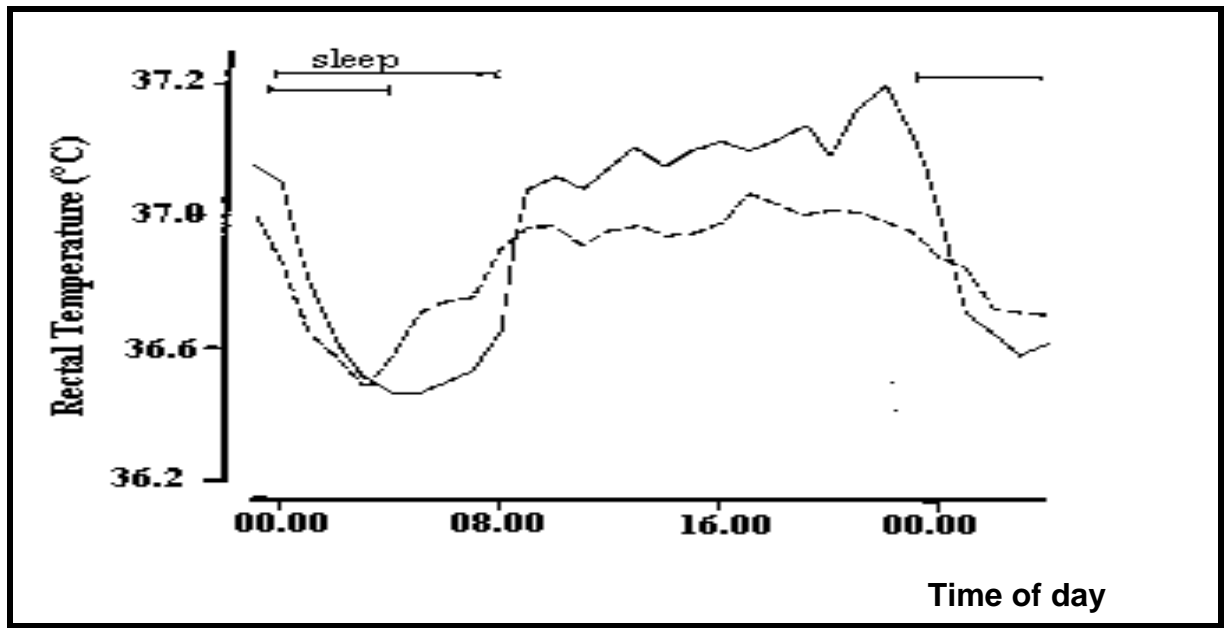


Abb. 5: Körpertemperaturrhythmus unter konstanten (flacher Kurvenverlauf) und normalen Bedingungen (Minors [143]).

Vergleicht man die beiden Kurvenverläufe, so ergibt sich folgende Schlußfolgerung: Der biologische Rhythmus der Körpertemperatur besteht unter konstanten Bedingungen fort, so daß anzunehmen ist, daß der Ursprung der zirkadianen Rhythmen endogen ist. Verantwortlich hierfür ist, wie bereits vorher erwähnt, das zirkadiane Zeitsystem. Desweiteren zeigt sich, daß unter konstanten Bedingungen die Amplitude des Rhythmus vermindert ist, wenn die rhythmischen Umweltveränderungen fehlen. Der Einfluß dieser Faktoren wird exogene Komponente genannt [143]. Unter normalen Bedingungen sind endogene und exogene Komponenten miteinander synchronisiert. Die zirkadianen Rhythmen resultieren demnach aus dem Zusammenwirken von exogenen und endogenen Komponenten.

Die exogene Komponente der zirkadianen Rhythmen wird im wesentlichen vom Schlaf/Wach-Zyklus bestimmt, und zwar aufgrund der direkten Auswirkung von Ruhe und körperlicher Tätigkeit und indirekt durch das Ausmaß an dynamischen Umweltvorgängen wie sozialen Einflussfaktoren, posturalen Veränderungen sowie Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme während der Wachphase. Diese Einfluss-

faktoren verdecken das Verhalten der endogenen Komponente und werden daher oft als „Masking Factors“ bezeichnet [70, 91, 143]. Für den zirkadianen Körpertemperaturrhythmus konnte gezeigt werden, daß die Körpertemperatur unabhängig vom regulären zirkadianen Kurvenverlauf nach Einnahme einer größeren Mahlzeit um 0.1 bis 0.2 Grad Celsius ansteigt. Weitere Beispiele für maskierende Faktoren sind in der Tabelle (Tab. 3) aufgeführt.

<b><u>Parameter</u></b>	<b><u>Maskierende Faktoren</u></b>
Insulin	Glukoseaufnahme
Diurese	Flüssigkeitsaufnahme
ADH	Flüssigkeitsaufnahme, Orthostase
Wachstumshormon	Schlafbeginn, Hunger
Prolaktin	Erste Episode von REM-Phase
Adrenalin	Streß
Melatonin	Licht
Blutdruck	Streß, Schlaf/Wach-Zyklus, Aktivität
Körpertemperatur	Schlaf/Wach-Zyklus, Nahrungsaufnahme, Aktivität
Schlaf/Wach-Zyklus	Aufnahme von Protein und Kohlenhydrate, Koffein und Pharmaka, Aktivität

*Tab. 3: Beispiele für maskierende Faktoren (nach Minors [143]).*

Um genauere Aussagen über die endogene Komponente des zirkadianen Zeitsystems zu erhalten, muß, wie bereits erwähnt, das Ausmaß der äußeren Einflussfaktoren über einen längeren Zeitraum auf ein Minimum reduziert werden. Dieses kann unter konstanten Bedingungen erreicht werden, zum Beispiel wenn das "Constant-Routine" Protokoll über die 24 Stunden-Periode hinaus verlängert wird. Als Nachteil ergibt sich zwangsläufig, daß mit zunehmender Versuchsdauer Ermüdung und Schlafverlust als Einflussfaktoren dominieren [74]. Eine geeignetere Methode stellt das „Free-Running Experiment“ (FRE) dar. Dieses Untersuchungsprotokoll sieht für Versuchspersonen eine Umgebung vor, in der sie von allen äußeren Zeitgebern isoliert werden. Beispiele hierfür sind die Studien in der Arktis während der Lichtperiode im Sommer sowie Experimente in Höhlen oder in speziell konstruierten Bunkern [176, 250]. Unter solchen Bedingungen werden die individu-

ellen Schlaf- und Mahlzeiten in ihren zeitlichen Abläufen nicht mehr durch die äußeren Umweltfaktoren, sondern vielmehr durch das CTS bestimmt. Diese Experimente ergaben, daß die zirkadianen Rhythmen bestehen bleiben, jedoch in ihrer Periodik von 24 Stunden abweichen. So kann zum Beispiel im Extremfall die Periode des Schlaf/Wach-Rhythmus besonders lange Werte annehmen (in einzelnen Fällen sind 48-Stunden-Perioden, also bizirkadiane Rhythmen beobachtet worden), während zum Beispiel die Körpertemperaturrhythmik mit einer 25-Stunden-Dauer weiterläuft. Dies bezeichnet man nach Wever mit „innerer Desynchronisation“ der „freilaufenden“ zirkadianen Rhythmen [250]. Beide Befunde, das Fortbestehen der rhythmischen Periodizität unter Abwesenheit aller äußeren Zeitgeber und die „innere Desynchronisation“, führten zu der Hypothese, daß die zirkadiane Rhythmik endogenen Ursprungs ist und als selbsterregte Schwingung von mehr als einer „inneren Uhr“ gesteuert wird.

#### **1.1.2.3.3 Anatomie des zirkadianen Zeitsystems**

Es kann heute davon ausgegangen werden, daß es mehrere Schrittmacher gibt, die die zirkadianen Mechanismen kontrollieren. Eine übergeordnete Rolle spielt der Nucleus suprachiasmaticus (NSC). Stephan et al. [213] und Moore et al. [147] wiesen an Ratten nach, daß die vollständige Destruktion des NSC zu einem Verlust wesentlicher zirkadianer Rhythmen führte. Seitdem haben weitere Untersuchungen den NSC in der Rolle als zirkadianer Oscillator bestätigt [143, 150, 225]. Er wird als Masteroscillator der endogenen Komponenten angesehen. Die Existenz zusätzlicher Oscillatoren muß als gegeben angenommen werden, da weitere Tierversuche nachgewiesen haben, daß nach Zerstörung des NSC einige Rhythmen persistieren und somit von anderen Strukturen gesteuert werden dürften [75, 185].

Die exakte Anpassung der endogenen Rhythmen an den geophysikalischen 24-Stunden Tag wird durch das Licht über die direkte Verbindung der Retina mit dem NSC über den Tractus retinohypothalamicus ermöglicht (siehe Abb. 6). Efferente Projektionen des NSC erreichen über den Hypothalamus das mediale Längsbündel, die Formatio reticularis des Hirnstamms und das im Halsmark gelegene Ganglion cervicale superius, von dem aus postganglionäre sympathische Fasern direkt zur Epiphyse ziehen. Aufgrund ihrer engen anatomischen und physiologischen

Verbindung zum NSC wird angenommen, daß die Epiphyse ein zusätzlicher Oscillator ist [157].

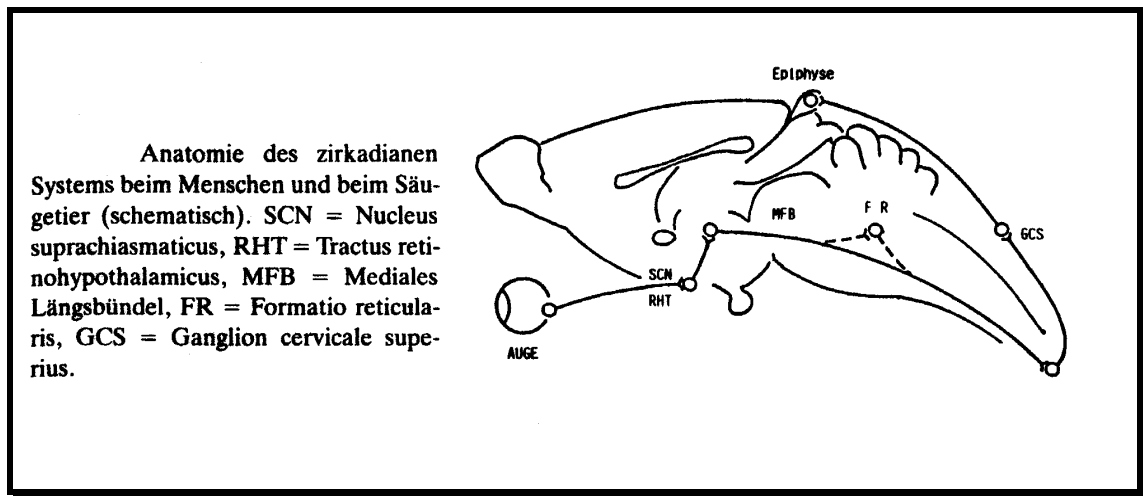


Abb. 6: Anatomie des zirkadianen Zeitsystems beim Menschen (Nickelsen [157]).

#### 1.1.2.3.4 Molekulare Regulation

Der NSC ist nach dem heutigen Wissensstand bei vielen Säugetieren, einschließlich dem Menschen, Sitz des wichtigsten zirkadianen Schrittmachers. Den Zellen des NSC ist ein zirkadianes Ruhe-Aktivitätsmuster inhärent, das auch dann beibehalten wird, wenn man sie durch sorgfältige Präparation von den umgebenden Hirnstrukturen isoliert und auf ein Nährmedium unter völlig konstanten Außenbedingungen kultiviert [80]. Der rhythmische Wechsel zwischen Ruhe- und Aktivitätsphase ist an der isolierten Ganglienzelle zum Beispiel durch die Messung der spontanen Depolarisationsfrequenz oder der Glukoseaufnahme pro Zeit nachweisbar. Werden alle äußeren Bedingungen, die auf das zelluläre Aktivitätsmuster einen Einfluß haben könnten, wie Licht, Temperatur oder Zusammensetzung des Nährmediums, streng konstant gehalten, deutet ein Persistieren der Zirkadianrhythmik darauf hin, daß diese endogenen Ursprungs ist. Unklar ist hingegen noch immer, auf welchem Weg die verantwortlichen Zellen im NSC diesen Rhythmus erzeugen.

Bei der Weitergabe der Rhythmusinformation ist offensichtlich die Transkription [111] und die Expression von Transkriptionsfaktoren wie c-fos und jun B [224] von zentraler Bedeutung. Sogenannte „immediate-early genes (IEGs)“ kodieren die Produktion dieser Transkriptionsfaktoren [83, 84, 85, 188, 220]. Die Expression von c-fos ist ausführlich untersucht worden, sie kann durch Licht stark beeinflusst werden [57, 122, 139, 189, 203, 224, 257]:

- Die Expression von c-fos im NSC wird durch Lichteinfluss auf die Retina induziert.
- Die Expression von c-fos ist primär beschränkt auf die retinorezipienten Anteile des NSC.
- C-fos Aktivierung kann, getrennt von der phasenverschiebenden Wirkung des Lichts, alleine keine Phasenverschiebung bewirken, und wird auch nicht benötigt eine lichtbedingte Phasenverschiebung hervorzurufen.
- Die Expression von c-fos scheint jedoch notwendig zu sein, damit Licht eine normale phasenverschiebende Wirkung aufweist. Diese Abhängigkeit wird durch die Darlegung verstärkt, daß Antisense-Oligonucleotide für c-fos und junB

(zur Blockierung von Translationen), lichtbedingte Phasenverschiebungen verhindern können.

- Non-photoc Zeitgeber verursachen keine Expression von c-fos im NSC.

Die Induktion von c-fos Expression im NSC korreliert mit der Phasenverschiebung der Aktivität des Enzyms N-Acetyl-Transferase (NAT) (Abb. 7).

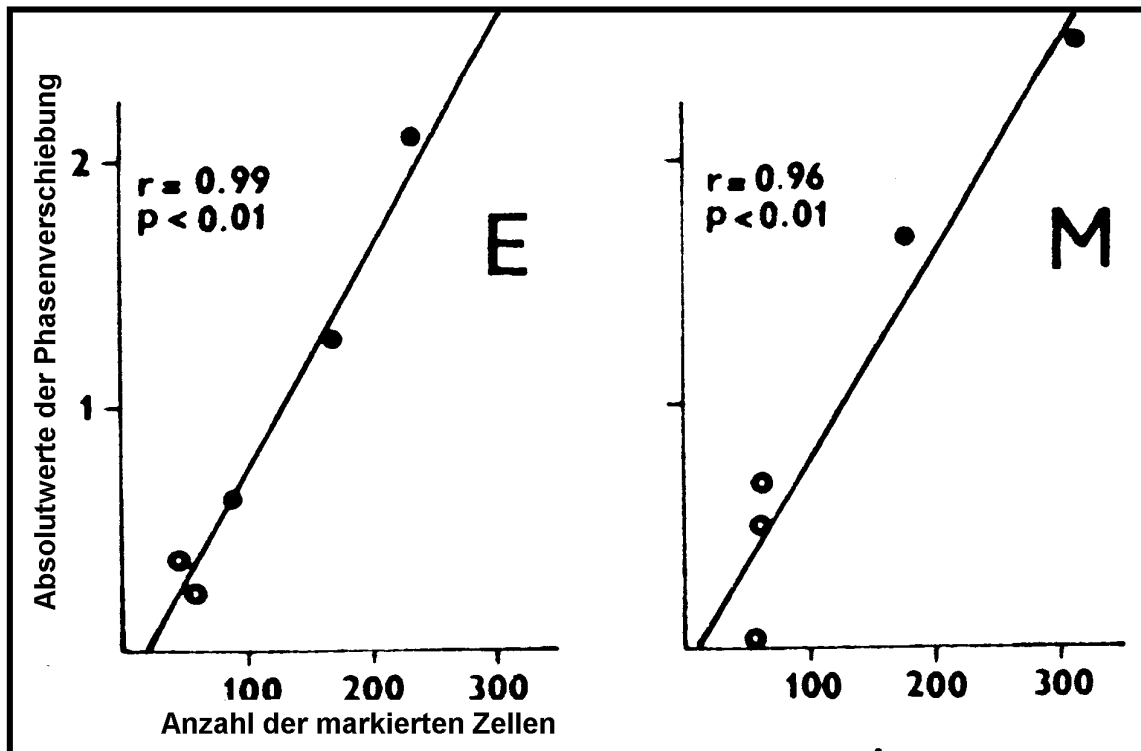


Abb. 7: Korrelation zwischen c-fos Photoinduktion und NAT-Phasenverschiebung am Abend (E) und am Morgen (M) (nach Travnickova)[224].

In Folge des Lichteinflusses wird in der Epiphyse die Expression von NAT gehemmt; dieses Schlüsselenzym wiederum kann dann den bekannten zirkulierenden Mediator des zirkadianen Rhythmus, Melatonin, nur mehr in geringem Ausmaß bilden (siehe Abb. 14) [78].

### **1.1.2.3.5 Zeitgeber**

Die Synchronisation der 25-Stunden-Periodik von endogenen Körperrhythmen mit den rhythmischen Veränderungen unserer Umwelt mit ihrer 24-Stunden-Rhythmik erfolgt durch den Einfluss äußerer Zeitgeber: Tag/Nacht-Wechsel (Hell/Dunkel-Zyklus), Tagesschwankungen der Umgebungstemperatur und soziale Regelungen, wie Mahlzeiten, Arbeits-Ruhezeiten, Aktivitäten, Schlafbeginn und -ende.

Das Ausmaß der Einflussnahme der äußeren Zeitgeber variiert in Abhängigkeit von der Art des Lebewesens. So dominiert bei Pflanzen und Tieren der Hell/Dunkel-Zyklus. Aufgrund der Möglichkeit, die tageszeitlichen Aktivitäten mit Kenntnis der Uhrzeit und dem künstlichen Licht zu steuern, ist der Mensch vom natürlichen Licht/Dunkel-Wechsel weniger abhängig. Es wurde deshalb lange Zeit angenommen, daß beim Menschen die sozialen Zeitgeber über den Hell/Dunkel-Zyklus dominieren [17, 251]. Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß das Tageslicht und das künstliche Licht als Zeitgeber für den Menschen von größerer Bedeutung sind als bisher angenommen wurde [41, 42, 44].

### **1.1.2.3.6 Zirkadiane Dysregulationen**

Im Prinzip gibt es drei Störungseinflüsse, die zu einer Dysregulation des zirkadianen Zeitsystems führen können:

- Veränderungen der Zeitgeber.
- Defekte in endogenen Kontrollmechanismen.
- Desynchronisation.

### **Veränderungen der Zeitgeber**

Eine Verschiebung des normalen Tagesrhythmus durch veränderte Zeitgeber kann zum Beispiel nach einem langen Wochenende mit verschobenem Zeitrhythmus zu späteren Zeiten (Schlaf/Wach- und Mahlzeitenrhythmus) erfolgen. Der Montagmorgen beginnt mit einer Verkürzung des Zeitrhythmus („phase-advance“). Die Schwierigkeit, sich wieder in den gewohnten Arbeitsrhythmus einzufinden, ist bei den meisten Menschen nach dem ersten Tag überwunden. Diese Fähigkeit, sich den veränderten Zeitgebern anzupassen, ist bei folgenden Personen gestört: Personen die unfähig sind ihre innere Uhr vorzuerschieben und demzufolge in einem

„falschen“ Schlaf/Wach-Rhythmus verbleiben, leiden anhaltend unter Schlaflosigkeit. Diese Form der Schlafstörung wird mit „Delayed Sleep Phase Syndrom“ (DSPS) bezeichnet [143, 264]. Andererseits gibt es Menschen mit einem gegenüber der Normalbevölkerung vorgezogenen Tagesrhythmus. Sie gehen ungewöhnlich früh zu Bett (zwischen 18 Uhr und 21 Uhr) und können nur unter Schwierigkeiten einen zeitlich normalen Tagesablauf gestalten, da ihr Schlaf/Wach-Rhythmus, gegenüber dem der normalen Bevölkerung, um mehrere Stunden vorgezogen ist. Diese Form der Schlafstörung wird mit „Advanced Sleep Phase Syndrom“ (ASPS) bezeichnet.

Neben den oben erwähnten Schlafstörungen gibt es noch zwei weitere Formen von veränderten Schlaf/Wach-Zyklen: die Morgentypen (Lerchen) und Abendtypen (Eulen). Morgentypen besitzen einen in die frühen Nachtstunden vorverschobenen Schlafrhythmus mit einem entsprechend vorgezogenen Leistungsmaximum am frühen Tage. Bei den Abendtypen verhält es sich umgekehrt [143]. Weitere Beispiele, bei denen es aufgrund von fehlendem oder abgeschwächtem Zeitgebereinfluss zu Störungen der zirkadianen Rhythmen kommt, sind:

- Sozial isoliert lebende Menschen, wie zum Beispiel Drogenabhängige und alte Menschen.
- Blinde Menschen (verursacht durch den fehlenden Einfluss des Lichts auf die Melatoninproduktion).
- Frühgeborene, die in Intensive Care Units aufwachsen.
- Personen, die sich in Höhlen oder ähnlichen Isolationseinrichtungen aufhalten.
- Personen, die in der Arktis oder Antarktis leben.

### ***Defekte in endogenen Kontrollmechanismen***

Beispiele sind die „saisonal abhängigen Depressionsformen“ (SAD). Die SAD wird als saisonal abhängiges, psychopathologisches Syndrom charakterisiert, das durch regelmäßige im Herbst und Winter auftretende Depressionen, die mit nicht-depressiven Perioden im Frühjahr und Sommer abwechseln, gekennzeichnet ist. Es gilt heute als erwiesen, daß ein Zusammenhang zwischen der SAD und Störungen der endogenen Kontrollmechanismen der zirkadianen Rhythmen vorliegt. Dieses Wissen wird vorwiegend im Rahmen der Therapie von SAD und anderen De-

---

pressionsformen angewendet. Es wurden Behandlungserfolge mit Schlafentzug und Lichtexposition (Phototherapie) erzielt [107,108].

### ***Desynchronisation***

Das zirkadiane Zeitsystem reguliert die interne Körperzeit („body clock“) und koordiniert körpereigene Vorgänge mit externen Zeitgebern, wie zum Beispiel dem umweltabhängigen Hell/Dunkel-Zyklus. Zeitzoneflüge sind verbunden mit einer plötzlichen Phasenverschiebung der synchronisierenden Zeitgeber in der Umwelt und verursachen so eine Desynchronisation zwischen interner Körperzeit und externer, umweltabhängiger Zeit. Das biologische System kann nicht schnell genug die neue lokale Zeit übernehmen. Im Gegenteil, es zeigt einige Trägheit in Bezug auf die Anpassung, und es kann so mehrere Tage oder sogar Wochen dauern, bis eine komplette Synchronisation wieder erreicht ist. Es ist diese Unfähigkeit der endogenen Rhythmik, sich sofort bei einem plötzlichen Wechsel des externen Zeitsystems umzustellen, der den Jet-Lag, eine vorübergehende Desynchronisation zwischen Körper und Umwelt, hervorruft.

Als Konsequenz dieser Unfähigkeit leidet ein hoher Prozentsatz Flugreisender an einer Einschränkung des Wohlbefindens. Diese geht einher mit Störungen der vegetativen Funktionen, wie Hunger, Wachheit, Schlafbedürfnis und gastrointestinaler Motilität, die unter normalen Bedingungen von der Tageszeit abhängig sind. Wegen der Persistenz des internen Zeitsystems geschehen diese Ereignisse nun zu ungewöhnlichen und „falschen“ Zeiten bezogen auf die neue Ortszeit.

Eine schematische Darstellung dieser Effekte in Bezug auf Schlaf- und Mahlzeiten wird in der Abbildung (Abb. 8) gezeigt. Als Beispiel sind Transmeridianflüge über 9 Zeitzone, wie zum Beispiel die Atlantikrouten zwischen Mitteleuropa und der amerikanischen Westküste, gewählt. Eine komplette Anpassung an die Ortszeit vor dem Abflug wird dabei vorausgesetzt. Nach Ankunft in der neuen Zeitzone trifft das Bedürfnis zu schlafen zu Zeiten auf, wenn die Bevölkerung in der neuen Umwelt äußerst aktiv ist. Ferner empfinden die Betroffenen Hunger am späten Abend und in der Nacht.

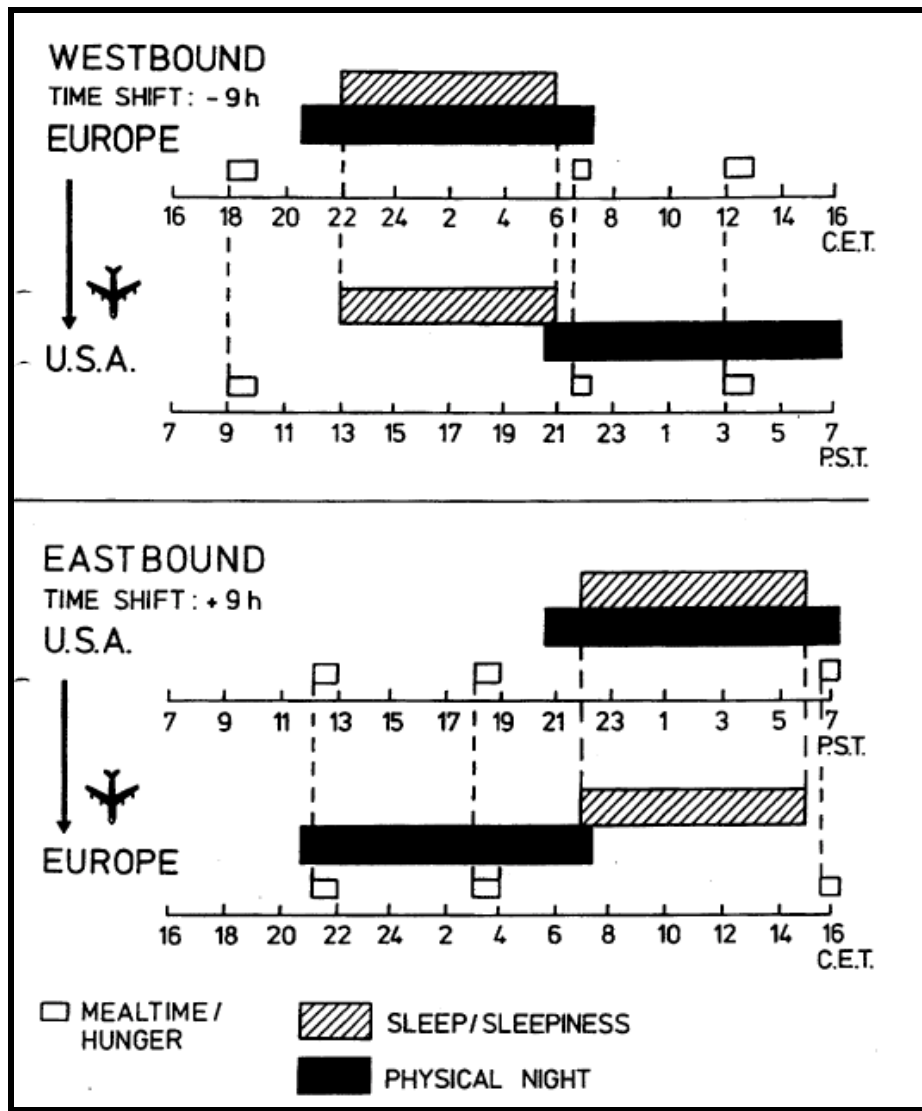


Abb. 8: Schematische Darstellung der Auswirkung des Jet-Lag auf das Bedürfnis zu schlafen und zu essen (Wegmann [240]).

Die Ähnlichkeiten zwischen den Konsequenzen von Jet-Lag und denen der Schichtarbeit sind augenscheinlich. Beide Situationen führen zu einer Unterbrechung der normalen Synchronisation zwischen internem und externem Zeitsystem. Es gibt jedoch einen deutlichen Unterschied. Nach Zeitzoneflügen 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. Dadurch resultiert Schichtarbeit in einem Stadium von fast andauernden Konflikten der Zeitgeber, und die Anpassung während Schichtarbeit wird daher wesentlich

langsamer und unvollständiger erreicht als die Resynchronisation nach Zeitzoneflügen.

### **1.1.3 Resynchronisation**

Unter den Begriffen Resynchronisation oder Re-entrainment wird bei der zirkadianen Rhythmik der vorübergehend instabile Zustand zwischen dem „steady-state“ vor dem Flug und der vollständigen Anpassung nach dem Flug verstanden. Es handelt sich hierbei um einen physiologischen Anpassungsvorgang, der Tage, im Einzelfall auch Wochen, dauern kann [115, 119, 120]. Die Geschwindigkeit der Resynchronisation wird durch folgende Faktoren bestimmt:

- Flugrichtung,
- Zeitgeberstärke,
- Anzahl der Zeitzonen,
- individuelle Unterschiede,
- innere Dissoziation

#### **1.1.3.1 Flugrichtung**

Wie bereits erwähnt, verändert sich die Tageszeit beim Überschreiten von 15 Längengraden. Geschieht dies von Westen nach Osten, verkürzt sich der Tag, das heißt, die Uhr muß um so viele Stunden vorgestellt werden, wie Zeitzonen überflogen wurden. Um sich an die neue Ortszeit anzupassen, muß die zirkadiane Rhythmik um so viele Stunden vorverschoben werden (phase advance), wie Zeitzonen überquert wurden. Demgegenüber erfolgt nach einem Flug in westlicher Richtung eine Verlängerung des Tages. In diesem Fall müssen die Körperrhythmen mit einer Verzögerung (phase delay) auf die neue Ortszeit reagieren.

Wie aus den meisten Flugexperimenten hervorgeht, ist das Ausmaß und die Dauer der Desynchronisation nach Ostflügen größer als nach Westflügen. Dieses Phänomen wird „zirkadiane Asymmetrie“ genannt. Als Begründung wird diskutiert, daß der Mensch eine Periodenverlängerung besser toleriert als eine Verkürzung, da die Perioden der endogen freilaufenden Rhythmen im Mittel 25, also mehr als 24 Stunden aufweisen [88, 91, 93, 94, 97, 99, 100, 113, 124, 180]. Wie sehr das zir-

kadiane System des Menschen tatsächlich eine Verlängerung der Periode bevorzugt, wird in den Ergebnissen einer Untersuchung deutlich, bei der neun Zeitzonen überflogen wurden (siehe Abb. 9). Nach einem Westflug erfolgte die Anpassung der Temperaturrehythmik bei allen untersuchten Probanden erwartungsgemäß durch eine Periodenverzögerung (phase delay), die Resynchronisation verlief mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 1,3 Stunden/Tag und war nach etwa 7 Tagen abgeschlossen. Im Anschluß an den Ostflug, der nach 3-wöchigem Aufenthalt in den USA erfolgte, vollzogen nur vier von insgesamt acht Versuchspersonen die Umstellung in gleicher Richtung mit der Phasenveränderung der Zeitgeber durch eine Periodenverkürzung (phase advance); sie benötigten hierzu fast 10 Tage, die mittlere Resynchronisationsgeschwindigkeit betrug 0,9 Stunden/Tag. Die restlichen vier Versuchspersonen verlängerten die Periode und ihre Rhythmik durchlief dabei eine Phasenverschiebung von über 15 Stunden in westlicher Richtung anstelle von 9 Stunden in östlicher Richtung. Die Resynchronisation erfolgte mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 Stunde/Tag über nahezu 15 Tage. Das Phänomen der paradoxen Resynchronisation (Synonym Antidromik-Effekt [86, 87, 96, 116, 119, 120]) kann bei derselben Versuchsperson auch so verlaufen, daß einige Rhythmen über eine Verlängerung und andere über eine Verkürzung der Periode resynchronisieren. Dieses Phänomen wird als „reentrainment by partition“ bezeichnet [19]. Die Wahrscheinlichkeit des reentrainment by partition ist nach Ostflügen größer als nach Westflügen und wächst mit der Zahl der überflogenen Zeitzonen.

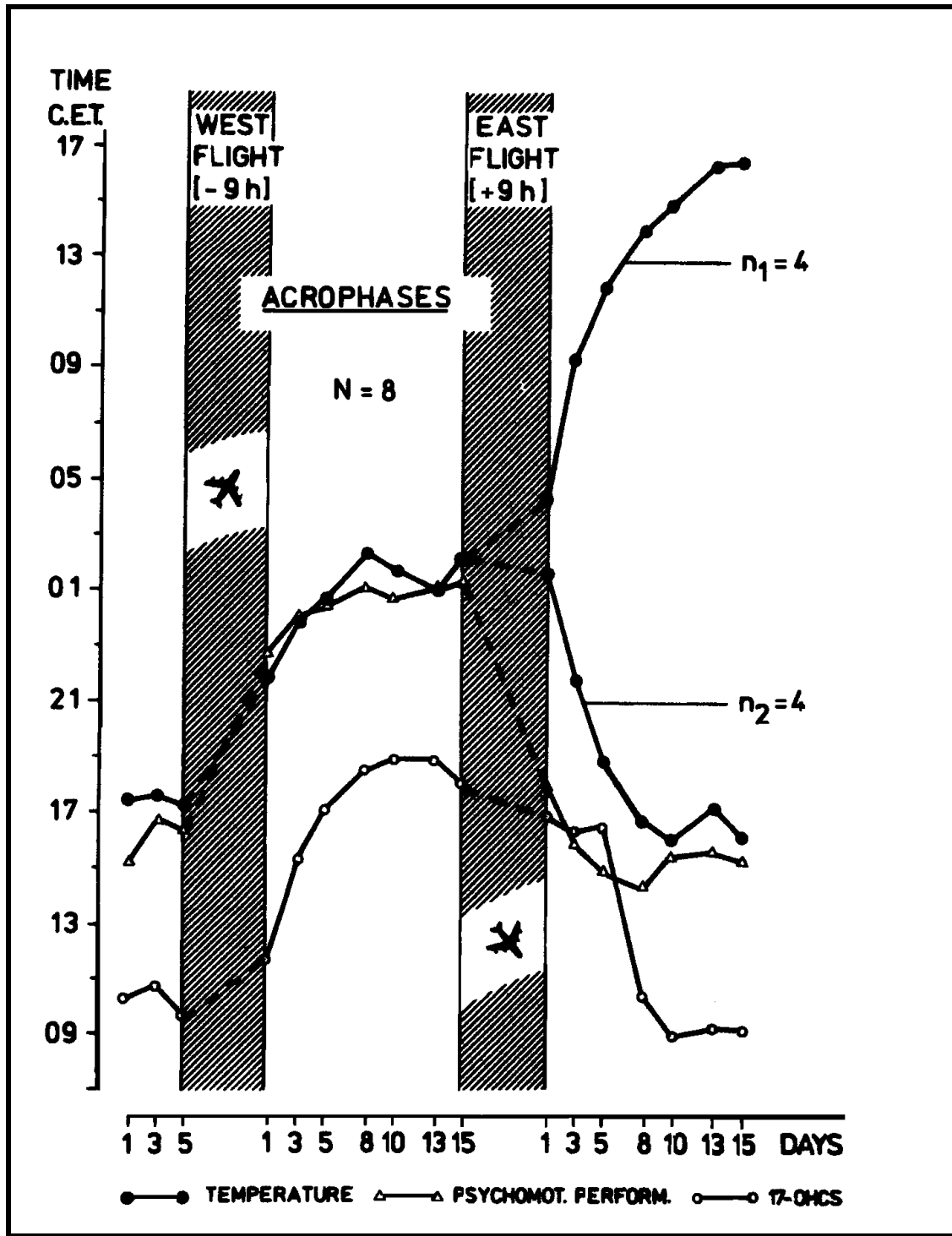


Abb. 9: Das Phänomen der geteilten Resynchronisation („resynchronisation by partition“). Während nach dem Westflug alle acht Probanden die Rhythmik der drei untersuchten Parameter in der erwarteten (der „richtigen“) Richtung verschoben, sind vier Probanden nach dem Ostflug offensichtlich nicht in der Lage, ihre Temperaturrehythmik durch Verkürzung anzupassen. Die Resynchronisation dieser Variablen erfolgt im gegenläufigen („falschen“) Sinne, nämlich durch eine Phasenverschiebung von 15 Stunden in westlicher Richtung (Klein und Wegmann [119, 120]).

### **1.1.3.2 Zeitgeberstärke**

Klein und Wegmann wiesen nach, daß soziale Kontakte beim Menschen einen starken Zeitgeber darstellen [114]. Sie verglichen eine Versuchsgruppe, bei der nach transatlantischem Flug Außenaktivitäten und soziale Kontakte gefördert wurden, mit einer anderen Gruppe, die sich ausschließlich im Hotel aufhielt. Die Gruppe mit Außenaktivitäten zeigte eine signifikant schnellere Resynchronisation, wobei der Unterschied im Durchschnitt 50% betrug. Zu ähnlichen Resultaten kam Czeisler, der allerdings der Einflußnahme über den Zeitgeber Licht/Dunkel-Wechsel eine größere Bedeutung zuschrieb [41]. Winget wiederum machte deutlich, daß das Zusammenwirken beider Faktoren, soziale Aktivitäten und Licht, die Resynchronisation beschleunigt [254].

### **1.1.3.3 Anzahl der Zeitzonen**

Das menschliche zirkadiane Zeitsystem besitzt die Fähigkeit zur Anpassung an eine tägliche Zeitverschiebung von 60 bis 90 Minuten [19]. Wird dieser Bereich überschritten, bleibt das CTS immer weiter hinter der sich ändernden physikalischen Zeit zurück und die Körperrhythmen desynchronisieren. Je größer die Zeitverschiebung nach Transmeridianflügen, um so größer ist die Desynchronisation. Mit zunehmender Anzahl überflogener Zeitzonen steigert sich auch das Ausmaß der Beschwerden des Jet-Lag Syndroms.

### **1.1.3.4 Individuelle Unterschiede**

#### ***Chronotypen***

Wie schon erwähnt, erreichen viele Menschen ihr Leistungsoptimum relativ früh am Tag (Morgentyp) und andere benötigen eine „längere Anlaufzeit“ (Abendtyp). In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei den Morgentypen die Maxima der zirkadianen Rhythmik von Körpertemperatur, Katecholaminen und mentaler Leistungsfähigkeit früh am Tag erreicht werden. Entsprechend konnte bei den Abendtypen eine Verschiebung der Maxima zu einem späteren Zeitpunkt nachgewiesen werden [24, 25, 69, 109, 137, 164, 254]. Weitere Untersuchungen ergaben, daß sich Menschen mit einem späten Maximum der zirkadianen Rhyth-

mik der Körpertemperatur nach Transmeridianflügen in östlicher Richtung schneller an die neue Ortszeit anpassen als die, die ein frühes Maximum hatten [39].

### ***Persönlichkeitsfaktoren***

Patkei beschreibt 1971 eine Korrelation zwischen Morgentyp und Introvertiertheit sowie zwischen Abendtyp und Extravertiertheit [167]. Diese Befunde führten zu der Annahme, daß die Anpassungsfähigkeit des Menschen auch von Persönlichkeitsfaktoren abhängt. Colquhoun und Folkard konnten die Korrelation insofern bestätigen, als sie besonders bei neurotischen Versuchspersonen der beiden Gruppen Intro- und Extravertierter große Unterschiede in der Temperaturrehythmik fanden. In einem Flugexperiment konnte gezeigt werden, daß die Resynchronisationsrate der Versuchspersonen je nach Bewertung der Persönlichkeit in folgender Reihenfolge abnahm: neurotisch Extravertierte, stabile Extravertierte, stabile Introvertierte, neurotische Introvertierte [38].

### ***Alter***

In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß mit zunehmendem Alter die Amplitude der zirkadianen Rhythmik abnimmt und die Tiere sich langsamer an eine Veränderung des Hell/Dunkel-Wechsels anpassen [92]. Untersuchungen an älteren Menschen ergaben, daß sie im Vergleich zu jüngeren Menschen größere Schwierigkeiten haben, sich an Zeitverschiebungen anzupassen [249], und daß sich mit zunehmendem Alter die Resynchronisationsgeschwindigkeit des Menschen verlangsamt [181]. Da die endogenen Rhythmen älterer Menschen im allgemeinen weniger flexibel sind, verursacht ein rascher Zeitonenwechsel bei ihnen vermehrt Beschwerden [45, 46]. Eine Übersicht der wichtigsten Faktoren, die die Anpassungsgeschwindigkeit der Resynchronisation beeinflussen, zeigt die Tabelle (Tab. 4).

<b><u>Schneller</u></b>	<b><u>Langsamer</u></b>
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

Tab. 4: Faktoren, die die Resynchronisationsgeschwindigkeit beeinflussen (nach Hawkins [102]).

Von zusätzlicher Bedeutung ist der Aspekt, daß die Anpassung nach Zeitverschiebungen nicht linear verläuft. Sie beginnt zunächst schnell. Die Anfangsgeschwindigkeit ist um so höher, je größer der Zeitzonensprung ist. In den nachfolgenden Tagen wird sie langsamer, um schließlich in asymptotischer Form gegen Null zu gehen, wenn die Körperrhythmen wieder ihren Normalzustand erreichen. Der Vorgang kann mathematisch durch eine Exponentialfunktion dargestellt werden. Anhand des exponentiellen Kurvenverlaufes der Resynchronisationsgeschwindigkeit wurde ein Modell (Abb. 10) zur Vorhersagbarkeit des Resynchronisationsverlaufes nach Zeitzonenflügen entwickelt. Das Modell beinhaltet zwei Einschränkungen. Einerseits stellen die Kurven lediglich Mittelwerte von Ost- und Westflügen dar und können daher individuelle Unterschiede in der Anpassungsfähigkeit nicht berücksichtigen. Andererseits kann es bei Ostflügen mit sieben und mehr Stunden Zeitverschiebung nicht immer angewendet werden, da hier mit dem Antidromik-Effekt gerechnet werden muß [86, 87, 102, 241].

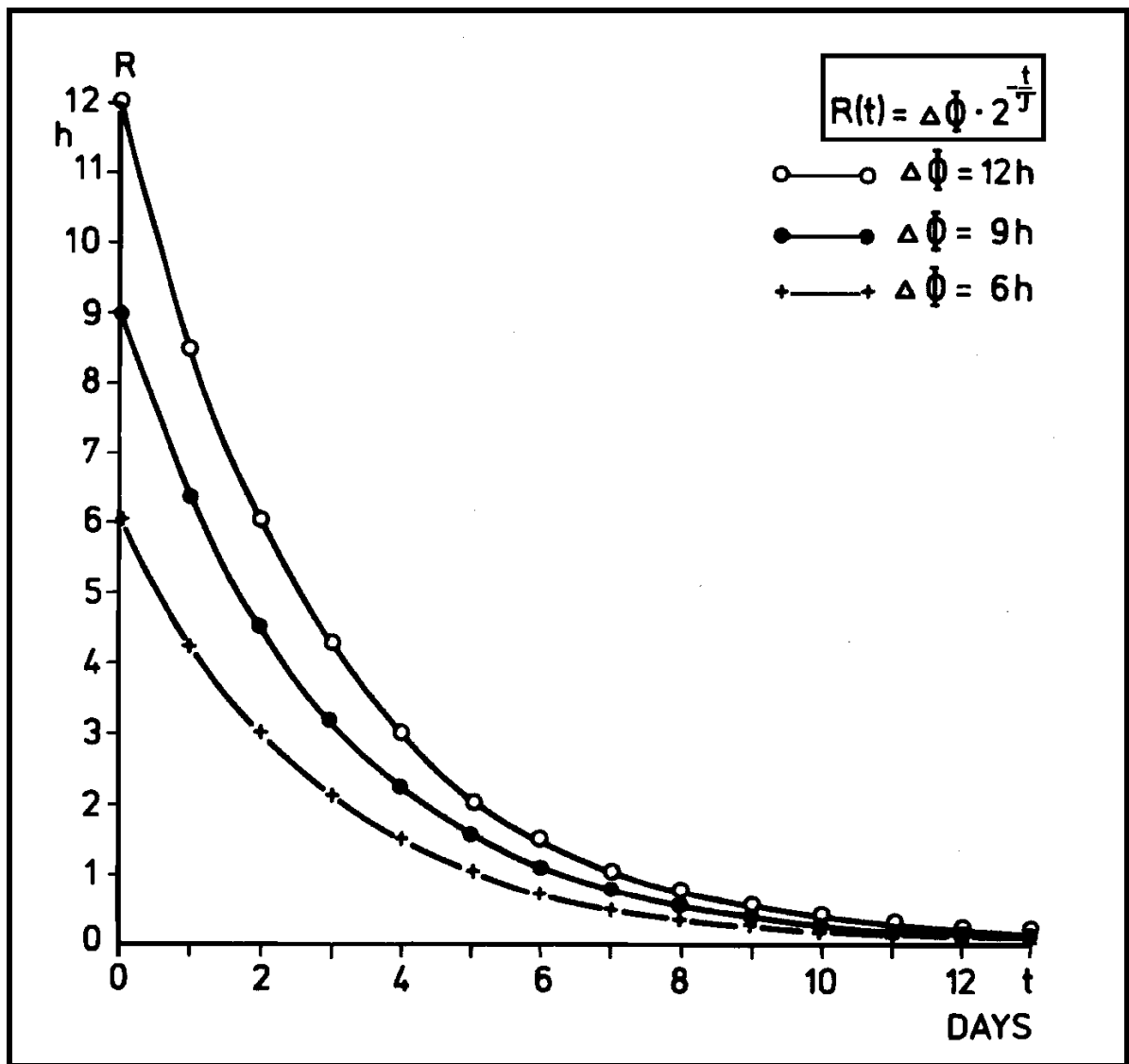


Abb. 10: Modell des Resynchronisationsverlaufs der Körperrhythmik nach einer Zeitverschiebung von 6,9 und 12 Stunden.  $R(t)$ = relative Verschiebung der Rhythmik gegenüber dem Endzustand in Stunden,  $t$ = Zeit in Tagen (0= Zeitpunkt des Zeitzonensprungs) (Wegmann [242]).

### 1.1.3.5 Innere Dissoziation

Während des Übergangs vom angepassten Zustand vor dem Flug und der vollständigen Anpassung nach dem Flug zeigen verschiedene Körperfunktionen unterschiedliche Anpassungsgeschwindigkeiten an die neuen Ortszeiten. Dies trifft sowohl für physiologische als auch für Parameter der mentalen Leistungsfähigkeit zu. Durch die verschiedenen Anpassungsgeschwindigkeiten laufen die Rhythmen auseinander und die sonst stabilen Phasenbeziehungen geraten in Unordnung. Es kommt zur „inneren Dissoziation“ [116, 117, 242, 250]. Die Abbildung (Abb. 11)

zeigt diesen Vorgang am Beispiel verschiedener Parameter der mentalen Leistungsfähigkeit und der Ausscheidungsraten von Katecholaminen und Kortikoiden.

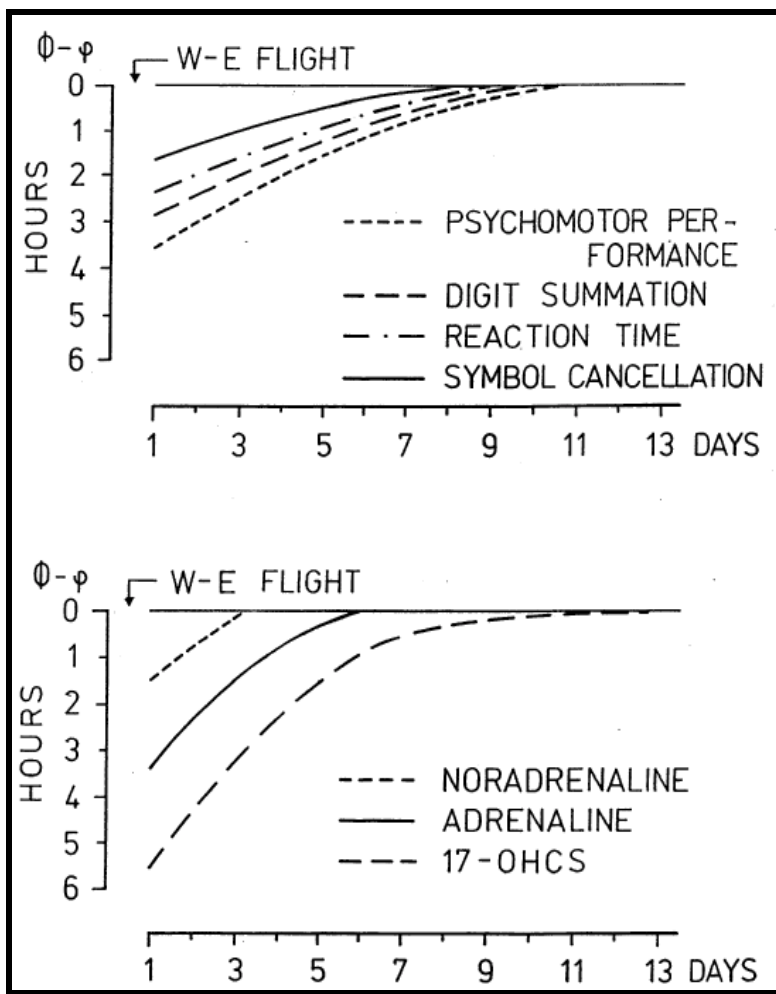


Abb. 11: Innere Dissoziation biologischer Rhythmen (Klein und Wegmann [118]).

Es ist deutlich erkennbar, daß die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin im Vergleich zu den Kortikoiden (17-OHCS) eine wesentlich schnellere Resynchronisation vollziehen. Die zirkadianen Rhythmen der mentalen Leistungsfähigkeit zeigen in Abhängigkeit von der Art der Aufgabe ebenso unterschiedliche Anpassungsgeschwindigkeiten. Die Ergebnisse weiterer Studien bestätigen, daß verschiedene Anpassungsgeschwindigkeiten bei unterschiedlichen Körperfunktionen bestehen: Psychomotorische Leistungsfähigkeit sowie die Urinausscheidung von Kortikosteroiden, Kalium und Serotonin und die Körpertemperatur gehören zu den langsam resynchronisierenden Funktionen. Sauerstoffaufnahme, Herzfrequenz und Blutdruck, aber auch die Exkretion von Katecholaminen, Natrium, Calcium und

---

Chlorid folgen mit einer höheren Geschwindigkeit dem Phasensprung der Zeitgeber [98, 119, 120, 124, 135, 138, 141, 181, 195, 205, 242, 249].

Im Gegensatz zur inneren Desynchronisation ist die innere Dissoziation ein vorübergehender, dynamischer Ablauf, der sich während der Resynchronisation nachweisen läßt. Die Ursachen der inneren Dissoziation sind bisher ungeklärt [17, 250]. Die Ergebnisse von Studien am fliegenden Personal lassen keine eindeutigen Aussagen zu, inwieweit nachteilige gesundheitliche Effekte auf den Körper resultieren [242]. Es wird die Hypothese vertreten, daß das komplexe Beschwerdebild des Jet-Lag Syndroms unter anderem auf diese Störung der Homeostase der Körperrhythmen zurückzuführen ist [102].

#### **1.1.4 Auswirkungen des Jet-Lag auf die Leistungsfähigkeit**

Auch Leistungs- und Verhaltensfunktionen unterliegen den chronobiologischen Gesetzmäßigkeiten der De- und Resynchronisation [242, 259]. Zum Beispiel kommt es bei der Temperaturrehythmik neben einer Verschiebung der Kurve (Phasenverschiebung) oft auch zu einer Veränderung bei der Ausprägung des Rhythmus (Reduktion der Schwingungsbreite) und zu einer, jedoch meist geringfügigen und statistisch nicht immer signifikanten Senkung des 24-Stunden-Mittelwertes. Die beiden letzteren Veränderungen normalisieren sich im allgemeinen rascher als die Phasenverschiebung [119, 120]. In der Abbildung (Abb. 12) werden schematisch die am Tag nach einem Transmeridianflug über 6 Zeitzonen üblicherweise beobachteten Änderungen der psychomotorischen Leistung dargestellt [242]. Die obere Kurve zeigt die Veränderungen nach einem Westflug (-6 Stunden), die untere Kurve nach einem Ostflug (+6 Stunden). Verglichen wird jeweils das Leistungsprofil am Tag nach dem Flug mit dem Ausgangsprofil vor dem Flug. Die Differenz beider Kurvenmaxima nach dem Ostflug ist größer, was einer höheren Leistungseinbuße entspricht [157].

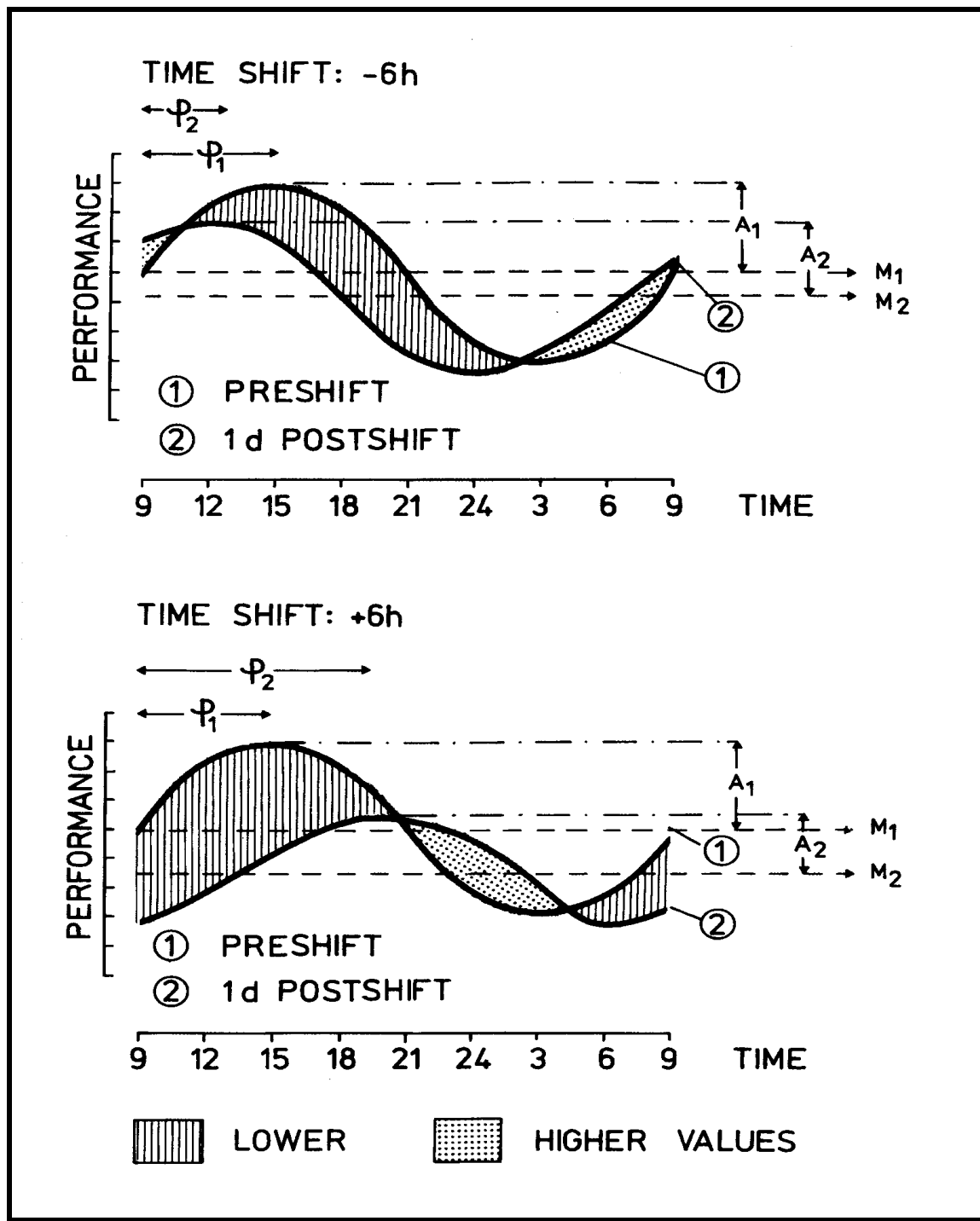


Abb. 12: Die Abbildung zeigt schematisch, den Einfluß der Zeitverschiebung auf die zirkadiane Rhythmik. Am Beispiel des psychomotorischen Leistungsvermögens nach Transmeridianflügen wird hier dargestellt, wie sich die, den Rhythmus definierenden Größen, im Prinzip verändern, das heißt Phasenwinkel ( $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ ), Amplitude ( $A_1$ ,  $A_2$ ) und Mittelwerte ( $M_1$ ,  $M_2$ ) (Wegmann [242]).

Zusammenfassend lassen sich typische Veränderungen als Folge der Desynchronisation feststellen:

- Eine zeitliche Verschiebung der Rhythmuskurve zu späteren Tageszeiten nach Flügen in westlicher, zu früheren Zeiten nach Flügen in östlicher Richtung.
- Eine Veränderung der Amplitude sowie des 24-Stunden-Mittelwertes.
- Nach Westflügen (phase delay) eine schnellere Anpassung an die neue Ortszeit als nach Flügen in östlicher Richtung (phase advance).
- In bestimmten Fällen gelingt die Resynchronisation im Sinne des phase advance nicht. Die Körperrhythmen resynchronisieren entgegen der Richtung der Zeitverschiebung.
- Die Leistungsminderung ist nach Ostflügen höher.

## 2. Methodik

In einer retrospektiven Literaturrecherche wurden die Ergebnisse der in den letzten 20 Jahren publizierten Studien über Behandlungsmöglichkeiten des Jet-Lag Syndroms kritisch analysiert. Dabei wurden computergestützte Literaturrecherchen in folgenden Datenbanken durchgeführt: Medline via Internet (DIMDI) sowie der CD - Version von Current Contents. Die folgenden Suchbegriffe wurden zunächst definiert und mit dem Thesaurus der jeweiligen Datenbank (MESH-Terms bei Medline) abgeglichen und abgefragt: Jet-Lag, Desynchronisation, Melatonin, Circadian rhythm, Body clock, Chronobiotic, Benzodiazepine, Hypnotica, Air travel, Transmeridian flight, Travel related illness, Time-zone flights, Phaseshift, Shiftwork, Amphetamine, Bright light, Diet, Time-giver.

Da sich die zitierten Literaturstellen in die zehntausende beliefen, wurden die Suchbegriffe mittels Boole'scher Logik (und, oder, nicht) miteinander verknüpft. Die Trefferanzahl von über 7000 zitierten Literaturstellen konnte mittels erweiterter Verknüpfung minimiert werden, so daß ein Endresultat von ca. 700 Literaturstellen mit 3 oder mehr relevanten Stichpunkten erzielt werden konnte.

Ferner wurde eine Handsuche in den Archiven des Institutes für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR durchgeführt. Dabei wurden einerseits Literatur, die in der vorgehend beschriebenen Suche nicht erfasst wurde, andererseits die vorhandene graue Literatur mit in die Auswertung aufgenommen.

Die Literaturstellen wurden anhand der Abstracts weiter gesichtet und selektiert. Die sich daraus ergebenden 140 Originalartikel wurden recherchiert und ausgewertet.

In der Abbildung (Abb. 13) wird in Form eines Diagramms dargestellt, wie sich die Anzahl der Literaturstellen auf die verschiedenen Behandlungsmethoden, die in dieser Arbeit diskutiert und analysiert werden, verteilt.

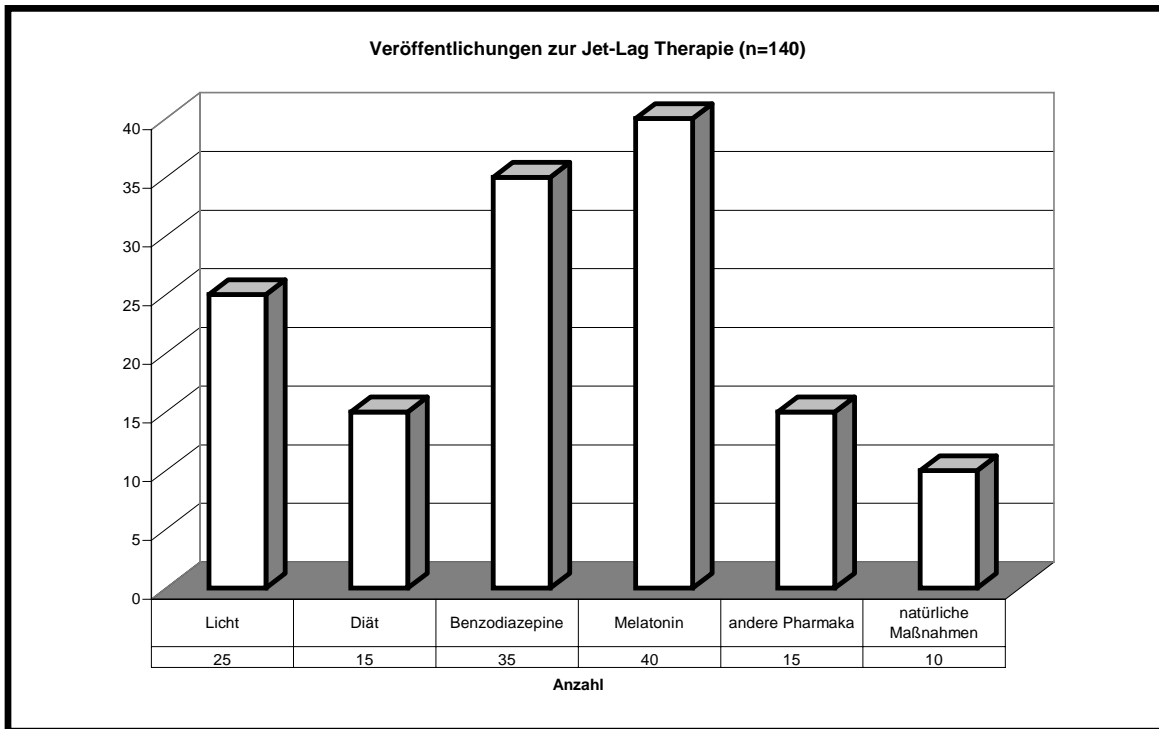


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Literaturquellen (Thomeczek [223]).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 *Behandlungsmöglichkeiten des Jet-Lag***

Die Behandlungsmöglichkeiten des Jet-Lag Syndroms umfassen sowohl prophylaktische als auch therapeutische Maßnahmen.

##### **3.1.1 Prophylaktische Maßnahmen**

Folgende Maßnahmen können nach dem heutigen Kenntnisstand zur Prophylaxe des Jet-Lag Syndroms angewandt werden: Voranpassung vor dem Flug, schrittweise Desynchronisation, Vermeidung der Anpassung bei einem Kurzaufenthalt. Es handelt sich hierbei um „natürliche“ Maßnahmen. Der Begriff „natürlich“ beschreibt Maßnahmen, mit denen der menschliche Körper unter Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Funktionen eine Verminderung des Jet-Lag Syndroms erreichen kann.

##### ***Die Voranpassung vor dem Flug***

Hierbei handelt es sich um eine natürliche Methode, die innere Uhr nach-, beziehungsweise vorzuverstellen. Der Flugreisende sollte, möglichst an mehreren Tagen vor Abflug die Schlafenszeit und die Zeitpunkte von Mahlzeiten und Ruhe-Aktivitätszeiten, entsprechend der zu erwartenden Ortszeit täglich um 1 bis 2 Stunden, bei einem Ostflug nach früher und bei einem Westflug nach später verschieben. Dabei gilt: je größer die Verschiebung, um so größer der Effekt der Voranpassung. In der Praxis verhindern in der Regel das soziale Umfeld und eine Vielzahl von Außeneinflüssen die konsequente Durchführung einer Voranpassung vor dem Flug [244, 245].

##### ***Die Schrittweise Desynchronisation***

Eine weitere natürliche Methode, durch entsprechend geplantes Verhalten die Zeitumstellung zu beschleunigen, ist die sogenannte schrittweise Desynchronisation. Dies wird durch die Ergebnisse eines Laborexperiments bestätigt. In einer Simulationseinrichtung wurden Zeitverschiebungen von 9 Stunden simuliert, und es wurden die Reaktionen verschiedener Körperfunktionen bei Versuchspersonen

gemessen. Im ersten Abschnitt der Untersuchungen wurde die Zeitverschiebung in einem Schritt durchgeführt, während sie im zweiten Abschnitt in Schritten von 6 und 3 Stunden während zwei aufeinander folgenden Tagen fraktioniert erfolgte. Die Ergebnisse zeigen, daß die „schrittweise“ Desynchronisation zu einer schnelleren Anpassung führt und daß der sogenannte „antidromic effect“ (Resynchronisation in die „falsche“ Richtung) vermieden werden kann [243]. Eine solche fraktionierte Desynchronisation kann zum Beispiel durch einen Zwischenaufenthalt vor Erreichen des Bestimmungsortes ermöglicht werden.

### ***Vermeidung der Anpassung bei Kurzaufenthalten***

Bei einer Aufenthaltsdauer unter 48 Stunden nach Transmeridianflügen, wie es zum Beispiel für fliegendes Personal häufig üblich ist, kann eine vollständige Resynchronisation aller zirkadianen Rhythmen nicht erreicht werden, so daß unter diesen Umständen empfohlen wird, sich möglichst nicht anzupassen. Um das Jet-Lag Syndrom erst gar nicht aufkommen zu lassen und die sonst notwendige Rückanpassung bei Rückkehr an den Heimatort zu vermeiden, sollte der Flugreisende soweit wie möglich den normalen Tagesrhythmus der alten Ortszeit beibehalten [244].

### **3.1.2 Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie der Symptome des Jet-Lag Syndroms, wie zum Beispiel Analgesie bei Kopfschmerzen oder verdauungsregulierende Maßnahmen bei gastrointestinalen Störungen, kann im Einzelfall begleitend erfolgen. Diese Symptome treten oft als Folgeerscheinung von Rhythmusstörungen auf. Bei der Suche nach therapeutischen Möglichkeiten der Jet-Lag Behandlung wird der Einflussnahme über die Zeitgeber ein zentraler Stellenwert eingeräumt. Hierzu gehört die Anwendung von sehr hellem Licht zu bestimmten Tageszeiten [43], ebenso wie die Induzierung oder Verlängerung des Schlafs mit Hilfe von geeigneten Hypnotika [230, 231]. Seit Beginn der 80er Jahre wird nach sogenannten „Chronobiotika“ gesucht. Ein „Chronobiotikum“ ist ein Wirkstoff beziehungsweise ein biologisches oder physikalisches Agens, das direkt in das zirkadiane System eingreifen und die Phasenverschiebung in die gewünschte Richtung lenken und beschleunigen kann [157].

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen zeigen eine positive Einflussnahme auf das Jet-Lag Syndrom [4, 5, 12, 41, 65, 145, 193, 194, 230, 231, 264]. Ob es sich hierbei allerdings vorwiegend um eine symptomatische Wirkung oder eine echte Schrittmacher-Funktion für die zirkadiane Rhythmik („chronobiotische“ Eigenschaft) handelt, konnte nicht immer geklärt werden [185]. Die zur Zeit bekannten Behandlungsmöglichkeiten sollen im Folgenden hinsichtlich ihrer Wirkungsweise erörtert werden:

- Medikamentöse Maßnahmen,
- künstliches Licht,
- Diät,
- natürliche Maßnahmen.

### **3.1.2.1 Medikamentöse Maßnahmen**

Die Wissenschaft, die den Einfluss von biologischen Rhythmen auf Medikamente und die Auswirkungen von Medikamenten auf die Determinanten biologischer Rhythmen untersucht, ist die Chronopharmakologie [183, 184, 208]. Einen wichtigen Aspekt stellt hier die phasengerechte Anwendung von Pharmaka dar, die zum Ziel hat, Wirkstoffmengen zu sparen und die Nebenwirkungen zu verringern. Die Chronopharmakologie lässt sich in drei Teilgebiete unterteilen: Chronopharmakokinetik, Chronoaesthesie und Chronotherapie [208]. Die Chronopharmakokinetik befasst sich mit der von der Einnahmezeit abhängigen Kinetik von Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln mit dem Ziel, optimale Verabreichungs- und Dosierungsschemata zu erstellen. Die Chronoaesthesie befasst sich mit der Empfindlichkeit bestimmter Zielzellen (z.B. Rezeptoren) oder der Sensibilität eines Organismus beziehungsweise eines Organs gegenüber dem verabreichten Medikament. Die Chronotherapie untersucht die optimale Applikationszeit einer Medikation mit dem Ziel maximaler Wirksamkeit und minimaler Toxizität (Tab. 5). Es können hierbei erhebliche Wirkstoffmengen eingespart und durch die phasengerechte Anwendung Nebenwirkungen verringert werden [182, 183, 184, 207, 208].

<b><u>Chronotherapeutika</u></b>	<b><u>Applikationszeit</u></b>
H2-Blocker	Abends
Theophyllin	Abends
Nicht-steroidale Antiphlogistica	Morgens
Kortikoide	Morgens

Tab. 5: Beispiele für Medikamente und ihre optimale Applikationszeit (nach Smolensky [208]).

Die Ergebnisse klinischer und chronobiologischer Untersuchungen zeigten, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Störungen des zirkadianen Zeitsystems und bestimmten Erkrankungen besteht: Ein bekanntes Beispiel ist das zirkadiane Phänomen bei den saisonal abhängigen Depressionsformen [107]. Die Erkenntnis, daß Krankheiten aufgrund von Störungen biologischer Rhythmen (z.B. Desynchronisation) entstehen, kann zu neuen Erkenntnissen der Pathogenese führen und neue Perspektiven für Diagnose und Therapie solcher Erkrankungen eröffnen. Das Jet-Lag Syndrom ist die Folge physiologischer Anpassungsvorgänge und daher kein pathologisches Geschehen. Die Anpassungsvorgänge nach Transmeridianflügen stellen, in Abhängigkeit von Zweck, Dauer und Häufigkeit für den Flugreisenden eine unterschiedliche Belastung dar. Eine Vielzahl von Pharmaka wurden deshalb hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit im Rahmen des Jet-Lag Syndroms untersucht. Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfordert eine genauere Analyse chronopharmakologischer und chronobiologischer Aspekte. Die folgende tabellarische Auflistung (Tab. 6) bietet eine Übersicht über Pharmaka, deren Wirkung auf zirkadiane Rhythmen untersucht wurden. Ihre praktische Anwendbarkeit im Rahmen des Jet-Lag Syndroms wird in den folgenden Kapiteln gesondert erörtert.

<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

Tab. 6: Pharmaka, deren Wirkung auf zirkadiane Rhythmen untersucht wurden (Thomeczek et al. [223]).

### 3.1.2.1.1 Benzodiazepine

Schlafstörungen gehören zu den unmittelbaren Folgen der Zeitverschiebung, da sich die Nachtstunden der neuen Ortszeit mit den Tagstunden der alten Ortszeit überschneiden. Der Flugreisende muss die Schlaf-Wachphase nach einem Westflug zu späteren und nach einem Ostflug zu früheren Stunden hin verschieben. In der Tabelle (Tab. 7) sind Schlafstörungen nach Transmeridianflügen aufgeführt.

<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

Tab. 7: Schlafstörungen nach Transmeridianflügen (nach Wegmann [244]).

Zur Vermeidung größerer Schlafverluste wird im Einzelfall die Einnahme von geeigneten Schlafmitteln, insbesondere von Benzodiazepinen, empfohlen. Die Wirkung von Benzodiazepinen ist sedativ und hypnotisch. Der Unterschied ist nicht qualitativ sondern quantitativ. Das Auftreten einer sedativen oder einer hypnotischen Wirkung ist dosisabhängig. Die in der Tabelle (Tab. 8) empfohlene Dosis für die aufgeführten Benzodiazepine implizieren eine hypnotische, das heißt eine schlaffördernde Wirkung. Die Auswirkung auf die Schlafstadien läßt sich wie folgt zusammenfassen [174]. Benzodiazepine (mit Ausnahme von Oxazepam) verkürzen die Schlaflatenz, erhöhen die Weckschwelle und vermindern die Häufigkeit spontanen Aufwachens. Beim NON-REM-Schlaf wird das Stadium 4 verkürzt, dagegen werden die Stadien 2 und 3 verlängert. Insgesamt kommt es zu einer Verlängerung des NON-REM-Schlafs. Die Dauer des REM-Schlafs ist verkürzt, und die Häufigkeit der REM-Zyklen kann erhöht sein. Die Schlafstörungen im Zusammenhang mit dem Jet-Lag Syndrom, wie zum Beispiel Einschlafstörungen, häufiges Aufwachen, verkürzte Schlafzeit (Tab. 7), können somit aufgrund der genannten Wirkung der Benzodiazepine symptomatisch behandelt werden. Eine Besonderheit zeigt das Oxazepam. Aufgrund seiner langsamen Absorptionszeit erfolgt keine Verkürzung der Schlaflatenz und somit der Einschlafzeit, so daß der Einsatz von Oxazepam nicht zur Behandlung von Einschlafstörungen, jedoch zur Behandlung von Durchschlafstörungen nach Transmeridianflügen eingesetzt werden könnte. Einschlafschwierigkeiten treten überwiegend nach einem Ostflug auf, da es im allgemeinen schwieriger ist, den Tag zu verkürzen und zu früheren Zeiten einzuschlafen. Nach einem Westflug hingegen werden in der Regel Durchschlafstörungen beobachtet, da der Flugreisende im allgemeinen gut die Wachphase verlängern und zu späteren Zeiten einschlafen kann, aber zu früheren Zeiten wach wird.

Die Benzodiazepine werden durch die Entstehung pharmakologisch aktiver Metabolite, die wesentlich langsamer eliminiert werden als die Ausgangssubstanz, in kurz- beziehungsweise langwirksame Benzodiazepine unterschieden. Die Tabelle (Tab. 8) zeigt eine Übersicht der wichtigsten pharmakokinetischen Aspekte der Benzodiazepine, die als potentielle Therapeutika zirkadianer Störungen untersucht wurden [21, 28, 34, 40, 51, 55, 62, 110, 154, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 168, 172, 177, 178, 212, 214, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 239].

<b><u>Generika Name</u></b>	<b><u>Dosis (mg)</u></b>	<b><u>Pharmakokinetik</u></b>	<b><u>HWZ (Std)</u></b>
Chlordiazepoxid	15-50	langsame Elimination	7-14
Diazepam	5-10	langsame Elimination	14-90
Oxazepam	15-30	langsame Absorption	6-24
Flurazepam	15-30	schnelle Elimination	2
Temazepam	10-30	relativ langsame Elimination	4-10
Brotizolam	0.125-0.25	schnelle Elimination	4-5
Triazolam	0.125-0.25	ultra-schnelle Elimination	2-3
Midazolam	7.5-15	ultra-schnelle Elimination	2

Tab. 8: Klinische Aspekte von Benzodiazepinen (nach Nicholson [162, 163]).

Benzodiazepine, die durch die Entstehung pharmakologisch aktiver Metabolite wesentlich langsamer eliminiert werden als ihre Ausgangssubstanzen, sind Chlordiazepoxid, Diazepam und Flurazepam. Sie gehören zu den langwirksamen Benzodiazepinen. Temazepam und Triazolam bilden ebenfalls aktive Metaboliten, die jedoch schnell eliminiert werden, und genau wie Oxazepam, Brotizolam und Midazolam, bei denen keine aktiven Metaboliten bekannt sind, den kurzwirksamen Benzodiazepinen zugeordnet werden [28, 159, 162]. Zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms sind kurzwirksame Benzodiazepine (HWZ 2 bis 5 Stunden) vorzuziehen, da die langwirksamen Benzodiazepine (z.B. Diazepam) störende „hang-over“ Effekte bewirken können. Diese äußern sich in Schläfrigkeit und Verschlechterung der mentalen und motorischen Leistungsfähigkeit [73]. Der Einsatz der Benzodiazepine als Schlaftherapeutika zur symptomatischen Behandlung von Schlafstörungen nach Zeitverschiebung wurde ausführlich von Nicholson untersucht [158, 159, 160, 161, 162, 163]. Er berichtet, daß mit 10 bis 20 mg Temazepam und 0,25 mg Brotizolam eine Verbesserung der Wiederanpassung des Schlafs nach Transmeridianflügen zu erzielen ist. Die Auswirkung von Temazepam und Brotizolam auf das Leistungsverhalten sowie andere physiologische Parameter unter Berücksichtigung

---

des Jet-Lag Syndroms wurde in verschiedenen Studien mit Leistungssportlern [110, 212] und Flugbesatzungen der britischen Luftwaffe [21, 40, 158] untersucht.

In einer doppelblind angelegten, randomisierten Cross-Over-Studie mit 6 männlichen Probanden führte die Einnahme von 0,25 mg Brotizolam zu einer Verbesserung des Schlafverhaltens nach West- und Ostflug [160, 161, 162, 163, 214]. Die Anpassung des Schlaf/Wach-Rhythmus nach Ostflug war im Vergleich zum Westflug verzögert. In einer weiteren doppelblind angelegten, randomisierten Cross-Over-Studie wurde untersucht, inwieweit die Einnahme von Brotizolam Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit bei Sportlern hat [212]. Es konnte gezeigt werden, daß die physische Leistungsfähigkeit (Laufbandbelastung mit Bestimmung der Herzfrequenz und des Laktatspiegels) und die Reaktionsfähigkeit (optische und akustische) durch die Einnahme von Brotizolam nicht beeinflusst wurden. Im Schlafverhalten hatten die Probanden nach Einnahme von Brotizolam tendenziell eine kürzere Einschlafzeit, eine längere Schlafdauer, eine bessere Schlafqualität und ein besseres Befinden nach dem Aufwachen. Bei keinem der Probanden traten unerwünschte Begleiterscheinungen auf.

Versuche mit Piloten der britischen Luftwaffe ergaben, daß der Einsatz von Temazepam als Schlaftherapeutikum nach Transmeridianflügen sinnvoll sein kann, da nach Einnahme von Temazepam eine schnellere Anpassung des Schlafverhaltens nach West- und Ostflug erzielt wurde [21, 40, 159, 177, 178]. Die Wirkung von Temazepam auf das Leistungsverhalten sowie auf metabolische und kardiovaskuläre Funktionsgrößen unter Berücksichtigung des Jet-Lag Syndroms ist an Spitzensportlern untersucht worden [110]. In einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden Leistungsfähigkeit, Herz-Kreislauf- und Atemregulation, sowie neuromuskuläre Erregbarkeit und Stoffwechseleränderungen nach abendlicher Medikation von 20 mg Temazepam am folgenden Morgen geprüft. Es konnten keine signifikanten Änderungen der kardiopulmonalen und metabolischen Funktionsgrößen nachgewiesen werden. Zur Überprüfung der Anwendbarkeit von Temazepam nach Transmeridianflügen, wurden weitere Erfahrungen mit Spitzensportlern während des Wettkampfes gesammelt [110]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ergaben, daß nach Einnahme von Temazepam bei Ost- und Westflügen, eine beschleunigte

Anpassung an den Tag/Nacht-Rhythmus ohne „hang-over“ Effekt erfolgte. Diese Befunde wurden durch die Ergebnisse einer weiteren Studie bestätigt. Mit Temazepam behandelte Probanden wiesen sowohl nach einem West- als auch nach einem Ostflug eine schnellere Anpassung des Schlafverhaltens ohne Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit am Tage auf [162, 163, 214]. In einer früheren Versuchsreihe wurde jedoch, nach Einnahme von Temazepam, eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit der visuellen Koordination festgestellt [158]. Die U.S. Army lehnt deshalb den Einsatz von Temazepam als Schlaftherapeutikum ab, wenn kürzere Einsatzintervalle (< 12 Stunden) erforderlich und besonders hohe Anforderungen an den Piloten (Helikopterflüge) gestellt werden [40].

Neben Brotizolam und Temazepam ist auch Flurazepam auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit als Schlaftherapeutikum zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms untersucht worden. Flurazepam bildet jedoch einen aktiven Metaboliten mit einer Halbwertszeit bis zu 100 Stunden [28], der für die persistierende hypnotische Eigenschaft von Flurazepam verantwortlich gemacht wird. Flurazepam muß somit den langwirksamen Benzodiazepinen zugeordnet werden. In einer plazebo-kontrollierten Studie mit 24 Probanden wurde die Wirkung von 30 mg Flurazepam im Vergleich mit 0,5 mg Triazolam nach einer 12-stündigen Zeitverschiebung auf das Schlafmuster und psychomotorische Leistungsparameter getestet [202]. Die Ergebnisse zeigen, daß die mit Plazebo behandelten Personen einen erheblichen Schlafverlust nach der Phasenverschiebung aufweisen, der weder bei den mit Flurazepam noch bei den mit Triazolam behandelten Personen auftritt. Eine Analyse der Leistungsparameter in der Wachphase ergab, daß diese bei den mit Flurazepam behandelten Personen stark beeinträchtigt waren. Demgegenüber waren die Ergebnisse der mit Triazolam behandelten Probanden im Vergleich zu den Ausgangsdaten unverändert oder sogar verbessert. Die Daten dieser Untersuchung bestätigen die Annahme, daß kurzwirksame Benzodiazepine zur symptomatischen Behandlung der Schlafstörungen im Rahmen des Jet-Lag Syndroms vorzuziehen sind.

Darüber hinaus konnte in Tierversuchen eine chronobiotische Wirkungsweise für Triazolam nachgewiesen werden [226, 227, 228, 229, 230]. Turek und Losee-

Olsen zeigten, daß in Abwesenheit eines synchronisierenden Hell/Dunkel-Zyklus, das heißt bei ständigem Licht oder ständiger Dunkelheit, eine Einzelinjektion von Triazolam eine dauerhafte Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus der motorischen Aktivität bei Goldhamstern bewirken kann [226]. Außerdem wurde in einer ähnlichen Versuchsreihe festgestellt, daß nach einer Verschiebung des Hell/Dunkel-Zyklus eine Einzelinjektion von Triazolam die Zeitdauer verkürzen kann, die erforderlich ist, um den Aktivitätsrhythmus dem neuen Beleuchtungszyklus anzupassen [227]. Die phasenverschiebende Wirkung von Triazolam war dosisabhängig und konnte auch bei einem weiteren kurzwirksamen Benzodiazepin, dem Midazolam, nachgewiesen werden [239]. Wee und Turek zeigten, daß eine Einzelinjektion von Midazolam unter konstanten Bedingungen in Abhängigkeit von Dosis und Einnahmezeitpunkt zu einer Phasenverschiebung der motorischen Aktivität von Goldhamstern führt. Da Hamster - im Gegensatz zu den meisten anderen untersuchten Säugetierarten - auf Triazolam nicht mit einer Sedierung, sondern mit einer Aktivierung reagieren [234, 235, 236], läßt sich schließen, daß sedativer und chronobiotischer Effekt voneinander unabhängig sind [157]. Bei der Frage nach der Anwendbarkeit gibt es mehrere Gründe, die den Nutzen von Triazolam bei der Therapie des Jet-Lag Syndroms in Frage stellen:

- Tierversuche weisen darauf hin, daß der chronobiotische Effekt beim Hamster nicht durch das Medikament selbst, sondern durch die dadurch ausgelöste körperliche Aktivierung zustande kommt [230, 231].
- In einem anderen Tierversuch wiederum konnten chronobiotische Wirkungsweisen nicht nachgewiesen werden [34]; weder Triazolam noch körperliche Aktivierung bewirkten eine Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus der motorischen Aktivität beim Hamster.
- Es wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß die Anwendung von Triazolam beim Hamster Ataxien auslöst [154].
- Systematische Studien am Menschen mit ausreichender Probandenzahl fehlen.
- Nach wiederholter Applikation sind beim Menschen in Einzelfällen tagsüber Rebound-Effekte mit gesteigerter Ängstlichkeit und Unruhe beobachtet worden [157].

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der Einsatz geeigneter Benzodiazepine zur symptomatischen Behandlung der Schlafstörungen im Rahmen des Jet-Lag Syndroms, im Einzelfall empfohlen werden kann. Ziel ist hierbei das Ausmaß von Schlafverlust und Leistungseinschränkung zu reduzieren, indem direkt auf die Verschiebung der Schlaf-Wachphase in Richtung der Zeitverschiebung eingewirkt wird. Nach einem Ostflug sollte eine Verkürzung der 24-Stunden Periodik der Schlaf-Wachphase durch eine Verschiebung der Schlafphase zu früheren Zeiten erfolgen. Nach einem Westflug sollte entsprechend umgekehrt eine Verlängerung der 24-Stunden Periodik der Schlaf-Wachphase durch eine Verlängerung der Wachphase und eine Verschiebung der Schlafphase zu späteren Zeiten stattfinden. Von den Benzodiazepinen sind Brotizolam, Temazepam - und mit Einschränkung - Oxazepam als kurzwirksame Substanzen mit geringer Kumulationsneigung zu bevorzugen, weil „hang-over“ Effekte weitgehend vermieden werden können. Wegen der bekannten Risiken der Benzodiazepine (Suchtpotential, Rebound-Insomnie nach Absetzen) sollte die Anwendung nur in limitierten Fällen und nur für wenige Nächte erfolgen [157, 214].

#### **3.1.2.1.2 Stimulantien**

Eine weitere medikamentöse Maßnahme, die Leistungseinschränkung bei Müdigkeit nach Transmeridianflügen zu verringern, ist der Einsatz von Stimulantien [1, 214]. Stimulantien bewirken eine direkte Steigerung der Leistungsfähigkeit und können indirekt über eine Verschiebung von Schlaf- und Wachphasen eine schnellere Anpassung des Schlaf/Wach-Rhythmus erzielen. Die beim Menschen am häufigsten verwendeten Stimulantien sind Amphetamine und Methylxanthine [2, 40, 73, 102, 208].

Amphetamine wirken im wesentlichen über die Freisetzung von biogenen Aminen im Nervensystem [247]. Im peripheren Nervensystem bewirken sie eine Noradrenalin- und Adrenalinausschüttung [82], im Gehirn die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin [1, 173]. Schon frühere tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß Amphetamine phasenverschiebende Wirkung besitzen: Die zirkadiane motorische Aktivität von Waldmäusen wurde unter Einwirkung von Amphetamin verlängert. Dies entspricht einer Verzögerung der zugrunde liegenden Rhythmen [26,

254]. Die stimulierende Wirkung der Amphetamine führt beim Menschen zu einer Beseitigung von Müdigkeit und einer Steigerung der Leistungsfähigkeit (z.B. nach Schlafverlust). Die verbesserte Leistungsfähigkeit wird nicht in allen Bereichen erzielt [209] und ist dosisabhängig [155]. Die stimulierende Wirkung der Substanz hält meistens einige Stunden an, ihr folgt jedoch häufig erhöhte Müdigkeit und ein verstärktes Schlafbedürfnis. Eine einmalige Dosis von 20 mg Amphetamin nach Schlafverlust durch Zeitverschiebung könnte eine kurzfristige Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit bewirken [1, 67]. Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen (Hypertonie, Tachykardie, Anorexie, toxische Psychose) und Mißbrauchgefahr ist die Anwendung von Amphetaminen im Rahmen der Therapie des Jet-Lag Syndroms nicht zu empfehlen.

Methylxanthine sind Phosphodiesterasehemmer und blockieren A<sub>1</sub>-adenosinerge Rezeptoren. Das pharmakodynamische Wirkungsspektrum umfaßt zentral erregende Wirkungen, positiv ino,- chrono- und dromotrope Wirkungen auf das Herz, relaxierende Wirkung auf die Bronchien sowie diuretische Effekte [73]. Methylxanthine zählen zu den ältesten Genuß- und Arzneimitteln. Koffein (Trimethylxanthin) ist der pharmakodynamisch aktive Inhaltsstoff von Kaffeebohnen, Teeblättern und Kolanuß. Theophyllin (1,3 Dimethylxanthin) kommt in Teeblättern vor. Methylxanthine sind potentiell sinnvolle Therapeutika bei Transmeridianflügen, da sie in Form von Getränken jederzeit fertig verfügbar sind. So führen zum Beispiel 0,15 bis 0,2 g Koffein (entsprechend 1 bis 2 Tassen Kaffee, 2 bis 4 Tassen Tee oder 1 bis 1,5 l Cola) zu einer deutlichen Beeinflussung psychischer Grundfunktionen wie Antrieb und Stimmung [1]. Zur Erzielung einer Schlafverzögerung ist die Einnahme von Koffein weitverbreitet, ebenso wie die Einnahme zur Steigerung der Leistungsfähigkeit bei Müdigkeit (z.B. nach Schlafverlust). In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, daß Probanden, die nach einem 24-stündigen Schlafverlust 200 mg Koffein einnahmen, gegenüber Versuchspersonen die kein Koffein einnahmen, eine verbesserte Leistungsfähigkeit aufwiesen [1, 27, 161]. Der Einsatz der Methylxanthine im Rahmen des Jet-Lag Syndroms kann hilfreich zum Erreichen eines neuen Schlaf/Wach-Rhythmus sein.

Darüber hinaus konnte Ehret in einer Studie mit Ratten eine phasenverschiebende Wirkungsweise nach Theophyllin-Einnahme nachweisen: Theophyllin bewirkte in Abhängigkeit vom Einnahmezeitpunkt eine Phasenverschiebung des Körpertemperaturrhythmus bei Ratten [63, 64]. Untersuchungen nach einer 6-stündigen Zeitverschiebung beim Menschen ergaben eine Beschleunigung der Resynchronisationszeit der Körpertemperaturrhythmik nach Einnahme von 200 mg Koffein [145]. Es ist anzunehmen, daß die Einnahme von Methylxanthinen - auch in Kombination mit anderen Maßnahmen, wie zum Beispiel Diät und natürlichen Maßnahmen - die Resynchronisationszeit nach Transmeridianflügen verkürzt.

### **3.1.2.1.3 Melatonin**

In der zirkadianen Rhythmik nimmt das Hormon Melatonin einen zentralen Stellenwert ein. Melatonin ist ein Neurohormon der Epiphyse [190]. Die Biosynthese des Hormons erfolgt über die Zwischenstufe Serotonin aus Tryptophan (siehe *Abb. 14*). Die chemische Struktur von Melatonin wurde bereits 1958 aufgeklärt [126]; es handelt sich um die Substanz N-Acetyl-5 Methoxytryptamin. Der Regulationsmechanismus der Melatoninsekretion der Epiphyse ist gut dokumentiert und soll im folgenden zusammengefaßt werden. Die über die Retina abgeleiteten Lichtsignale werden über den NSC an die Epiphyse weiter geleitet, in der dann die enzymatische Kette, die aus Serotonin Melatonin produziert, gehemmt wird. Licht verhindert somit die Produktion von Melatonin. Dies bedeutet, daß normalerweise nur während der Dunkelphase in der Nacht Melatonin sezerniert wird. Es lag daher nahe, eine Regulation des Schlaf/Wach-Zyklus durch Melatonin anzunehmen. Die endogene Rhythmik der Melatoninsekretion kann durch Licht auf zwei Arten moduliert werden [77]. Zum einen kann Lichteinfall die Melatoninsynthese supprimieren [11].

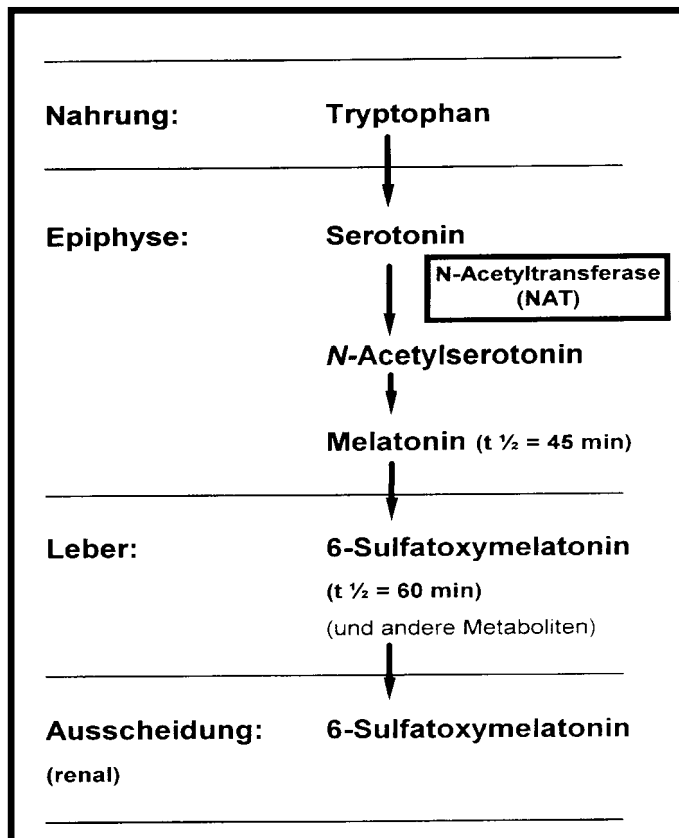


Abb. 14: Metabolismus von Melatonin (Gerzer [78])

Von Lewy durchgeführte Versuche zeigten einen direkten Abfall der Melatoninserumwerte bei Versuchspersonen, die während der Sekretionsphase einer Lichtintensität von 2500 Lux für die Dauer von 2 Stunden ausgesetzt wurden. Lichtintensitäten von 500 Lux dagegen hatten keine Auswirkungen [127]. Zum anderen kann Licht den endogenen Rhythmus mit dem äußeren Hell/Dunkel-Wechsel synchronisieren [127, 132]. Die niedrigsten Melatoninserumwerte werden mittags gegen 14 Uhr erreicht. Bei Eintritt der Dunkelheit steigt die Melatoninproduktion rasch an. Endogen gebildetes Melatonin entfaltet einen zirkadianen Rhythmus mit einer maximalen Ausschüttung um Mitternacht [10, 186, 208, 261]. Die Lichtreize gelangen von der Retina über den Tractus retinohypothalamicus zum Nucleus suprachiasmaticus, der auch vermutlich den endogenen Rhythmus steuert. Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen wurde die neuronale Verschaltung zwischen NSC und Epiphyse aufgedeckt (Abb. 15). Dies konnte durch den Nachweis von Melatoninrezeptoren im NSC weiter erhärtet werden [35, 78, 178, 211, 238, 252]. Bisher wurden in Wirbeltieren die cDNAs von zwei Rezeptortypen für Melatonin kloniert und sequenziert: Beide sind membranständige Rezeptoren aus der Familie der G-

Protein-gekoppelten Rezeptoren mit sieben transmembranären Domänen. Aktivierung dieser Rezeptoren vermittelt eine Adenylatzyklasehemmung und damit ein Absinken intrazellulärer cAMP-Spiegel. Der hochaffine Rezeptortyp Mel 1a wird in hohen Mengen im NSC und der Hypophyse exprimiert, diesem Rezeptor werden die rhythmusbeflussenden und andere Hormonsysteme beeinflussenden Effekte von Melatonin zugeschrieben. Der etwas niederaffinere Rezeptor Mel 1b wird in verschiedenen Gehirnarealen exprimiert und scheint zentrale Melatonineffekte, wie die Regulation der Kerntemperatur, zu vermitteln [187]. Kürzlich wurde ein weiterer, nucleärer Melatoninrezeptor beschrieben, der seine Wirkung wohl über eine Beeinflussung der Proteinsynthese entfaltet [22, 78].

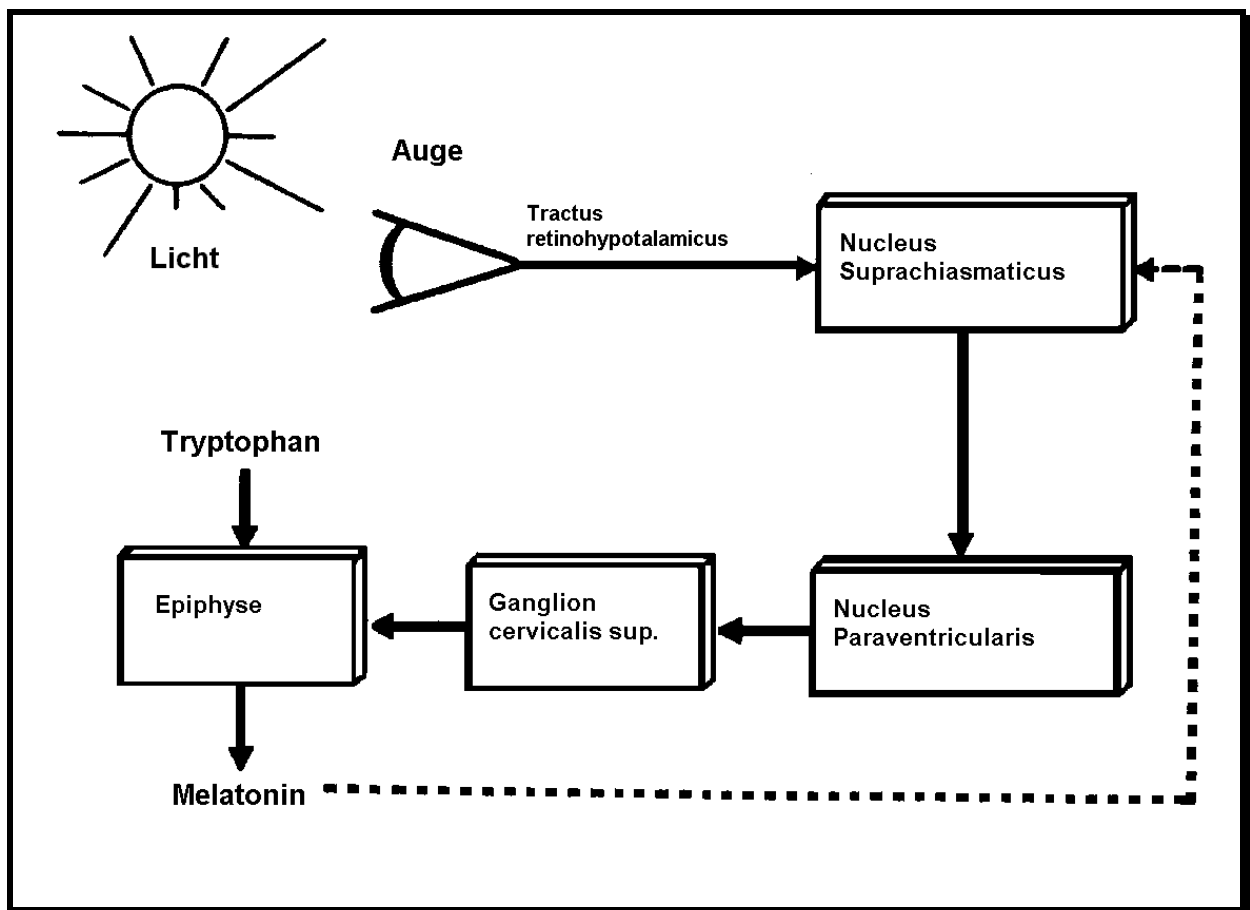


Abb. 15: Neuronaler Weg der Lichtreize von der Retina zur Epiphyse (Schütz [201]).

Eine Vielfalt von Beiträgen in der Fach- und Laienpresse haben Melatonin weltweit bekannt gemacht. Als Pharmakon hat es dadurch ein weites Spektrum für seine

---

Bewertung erfahren. Folgende Wirkungen werden unter anderem dem Melatonin zugeschrieben [12, 14, 33, 190, 210, 211, 217]:

- Verzögerung der Alterungsprozesse
- Karzinomprophylaxe und -therapie (antioxidative Wirkung)
- Stärkung des Immunsystems
- Verbesserung der sexuellen Vitalität
- Therapie von Schlafstörungen
- Raschere Überwindung der Folgen des Jet-Lag

Eine endokrinologische Wirkung beim Menschen wurde für exogen verabreichtes Melatonin bislang nicht nachgewiesen. Waldhauser vermutete einen antigonadalen Effekt des Melatonins aufgrund der im Tierversuch nachgewiesenen, die Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen hemmenden Wirkung [237]. Melatonin als orales Kontrazeptivum einzusetzen, ist untersucht worden [217]. In Kombination mit einem Gestagen werden dabei täglich hohe Dosen von Melatonin (75 mg) zur Abendzeit verabreicht. Das therapeutische Prinzip der Melatoningabe wirft jedoch einige Fragen auf. So ist die Gestagenkomponente bereits allein für die Verhütung einer Schwangerschaft ausreichend. Es ist fraglich, ob dann der Melatoninzusatz noch erforderlich ist und ob dadurch das Zyklusverhalten stabilisiert wird. Inwieweit die Ergebnisse der Studie die Skepsis über Nebenwirkungen beheben können, wird sich noch zeigen. Bisher fehlen gesicherte Daten über die Wirkungen des Melatonins in der Pubertät und während der Schwangerschaft sowie über mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Melatoninforscher stimmen in der Aussage überein, daß die Physiologie des Melatonins eine therapeutische Anwendung bei der Regulierung des Schlaf/Wach-Zyklus erwarten läßt. Die tägliche Verabreichung von Melatonin bei blinden Personen führt zu einer Stabilisierung des Schlaf/Wach-Rhythmus [9, 12, 71]. Positive Ergebnisse mit Melatonin wurden auch im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen, zum Beispiel manische Depressionen und Parkinson-Syndrom sowie bei Erkrankungen mit Schlafstörungen (z.B. DSPS) beschrieben [30, 49, 53]. So konnte bei Blinden und Normalsichtigen ein DSPS mit Melatoningabe vorverschoben

und stabilisiert werden [49]. Ähnlich positiv sind die Beobachtungen bei Kindern mit schweren neurologischen Erkrankungen wie Down-Syndrom, Zerebralpareesen, Epilepsie und Autismus, die unter therapieresistenten Schlafstörungen litten und durch die Gabe von Melatonin normale Schlafmuster entwickelten [166].

Zusammengefaßt ergaben die Untersuchungen am Menschen mit Schlafstörungen folgende Wirkungsweise von Melatonin: Sedative, hypnotische und chronobiotische Wirkung. Desweiteren zeigten Untersuchungen, daß Melatonin einen hypnotischen Effekt hervorrufen kann, ohne gleichzeitig eine Phasenverschiebung im zirkadianen Zeitsystem zu bewirken. Es wird auch die Hypothese vertreten, daß die hypnotische Wirkungsweise die Folge eines hypothermischen Effektes von Melatonin ist [52, 144].

Ob exogenes Melatonin beim Menschen Zeitgebereigenschaften ausübt, kann zur Zeit nicht definitiv beantwortet werden. Wever konnte 1985 in einer Laborstudie keine Unterschiede im Resynchronisationsverhalten nach Melatonineinnahme feststellen und folgerte daraus, daß exogen appliziertes Melatonin nicht als Zeitgeber auf das zirkadiane Zeitsystem einwirkt [251]. In Experimenten mit Tieren wurden durch Melatoningaben sowohl die Resynchronisationsrichtung nach Zeitverschiebung als auch freilaufende Rhythmen resynchronisiert [35, 36, 179, 222]. In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob das Hormon beim Menschen ähnliche Effekte aufweist [3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 15, 37, 133, 134, 156, 169, 194, 195, 204, 260].

Arendt stellte die Hypothese auf, daß durch Melatonineinnahme eine schnellere Resynchronisation nach Zeitverschiebung zu erreichen ist [3]. Sie führte eine Feldstudie mit 17 Versuchspersonen auf der Flugstrecke San-Franzisco - London durch. In einer subjektiven Erhebung schätzten - mit einer Ausnahme - alle Probanden der Plazebogruppe die negative Auswirkung des Jet-Lag Syndroms gegenüber der Melatoningruppe deutlich höher ein. In die gleiche Richtung wiesen die abgefragten Parameter von Schlafqualität und Wachheit. Als weiteres Ergebnis wurde eine beschleunigte Resynchronisation von Melatonin- und Kortisolrhythmus bei Bestimmung in 6-Stunden Urinproben festgestellt. Die Temperaturverläufe so-

wie auch die Leistungstests zeigten jedoch keine Unterschiede [4, 6]. Unverträglichkeiten des Melatonins traten nicht auf. Eine offensichtliche Schwäche dieser Studie lag im interindividuellen Vergleich des Jet-Lag Syndroms, so daß Arendt die Überprüfung der Ergebnisse mittels intraindividuellem Vergleich empfahl.

Short und Armstrong berichten über Erfahrungen von Flugreisenden, die zur Therapie des Jet-Lag Syndroms Melatonin einnahmen [204]. Die Einnahme in 5 mg Dosen erfolgte 20 Minuten vor dem Zubettgehen und induzierte eine Verbesserung des Schlafs und eine schnellere Resynchronisation des Körpertemperaturrhythmus. Alle Probanden schätzten das Jet-Lag Syndrom geringer und die Verträglichkeit des Melatonins als gut ein.

Eine ebenfalls auf subjektive Erhebungen des Jet-Lag Syndroms ausgerichtete Felduntersuchung wurde 1989 auf der Flugstrecke Auckland (NZ) und London (GB) durchgeführt (Unterschied 12 Zeitzonen) [169]. Bei dieser Doppelblindstudie erhielten 20 Probanden auf dem Hinflug entweder Melatonin oder Plazebo, auf dem Rückflug entsprechend umgekehrt. Auch in dieser Studie stellten die Autoren eine Verminderung des Jet-Lag Syndroms und ein früheres Erreichen der Normalisierung von Schlaf und Leistungsniveau nach Melatonineinnahme fest.

Von Nachteil ist bei den meisten bisherigen Untersuchungen am Menschen, daß überwiegend subjektive Erhebungen psychologischer Parameter zur Anwendung kamen und bei den wenigen Studien, bei denen physiologische Variablen herangezogen wurden, entweder die Meßrate der Parameter oder der Umfang des Probandenkollektivs zu gering waren, um eine eindeutige Aussage bezüglich einer positiven Wirkung von Melatonin auf das Jet-Lag Syndrom zu machen [4, 178]. Eine Ausnahme bildet hier die von Samel et al. 1991 durchgeführte Studie [194, 195]. Daher wird im folgenden ausführlicher hierüber berichtet.

In einer Doppelblindstudie wurde der Einfluß von Melatonin-Einnahmen auf die Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik nach einer simulierten Zeitverschiebung von 9 Stunden in östlicher Richtung („advance shift“) untersucht. Acht Versuchspersonen verbrachten unter kontrollierten Bedingungen zweimal 15 Tage in einer

schall- und lichtisolierten Versuchsanlage. Während der ersten 7 Tage wurden Basisdaten gesammelt. Danach erfolgte eine Zeitverschiebung von 9 Stunden (simulierter Ostflug von San Francisco nach Frankfurt) mit einer entsprechenden Verschiebung aller tageszeitlichen Aktivitäten (z.B. Schlaf/ Wach- und Mahlzeiten), indem die Nacht um 6 und der darauf folgende Tag um 3 Stunden verkürzt wurden. Für die folgende Versuchsdauer von 8 Tagen wurde unverändert nach der neuen Ortszeit gelebt. Drei Tage vor und vier Tage nach der Zeitumstellung erhielten die Versuchspersonen um 18.00 beziehungsweise 23.00 Uhr eine Kapsel mit 5 mg Melatonin oder ein Plazebo. Zur Bestimmung des Einflusses von Melatonin auf die zirkadiane Rhythmik wurde in regelmäßigen Intervallen die Körpertemperatur gemessen und der Urin alle 3 Stunden zur Bestimmung von Hormonen (6-Hydroxymelatonininsulfat = 6-OHMS, 17-Hydroxikortikosteroide = 17-OHCS) und Elektrolyten (Kalium und Natrium) gesammelt.

Unter Melatonineinfluß änderte sich das Resynchronisationsverhalten der zirkadianen Rhythmik deutlich, aber nicht gleichmäßig bei allen Körperfunktionen. Bedeutsame Unterschiede wurden bei Akrophasen und Amplituden gefunden, nicht hingegen bei den Tagesmittelwerten. Eine auffallend höhere Resynchronisationsgeschwindigkeit als bei der Plazebogruppe konnte bei der Temperatur am ersten Tag und bei Natrium- und Kaliumausscheidung an allen vier Tagen der Melatoninbehandlung nach der Zeitverschiebung festgestellt werden. Nach Absetzen des Präparates lag die Akrophase bei der Temperatur für einen weiteren Tag, beim Kalium und bei den 17-OHCS für zwei weitere Tage signifikant früher. Die Rhythmik der Ausscheidung von 6-OHMS paßte sich an den letzten drei Tagen des Versuchs erkennbar schneller der neuen Ortszeit an als in der Plazebogruppe. Aus den Ergebnissen läßt sich schließen, daß die Einnahme von Melatonin das zirkadiane Zeitsystem des Menschen bei der Resynchronisation positiv beeinflusst. Die Wirkung ist allerdings für verschiedene physiologische Parameter unterschiedlich ausgeprägt und zeigt auch interindividuelle Unterschiede. Außerdem ist zu vermuten, daß die Wahl des relativen Zeitpunktes der Einnahme in Bezug auf die zeitliche Lage des individuellen zirkadianen Systems für die Stärke der Wirkung eine Rolle spielt [194, 195, 201].

Diese Studie war ein erster Schritt, um die Wirkungsweise von Melatonin auf die zirkadiane Rhythmik bei der Resynchronisation systematisch zu untersuchen. Offen bleibt die Frage auf welchem Wege das Hormon Einfluß auf das zirkadiane Zeitsystem nimmt. Weiterhin sollte untersucht werden, ob mit einer geringeren Dosierung ähnliche Effekte erzielt werden können, um eventuelle Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Obwohl keine fundierten Ergebnisse beim Menschen über unerwünschte Nebenwirkungen vorliegen, sind Verharmlosungen von Berichten über das völlige Fehlen von Nebenwirkungen nicht gerechtfertigt. Bei sorgfältiger Durchsicht der Literatur findet man Angaben über Begleiterscheinungen wie Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Dysregulationen und Hautveränderungen [12, 13].

In den USA ist Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich, in Deutschland wird Melatonin als zulassungspflichtiges Arzneimittel deklariert. Voraussetzung für die Zulassung von Arzneimitteln ist der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit; bei Melatonin konnte sie bisher für keine der drei Kriterien erbracht werden. Insgesamt ist die Datenlage zur Toxizität von Melatonin in der klinischen Anwendung sehr lückenhaft. Diese Tatsache ist im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung von Melatonin deshalb bedeutungsvoll, weil der Organismus offensichtlich darauf eingestellt ist, bereits auf schwache Änderungen der Plasmakonzentration von Melatonin zu reagieren. Die bis jetzt vorliegenden toxikologischen Untersuchungen reichen nicht aus, um die Unbedenklichkeit von Melatonin als gesichert anzunehmen [20, 112, 218]. Die erforderliche Nutzen-Risiko-Bewertung der Substanz kann deshalb noch nicht vorgenommen werden.

#### **3.1.2.1.4 Andere Pharmaka**

Seit Beginn der 80er Jahre wird nach sogenannten „Chronobiotika“ gesucht, das heißt nach Medikamenten, die direkt in das zirkadiane Zeitsystem eingreifen und die Phasenverschiebung in die gewünschte Richtung lenken und in der gewünschten Richtung beschleunigen können [206]. Eine Vielzahl von Substanzen wurden auf die Eigenschaft hin untersucht, zirkadiane Rhythmen direkt zu beeinflussen [26, 47, 51, 56, 95, 104, 106, 123, 138, 140, 152, 165, 177, 183, 185, 200, 206, 219, 221, 233, 246, 255, 256]. Sinn dieser Studien war unter anderem die zentralen Re-

gulationsmechanismen zu klären, um dann einen gezielten Therapieansatz für zirkadiane Störungen definieren zu können.

Der derzeitige Wissensstand läßt eine Vielzahl von Aussagen über die Wirkung von Neurotransmittern auf zirkadiane Rhythmen zu, so zum Beispiel über die Rolle des GABA-Neurotransmitter-Komplexes bei den Benzodiazepinen. Es gilt heute als gesichertes Erkenntnis, daß Benzodiazepine über spezifische Rezeptoren die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA verstärken [177, 178, 228, 235]. Für die Neurotransmitter Serotonin und Acetylcholin wird ebenfalls ein Einfluß auf das zirkadiane Zeitsystem angenommen [177, 178]. Untersuchungen mit Serotonagonisten, wie Parachlorphenylalanin und 5,6,-Dihydroxytryptamin, bestätigen eine phasenverschiebende Wirkung auf die Rhythmen von Körpertemperatur, motorischer Aktivität und Plasmakortisol bei Ratten [104, 254]. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit Carbochol – einem Parasympathomimetikum – führten zu der Hypothese, daß Acetylcholin ein bedeutender Transmitter im retinohypothalamischen System ist. Sie zeigten, daß Carbachol ebenso wie Licht die Eigenschaft besitzt, die Phase der Aktivität des Enzyms Serotonin-N-Acetyltransferase (das in der Synthese von Melatonin involviert ist) bei Ratten zu verschieben und die zirkadiane nächtliche Aktivität zu vermindern [263]. Die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung bestätigen den Einfluß des cholinergen Systems auf die zirkadiane Rhythmik. Sie zeigten, daß Carbochol die Phase des freilaufenden motorischen Aktivitätsrhythmus von Hamstern verschiebt [140]. Aus der großen Zahl von ZNS-aktiven Substanzen, die phasenverschiebende Eigenschaften besitzen können, wurden zwei zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms genauer untersucht: Triazolam (Kapitel 3.1.2.1.1 Benzodiazepine) und Melatonin (Kapitel 3.1.2.1.3 Melatonin).

Beispiele für Pharmaka, deren phasenverschiebende Wirkungsweise im Rahmen anderer zirkadianer Störungen eingesetzt werden, sind die Antidepressiva und das Vitamin B12. Antidepressiva mit phasenverschiebender Wirkungsweise auf Körpertemperaturrhythmus und Schlaf/Wach-Zyklus werden in der Therapie von depressiven Erkrankungen angewendet [40, 95, 107, 123, 246, 254, 255, 256].

Die Tabelle (Tab. 9) zeigt eine Übersicht von Antidepressiva, die hinsichtlich ihrer phasenverschiebenden Wirkung untersucht wurden.

<b><u>Antidepressiva</u></b>	<b><u>zirkadianer Rhythmus</u></b>	<b><u>Wirkungsweise</u></b>
<b>1. MAO-Hemmer</b>		
Clorgyline	Schlaf/Wach- Zyklus	Verzögerung
Paraglyline	Schlaf/Wach- Zyklus	Verzögerung
<b>2. Trizykl.Antidepressiva</b>		
Imipramin	Schlaf/Wach- Zyklus	Beschleunigung
Desmethylinipramin	Schlaf/Wach- Zyklus	Beschleunigung
<b>3 Andere</b>		
Lithium	Schlaf/Wach-Zyklus	Verzögerung
Nominfensine	Körpertemperaturrhythmus	Beschleunigung

Tab. 9: Antidepressiva und ihre Wirkungsweise auf zirkadiane Körperrhythmen (Thomeczek et al. [223]).

Die therapeutische Verwendung von Antidepressiva ist im Rahmen dieser Arbeit anzusprechen. Möglicherweise können zum Beispiel die trizyklischen Antidepressiva über eine beschleunigte Wiederanpassung des Schlaf/Wach-Rhythmus zur Stabilisierung der zirkadianen Rhythmik des Schlafs sowie zur Reduzierung der Müdigkeit und Verbesserung der Leistungsfähigkeit nach einer Zeitverschiebung beitragen.

Störungen des zirkadianen Schlafrhythmus, wie zum Beispiel das DSPS, konnten in einigen Fällen erfolgreich mit Vitamin B12 behandelt werden [31, 165]. Der Einfluß von Vitamin B12 auf die zirkadiane Rhythmik von Melatonin wurde in einer plazebo - kontrollierten Doppelblindstudie bei 9 männlichen Personen untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie lassen die Schlußfolgerung zu, daß Vitamin B12 die Phase des zirkadianen Rhythmus von Melatonin verschiebt und die Sensitivität von Melatonin gegenüber Licht erhöht. Die Phasenverschiebung von Melatonin durch Vitamin B12 wird vermutlich durch eine erhöhte Sensitivität des zirkadianen Systems gegenüber Licht vermittelt [106].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die medikamentöse Therapie des Jet-Lag Syndroms sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch im Experimentierstadium befindet und für die Routinebehandlung nicht empfohlen werden kann.

### **3.1.2.2 Künstliches Licht**

Das Ausmaß des Einflusses von Licht als Zeitgeber für den Menschen im Vergleich mit anderen Lebewesen wurde lange Zeit unterbewertet. Bei Pflanzen und Tieren dominiert als Zeitgeber das Licht mit seinen photoperiodischen Schwankungen in Form von Hell/Dunkel-Zyklen. Im Gegensatz hierzu wurde früher davon ausgegangen, daß beim Menschen die „non-photic“ Zeitgeber, wie zum Beispiel soziale Kontakte, Kenntnis der Uhrzeit, geregelte Mahlzeiten sowie das „Timing“ der Schlaf-Wachphasen, über den photoperiodischen Zyklus dominieren [18].

Die Bedeutung des Lichts für den Menschen wurde jedoch durch die Entdeckung von Lewy 1980 erneut diskutiert [127]. Lewy wies nach, daß die zirkadiane nächtliche Melatoninsekretion durch Licht supprimiert werden kann. Die Lichtintensität wurde in dieser Studie erstmalig als einflussnehmende Variable systematisch untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die nächtliche Melatoninsekretion nur von einem deutlich helleren Licht (2500 Lux) als der gewöhnlichen Zimmerbeleuchtung (ca. 500 Lux) unterdrückt werden kann.

Mittlerweile gibt es in der Literatur eine Vielzahl von Studien, die den phototherapeutischen Einsatz von Licht mit Lichtintensitäten bis zu 12000 Lux untersuchten. Die antidepressive Wirksamkeit der Phototherapie konnte bei SAD Patienten nachgewiesen werden [107, 108, 128, 130, 131, 211]. Beobachtungen bei SAD Patienten veranlaßten Lewy zu der Schlußfolgerung, daß eine Lichtexposition zu unterschiedlichen Tageszeiten den zirkadianen Rhythmus von Melatonin in verschiedene Richtungen verschiebt und daß davon der therapeutische Effekt abhängt (Phasenverschiebungs-Hypothese) [128, 131]. Es ist davon auszugehen, daß sehr helles Licht die Fähigkeit hat, menschliche zirkadiane Rhythmen zu beeinflussen und zur Behandlung bei chronobiologischen Störungen, wie zum Beispiel des Jet-Lag Syndroms, eingesetzt werden kann [40, 43, 44, 48, 143, 170, 175, 248, 253, 264].

Das Licht als Behandlungsmöglichkeit des Jet-Lag Syndroms setzt zwei wesentliche Aspekte voraus:

- Der Licht/Dunkel-Zyklus besitzt beim Menschen Zeitgeberfunktion.
- Sehr helles Licht kann diese Zeitgeberfunktion verstärken.

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Rolle des Licht/Dunkel-Zyklus beim Menschen sind die von Czeisler gewonnenen Ergebnisse [41]. Er konnte nachweisen, daß frei-laufende Temperaturrehythmen und Schlaf/Wach-Zyklen durch das Licht auf einen 24-Stunden-Tag synchronisiert werden können. Unklar blieb, ob das Licht als direkter Zeitgeber auf das CTS oder indirekt über den veränderten Schlaf/Wach-Zyklus einwirkt. Um in diesen Fragen weitere Erkenntnisse zu erhalten, führte Czeisler Untersuchungen mit sehr hellem Licht bei Probanden mit gestörten zirkadianen Rhythmen, aber stabilen Schlaf/Wach-Zyklen durch.

Es wurde eine 66-jährige Frau mit sehr stabilem Schlaf/Wach-Rhythmus, aber ausgeprägter vorverschobener „endogener zirkadianer Phasenposition“ von Temperatur- und Kortisolrhythmus untersucht. Sie wurde 7 Tage lang jeden Abend über 4 Stunden sehr hellem Licht von 7000 bis 12000 Lux ausgesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen eine Phasenverschiebung von 6 Stunden sowohl für den Temperatur- als auch den Kortisolrhythmus. Die Phasenverschiebung ergab sich unabhängig vom Schlaf/Wach-Zyklus, so daß hier eine direkte Zeitgeberwirkung des Lichts auf das CTS angenommen werden kann [42].

In einer weiteren Studie wurden Probanden drei Tage lang über 5 Stunden einer Lichtintensität von 10000 Lux zu verschiedenen Phasen des zirkadianen Zyklus der Körpertemperatur ausgesetzt, und eine sogenannte Phase Response Curve (PRC) erstellt [42, 43, 44]. Eine PRC ist eine Graphik, die aufzeigt, wie stark und in welche Richtung ein bestimmter Stimulus die Phase eines zirkadianen Rhythmus verschiebt [61]. Czeisler zeigte in seinen Untersuchungen, daß beim Menschen eine PRC für das Licht nur dann besteht wenn die Lichtintensität stark genug ist. Die phasenverschiebende Wirkung von sehr hellem Licht ist umso größer, je intensiver

und länger die Lichtexposition ist, und sie hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt der Lichtimpuls in Relation zur Akrophase der endogenen zirkadianen Rhythmik angewendet wird. Sehr helles Licht am Abend bewirkt eine Phasenverzögerung und am frühen Morgen eine Phasenvorverschiebung der endogenen Rhythmen. Die Anwendung von hellem Licht in der Tagesmitte zeigt keine Veränderung. Die gezielte Anwendung von sehr hellem Licht könnte somit auch die Resynchronisationszeit nach Transmeridianflügen beschleunigen [253].

Dennoch sind einige Vorbehalte angebracht, da andere Autoren keine eindeutigen Effekte erzielen konnten. Zwar bestätigen einige Untersucher, daß sehr helles Licht zirkadiane Rhythmen beeinflusst, wie zum Beispiel die von Melatonin, Körpertemperatur und Schlaf/Wach-Wechsel [23, 32, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 76, 127, 129, 130, 131, 132, 251]. Andere Untersuchungen konnten jedoch die von Czeisler gefundene phasenverschiebende Wirkungsweise nicht bestätigen. So hat Honma 1987 in einer Studie unter klassischen „free-running“ Bedingungen eine Phasenvorverschiebung am Morgen, aber keine Phasenveränderungen nach der Lichtexposition am Abend nachweisen können [105]. Andere Autoren haben überhaupt keine Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Lichtexposition und der Phasenverschiebung von zirkadianen Rhythmen gefunden [142, 193, 197, 198]. Sie stellen in Frage, daß Licht ein dominierender Faktor für die Resynchronisation nach einer Zeitverschiebung ist, wenn andere Zeitgeber ebenfalls wirken.

### **3.1.2.3 Diät**

Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse entwickelte Ehret einen Ernährungsplan zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms, der in der Literatur allgemein unter dem Begriff „Anti-Jet-Lag Diät“ oder „Ehret-Diät“ bekannt ist [63, 65, 66]. Die von Ehret postulierte Diät basiert auf folgenden drei Voraussetzungen:

- Methylxanthine sind starke Zeitgeber.
- Erhöhte Proteinaufnahme fördert Aktivitätsbedürfnis und Wachsein, erhöhte Kohlenhydrataufnahme wirkt schlaffördernd.
- Die Regelung von Mahlzeiten besitzt beim Menschen starke Zeitgeberwirkung.

---

Die Bedeutung der Methylxanthine im Rahmen des Jet-Lag Syndroms wurde bereits ausführlich beschrieben (siehe Kapitel 3.1.2.1.2 Stimulantien). Einen direkten Einfluß auf die Resynchronisationszeit nach Zeitverschiebung konnte beim Menschen für die Körpertemperaturrhythmik nachgewiesen werden. Aufgrund der stimulierenden Wirkungsweise ist der Einsatz der Methylxanthine hilfreich bei der Anpassung an einen neuen Schlaf/Wach-Rhythmus.

Die Empfehlung erhöhter Kohlenhydrataufnahme am Abend basiert auf Ergebnissen, nach denen der Neurotransmitter Serotonin an der Regulierung des Schlaf/Wach-Rhythmus beteiligt ist. Serotonin leitet sich vom Tryptophan ab, einer Aminosäure, die normalerweise nur in geringen Mengen im Blut vorkommt. Die Menge Tryptophan, die pro Zeiteinheit zu Serotonin umgesetzt wird, hängt von der Zusammensetzung der Nahrung ab. Kohlenhydrate stimulieren die Ausschüttung von Insulin, das die Aufnahme der meisten Aminosäuren, nicht aber die von Tryptophan, in die peripheren Gewebe, wie zum Beispiel in die Muskulatur, fördert. Daher erhöht sich nach dem Verzehr von Kohlenhydraten der relative Anteil von Tryptophan gegenüber anderen Aminosäuren im Blut. Da Tryptophan mit anderen Aminosäuren um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke konkurriert, beschleunigt die erhöhte Insulin-Sekretion auf Grund des dann günstigeren Mengenverhältnisses die Aufnahme von Tryptophan ins zentrale Nervensystem. Dort gelangt es unter anderem in die Neuronen der Raphe-Kerne im Mittelhirn, wo es zu Serotonin umgewandelt wird. Es wird angenommen, daß die schlaffördernde Wirkung einer kohlenhydratreichen Mahlzeit über diese Erhöhung der Serotoninkonzentration erfolgt [125, 175, 262].

Die Bedeutung einer proteinreichen Nahrungszufuhr zur Förderung des Wachzustandes wird unterschiedlich diskutiert. Einige Autoren vertreten die Hypothese, daß eine vermehrte Proteinaufnahme über eine Steigerung der Tyrosinaufnahme ins ZNS die Katecholaminsynthese erhöht. Eine Zunahme von Aktivitätsbedürfnis und Wachsein ist die Folge. Andere Autoren gehen jedoch davon aus, daß eine hohe Protein-Diät die Tryptophankonzentration erniedrigt, und so über die verminderte Serotoninkonzentration im Gehirn eine Stimulierung von Aktivität und Wachsein erfolgt [68, 125, 175].

Die dritte Annahme, daß die Planung des Zeitpunktes der Nahrungsaufnahme eine starke Zeitgeberwirkung besitzt, wird von vielen Autoren bestätigt [40, 114, 143, 175, 250, 254, 262]. Einige Ergebnisse für den Menschen liegen aus Untersuchungen vor, die beim Militärpersonal durchgeführt worden sind und die positive Auswirkung der Ehret-Diät zum Gegenstand hatten. In einer kontrollierten Doppelblindstudie wurden in einer Gruppe alle chronobiologischen Maßnahmen der Diät nach Zeitverschiebung durchgeführt, während in einer anderen Gruppe die Nahrungsaufnahme nicht kontrolliert wurde. Es konnte für die Gruppe bei der alle chronobiologischen Maßnahmen der Ehret-Diät zur Anwendung kamen ein deutlich besseres Schlafverhalten, verminderte Müdigkeit und verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden [79].

#### **3.1.2.4 Natürliche Maßnahmen**

Sogenannte „natürliche“ Maßnahmen werden vorgeschlagen mit dem Ziel, vorhandene interne und externe Zeitgeber maximal zu nutzen. Dies ist eine Behandlungsmethode, die von vielen Autoren als Alternative zu den bisher genannten Methoden erörtert wird [40, 72, 81, 143, 153, 175, 176, 245, 250, 253, 258]. Der Begriff „natürlich“ beschreibt Maßnahmen, mit denen der menschliche Körper unter Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Funktionen eine Verminderung des Jet-Lag Syndroms erreichen kann. Grundsätzlich können Empfehlungen zur Minderung des Jet-Lag Syndroms nur situationsabhängig gegeben werden. Von grundlegender Bedeutung sind dabei Dauer und Zweck des Aufenthaltes in der neuen Zeitzone und die Frage, ob der Reisende danach in seine Heimatzone zurückkehrt oder nochmals in eine neue Zeitzone weiterfliegt [157]. Außerdem dürften die therapeutischen Empfehlungen für die folgenden Personenkreise von unterschiedlicher Relevanz sein:

- Fliegendes Personal, das in ständiger Wiederholung – wenn auch häufig nur kurzfristig – Zeitverschiebungen ausgesetzt wird.
- Diplomaten, Militärs und Geschäftsleute, von denen unmittelbar im Anschluß an Transmeridianflüge optimale Entscheidungen erwartet werden.
- Touristen, die eine Urlaubs-Fernreise unternehmen.

Die durch häufige Zeitumstellung verursachte Mehrbelastung beim fliegenden Personal von Luftfahrtgesellschaften kann extreme Ausmaße erreichen. Dieser Personenkreis ist, bedingt durch die ständigen Zeitzonewechsel, unter Umständen nur wenige Tage im Jahr in seiner Zirkadianrhythmik vollständig angepaßt [157]. In vielen Fällen werden Besatzungen auf Langstreckeneinsätzen nicht nur mit der Zeitzonendifferenz konfrontiert, sondern zusätzlich mit Schichtdienst. Dabei sind Flugdienstpläne, im Gegensatz zu den meisten Schichtarbeits - Systemen in den Industrieländern, durch große Variabilität bezüglich Ruhe- und Dienstzeiten gekennzeichnet. Hieraus ergibt sich eine äußerst komplexe Störung der zirkadianen Rhythmik; das Jet-Lag Syndrom ist nur eine Komponente davon. Zur Demonstration ist in der Abbildung (Abb. 16) als Beispiel der früher übliche Umlauf der Luft-hansa-Besatzungen auf der Flugroute Deutschland-Japan graphisch dargestellt [242]. Die Planung sieht 4 Flugdienstabschnitte vor, beginnend mit dem ersten dienstags um 0920 und endend eine Woche später um 0725, ebenfalls dienstags. Es gibt drei planmäßige Unterbrechungen: jeweils eine auf dem Hin- und Rückflug in Anchorage und eine am Zielort Osaka. Wenn man davon ausgeht, daß die Nachtruhe jeweils zwischen 2300 und 0700 Ortszeit stattfindet, besteht ein Zeitunterschied zu Frankfurt von -11 beziehungsweise +7 Stunden. Relativ zum 24-Stunden-Zyklus gibt es dabei zwei deutlich unterschiedliche Flugdienstzeiten, die ziemlich genau 12 Stunden auseinanderliegen. Hier erhebt sich die Frage, welche von den beiden Flugdienstzeiten nun als Tag- oder als Nachtflug anzusehen ist. Bezogen auf die Ortszeit in Frankfurt sind die beiden Flugdienstzeiten (FDZ) auf der linken Seite des Diagramms als Tag- und die beiden auf der rechten Seite als Nachtflüge zu betrachten. In Bezug auf die Ortszeit in Anchorage, würde sich die Situation umkehren. Die Situation wird noch komplizierter, wenn man die FDZ auf die biologische Uhr des Piloten bezieht, da aufgrund der Aufenthalte in verschiedenen Zeitzonen das CTS sich permanent verlagert. Unterwegs kann eine Synchronisation mit der Ortszeit nicht erreicht werden, da die Zeitzoneunterschiede zu groß und die Aufenthalte zu kurz sind.

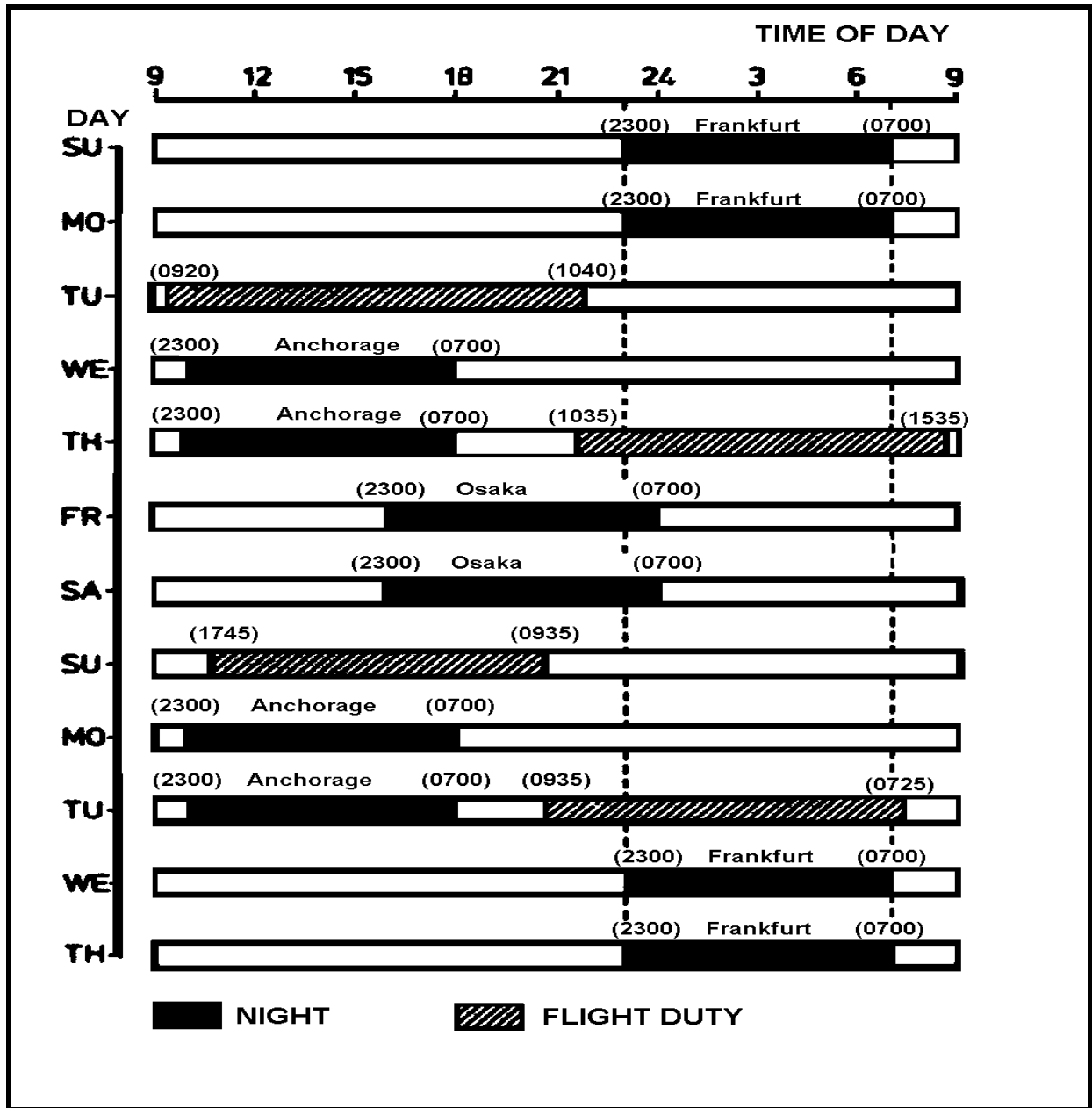


Abb. 16: Zeitliche Abfolge von Dienst- und Ruhephasen für das fliegende Personal der Deutschen Lufthansa auf der Route Deutschland-Japan und zurück, der bis 1991 geflogenen Polarroute. Auf der Abszisse wird die Uhrzeit als MEZ, über den Querbalken in Klammern als die jeweilige Ortszeit angegeben. Die Zeitverschiebung, bezogen auf MEZ, beträgt in Anchorage -11 Stunden und in Osaka +7 Stunden (Wegmann [242]).

Zu den häufigsten Beschwerden, über die Flugbesatzungen beim Einsatz auf Langstreckenflügen klagen, gehören Schlafstörungen. Es wird sowohl über Einschlafschwierigkeiten als auch über ungewöhnlich frühes Aufwachen berichtet. Oft ist der Schlaf von mehreren Wachperioden unterbrochen.

---

Ursachen für die Schlafstörungen von Flugbesatzungen nach Transmeridianflügen sind:

- Desynchronisation zwischen körpereigener Rhythmik und Ortszeit.
- Lange Flugdienstzeiten.
- Einsätze während der Nacht.

Die Folgen sind Ermüdung und Leistungseinschränkung. Dies stellt gerade im Rahmen der Flugsicherheit ein großes Problem dar. Für das fliegende Personal sollte das Ausmaß des Jet-Lag Syndroms durch eine verbesserte Regelung der Einsatz- und Ruhezeiten vermindert werden [196]. Weiterhin gilt die Empfehlung, die Anpassung an die neue Zeitzone soweit wie möglich zu vermeiden und eine Strategie zu entwickeln, das Jet-Lag Syndrom erst gar nicht aufkommen zu lassen [245].

Flugreisende wie Diplomaten, Militärs und Geschäftsleute, die sich normalerweise ebenfalls nur kurz am Zielort aufhalten, von denen jedoch unmittelbar nach Ankunft optimale Entscheidungen erwartet werden, sollten bei der Planung von Geschäftsterminen und Konferenzen zusätzlich berücksichtigen, daß die Auswirkungen der Zeitverschiebung am dritten Tag nach der Ankunft ausgeprägter auftreten können als an den beiden ersten Tagen [103, 142, 157, 245].

Flugreisende mit längerem Aufenthalt in der neuen Zeitzone wird empfohlen sich möglichst rasch und vollständig an die neue Zeitzone anzupassen. Für diese Gruppe von Flugreisenden gilt die Empfehlung, von den natürlichen Möglichkeiten zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms Gebrauch zu machen, indem sie die vorhandenen Zeitgeber maximal nutzen. Der Flugreisende sollte möglichst konsequent nach Ankunft in der neuen Ortszeit synchron mit den veränderten Zeitgebern leben. Das bedeutet bewußte und strikte Anpassung an den neuen Licht/Dunkel-Zyklus und den Schlaf/Wach-Rhythmus sowie an andere soziale Zeitgeber. Hierbei unterstützt das simultane Zusammenwirken der verschiedenen Zeitgeber eine schnellere Anpassung an die neue Ortszeit. Von besonderer Bedeutung sind die Ausnutzung des Tageslichts und die sozialen Aktivitäten in der neuen Umwelt. So konnte in verschiedenen Studien sowohl in tierexperimentellen Untersuchungen als auch

beim Menschen gezeigt werden, daß gerade eine Verstärkung des Aktivitätsrhythmus („Outdoor Activity“) eine schnellere Anpassung der Körperrhythmen bewirkt und somit das Ausmaß des Jet-Lag Syndroms vermindert [118, 153, 253].

## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, eine Übersicht über das breite Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie und Prophylaxe des Jet-Lag Syndroms zu erstellen, die zur Zeit zur Diskussion stehen, und sie hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit für den Flugreisenden zu errörtern.

Die mit Hilfe einer ausführlichen Literaturrecherche gefundenen Ergebnisse wurden im Kapitel 3 aufgeführt. Hieraus können Schlußfolgerungen gezogen sowie Maßnahmen abgeleitet werden, die unerwünschten Auswirkungen transmeridianer Flüge mit raschem Ortszeitwechsel zu vermeiden oder zu vermindern (siehe Tab. 10). Im Folgenden werden die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten diskutiert, wobei jeweils auf die unterschiedlichen Personenkreise, fliegendes Personal, Diplomaten, Militärs, Geschäftsleute und Touristen Bezug genommen wird.

Flugbesatzungen klagen bei Einsätzen auf Langstreckenflügen häufig über Ermüdung. Die Ursachen für die Ermüdung des fliegenden Personals beruhen im wesentlichen auf Störungen der zirkadianen Rhythmik und des Schlafs bedingt durch die Zeitverschiebung. Erschwerende Faktoren sind lange Flugdienstzeiten, zu kurze Ruhezeiten zwischen den Flügen sowie Einsätze während der Nacht (siehe Abb. 16). Eine verbesserte Regelung der Flugdienst- und Ruhezeiten mit entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen ist erforderlich.

In Deutschland regelt die „Zweite Durchführungsverordnung zur Betriebsordnung für Luftfahrtgerät (2. DVOLuftBO)“ die Flug-, Flugdienst- und Ruhezeiten von Besatzungsmitgliedern in Luftfahrtunternehmen [136]. Nach § 8 der 2. DVOLuftBO sind alle Flüge mit bis zu 10 Flugdienststunden uneingeschränkt erlaubt. Die Ruhezeiten der Besatzungsmitglieder sind nach §§ 8, 9 und 10 wie folgt festgelegt: innerhalb einer 24-Stunden-Periode ist jedem Besatzungsmitglied eine Ruhezeit von mindestens 10 Stunden zu gewähren. Eine 24-Stunden-Periode beginnt, wenn eine Ruhezeit endet. Die Mindestruhezeit ist nach einem verlängerten Flugdienst von mehr als 11 Stunden auf 12 und von mehr als 12 auf 14 Stunden zu erhöhen. Des weiteren ist jedem Besatzungsmitglied eine zusammenhängende Ruhezeit von

36 Stunden beginnend innerhalb jeweils 7 aufeinanderfolgender Tage zu gewähren. Besteht zwischen dem Ort des Antritts des Flugdienstes und den Orten der Beendigung des Flugdienstes (Einsatzorte) ein Zeitonenunterschied von 4 oder mehr Zeitonen, ist die Ruhezeit am Einsatzort auf 14 Stunden zu erhöhen. Nach Rückkehr zum dienstlichen Wohnsitz ist eine weitere Verlängerung vorgeschrieben. Die verlängerte Ruhezeit ist dann durch Multiplikation der Zahl 8 mit dem Zeitonenunterschied zu berechnen, der zwischen dem dienstlichen Wohnsitz und dem Einsatzort mit dem größten Zeitonenunterschied zum dienstlichen Wohnsitz besteht (z.B. 6 Zeitonen erfordern  $8 \times 6 = 48$  Stunden Mindestruhezeit). Diese Formel beruht auf umfangreichen experimentellen Daten, die von Versuchspersonen bei verschiedenen Zeitonenflügen erhoben wurden [120, 241, 242]. Das Prinzip, das der Vorschrift zu Grunde liegt, hat zum Ziel, dem Organismus ausreichend Zeit zu geben, sich an die Zeitzone seines Heimatortes wieder anzupassen. Damit wird vermieden, daß bei folgenden Einsätzen mögliche Rest-Störungen der zirkadianen Rhythmik akkumulieren.

Um das Schlafdefizit während kurzer Aufenthalte (1 bis 2 Tage) am Einsatzort gering zu halten, sollten die vorgeschriebenen Mindestruhezeiten eingehalten werden. Für kurze Layover-Zeiten wird dem fliegenden Personal weiterhin empfohlen, den Tagesrhythmus entsprechend der alten Ortszeit soweit wie möglich beizubehalten. Für die Flugbesatzung stellt jedoch vor allem das Schlafen am Tage während der Layover-Zeiten ein Problem dar. Dies wird oft aufgrund der sozialen Aktivitäten in der neuen Zeitzone, die unter anderem mit einem erhöhten Geräuschpegel einhergehen, erschwert. Die Einnahme eines Schlafmittels ist den Besatzungsmitgliedern, insbesondere dem Cockpitpersonal, aus Gründen der Flugsicherheit verboten. Nach den allgemeinen Bestimmungen für Flugbesatzungen darf kein Flugeinsatz unter Einfluss von solchen Arzneimitteln, die die Flugtauglichkeit beeinträchtigen können, angetreten und durchgeführt werden. Zu den Medikamenten, die aus fliegerärztlicher Sicht die Flugtauglichkeit beeinträchtigen, gehören Medikamente aus der Gruppe der Hypnotika und andere Schlaftherapeutika. Damit die Flugbesatzung während der Ruhezeiten dennoch ungestört und ausreichend Schlaf finden kann, müssen entsprechende Bedingungen geschaffen werden. Nach der 2. DVOLuftBO hat der Unternehmer an Orten ausserhalb des dienstli-

---

chen Wohnsitzes für die Bereitstellung ruhiger Räume mit Schlafgelegenheit zu sorgen.

Diplomaten, Militärs und Geschäftsleute, die sich nur kurz (1 bis 2 Tage) am Zielort aufhalten, sind häufig unmittelbar nach Ankunft gefordert, wichtige Konferenzen oder Geschäftstermine wahrzunehmen, bei denen sie unter Umständen schwierige Entscheidungen treffen müssen. Grundsätzlich wird auch diesem Personenkreis (bei einer Aufenthaltsdauer bis zu 48 Stunden) empfohlen, sich nicht an die neue Zeitzone anzupassen und Maßnahmen zu ergreifen, das Ausmaß der negativen Jet-Lag Einflüsse zu vermindern. Für die ersten drei Tage nach der Ankunft sind daher Tätigkeiten, die hohe Leistungsanforderungen stellen, nach Möglichkeit zu günstigen Tageszeiten zu planen. So ist zum Beispiel allen Atlantikumläufen gemeinsam, daß sie als Tagflüge von Deutschland nach den USA (Westflug) ausgehen und in umgekehrter Richtung (Ostflug) als Nachtflüge erfolgen. Nach einem Westflug wird die Schlaf-Wachphase zu späteren Stunden verschoben, es sollte deshalb versucht werden während des Fluges nicht zu schlafen. Nach Ankunft in der neuen Zeitzone kann dann die Nachtruhe, entsprechend der neuen Ortszeit eingehalten werden. Tätigkeiten, die hohe Leistungen erfordern, sollten am frühen Morgen angesetzt werden. Während eines Ostflugs hingegen sollte versucht werden zu schlafen. Unmittelbar nach Ankunft in der neuen Zeitzone ist eine kurze Schlafphase einzuplanen, um das Schlafdefizit so gering wie möglich zu halten. Tätigkeiten, die hohe Leistungen erfordern, sollten dann für den späten Nachmittag vorgesehen werden. Für die Festlegung wichtiger Termine ist zu berücksichtigen, daß die Auswirkungen der Zeitverschiebung am dritten Tag nach der Ankunft ausgeprägter auftreten können als an den beiden ersten Tagen. Falls es die praktischen Gegebenheiten der Alltagsroutine erlauben, wird eine Voranpassung an die zu erwartende Ortszeit empfohlen. Dies bedeutet, daß der Flugreisende an zwei bis drei Tagen vor dem Abflug die Schlafenszeit, den Zeitpunkt der Mahlzeiten und die sozialen Aktivitäten entsprechend der zu erwartenden Ortszeit täglich um 1 bis 2 Stunden bei einem Ostflug vorzieht und bei einem Westflug nach später verschiebt. Um das Risiko eines Schlafdefizits so gering wie möglich zu halten, ist die Einnahme von Schlafmitteln in Betracht zu ziehen, wenn zum Beispiel besonders schwierige berufliche Verhandlungen zu erwarten sind. Nach den bisherigen Er-

gebissen sind im Rahmen des Jet-Lag Syndroms als geeignete Schlaftherapeutika, die Benzodiazepine zu empfehlen. Von den Benzodiazepinen sind Brotizolam, Oxazepam und - mit Einschränkung - Temazepam als kurzwirksame Substanzen mit geringer Kumulationsneigung zu bevorzugen. Brotizolam und Temazepam sind sowohl als Einschlaf- als auch als Durchschlafmittel geeignet. Oxazepam beeinflusst die Einschlaflatenz nicht und ist deswegen nur zur Behandlung von Durchschlafstörungen geeignet. Es empfiehlt sich nach einem Westflug ein Durchschlafmittel (z.B. Brotizolam, Oxazepam, Temazepam) und nach einem Ostflug ein Einschlafmittel (z.B. Brotizolam, Temazepam) einzunehmen. Grundsätzlich sollte der Zeitraum zwischen Einnahme des Medikaments und dem Beginn eines beruflichen Einsatzes mit hohen Anforderungen nicht weniger als 12 Stunden betragen. Dies gilt insbesondere für Temazepam, da bis zu 12 Stunden nach Einnahme von Temazepam eine Verschlechterung der visuellen Koordination beobachtet wurde. Die bekannten Risiken der Benzodiazepine (Suchtpotential, Rebound-Insomnie nach Absetzen) erlauben die Anwendung jedoch nur in Fällen kritischer Schlaflosigkeit und für eine begrenzte Zeit.

Neben dem Einsatz von Medikamenten zur symptomatischen Therapie des Jet-Lag Syndroms wird seit Beginn der 80er Jahre nach sogenannten „Chronobiotika“ gesucht, das heißt nach Medikamenten, die direkt in das zirkadiane Zeitsystem eingreifen und die Phasenverschiebung in der gewünschten Richtung beschleunigen können. Aus der großen Zahl von Pharmaka, die phasenverschiebende Eigenschaften besitzen, wurden zur Behandlung des Jet-Lag Syndroms bisher nur zwei genauer und mit zunächst positiven Ergebnissen untersucht: Triazolam und Melatonin.

Triazolam ist ein kurzwirksames Benzodiazepin mit einer biologischen Halbwertszeit zwischen 1,5 und 5 Stunden, was „hang-over“ Effekte unwahrscheinlich macht. Es wurde ursprünglich zur Behandlung von Einschlafstörungen in die Therapie eingeführt. Tierversuche aus der Arbeitsgruppe von Turek konnten jedoch seit 1987 auch einen chronobiotischen Effekt im Hamstermodell nachweisen. Triazolam kann jedoch für die Behandlung des Jet-Lag Syndroms nicht empfohlen werden, da es mehrere Gründe gibt, die eine Anwendbarkeit für den Menschen in Frage stellen:

- Tierversuche scheinen darauf hinzuweisen, daß der chronobiotische Effekt beim Hamster nicht durch das Medikament selbst, sondern durch die dadurch ausgelöste körperliche Aktivierung zustande kommt.
- Nach wiederholter Applikation beim Menschen sind in Einzelfällen tagsüber Rebound-Effekte mit gesteigerter Ängstlichkeit und Unruhe beobachtet worden.
- Systematische Studien am Menschen mit ausreichender Probandenzahl fehlen.

Das Epiphysenhormon Melatonin besitzt sowohl eine hypnotische als auch eine chronobiotische Wirkungsweise. Die Studien mehrerer Arbeitsgruppen haben eine positive Wirkung von Melatonin auf das Jet-Lag Syndrom ergeben. So könnte man nach den vorliegenden Ergebnissen die Einnahme von Melatonin über jeweils 3 bis 4 Tage vor und nach dem Transmeridianflug empfehlen. Bei einem Westflug (Verlängerung der Tagesrhythmik) sollte dann die Einnahme abends vor dem Schlafengehen, bei einem Ostflug (Verkürzung der Tagesrhythmik) am späten Nachmittag erfolgen. Genaue Dosis-Wirkung-Untersuchungen und Studien zur Austestung des optimalen Einnahmezeitpunktes liegen jedoch noch nicht vor. Da langfristige Nebenwirkungen einer hoch dosierten Zufuhr von Melatonin auf den Organismus zur Zeit nicht ausgeschlossen werden können, wird gegenwärtig davon abgeraten, Melatonin zur Verminderung des Jet-Lag Syndroms einzusetzen. Wegen der raschen Metabolisierung oral zugeführten Melatonins scheint die Gabe supraphysiologischer Mengen jedoch erforderlich zu sein, um ein Signal von mehreren Stunden Dauer zu erzielen. Vielleicht können slow-release-Präparate oder Melatoninanaloga mit längerer biologischer Halbwertszeit, an deren Entwicklung gegenwärtig gearbeitet wird, zur Lösung dieses Problems beitragen. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die medikamentöse Therapie des Jet-Lag Syndroms, mit dem Ziel direkt auf die zirkadiane Rhythmik einzuwirken, zum augenblicklichen Zeitpunkt noch im Experimentierstadium ist und daher für die Routinebehandlung nicht empfohlen werden kann [12, 13, 14, 15, 157, 191, 192, 194, 195].

Eine andere Behandlungsmöglichkeit, die als unterstützende Maßnahme gegen das Jet-Lag Syndrom empfohlen wird, ist die von Ehret vorgeschlagene Diät. Diese Empfehlung beruht auf den Erkenntnissen, daß die Einnahme eines proteinreichen

Frühstücks in Kombination mit einer Tasse Kaffee - zum Beispiel vor oder während eines Geschäftstermins - aktivierend und eine proteinarme und gleichzeitig kohlenhydratreiche Abendmahlzeit schlaffördernd wirken. Ein Nachteil der Ehret-Diät ergibt sich daraus, daß andere Variablen wie zum Beispiel Insulin, Glukagon, Somatotropin und Kortison, durch eine kohlenhydratreiche Mahlzeit mit beeinflußt und dadurch wiederum Änderungen in den endokrinologischen Regulationsmechanismen hervorgerufen werden. Da ein Einfluß der Ehret-Diät auf die Resynchronisationszeit endogener Körperrhythmen bisher nicht ausreichend systematisch untersucht wurde, sind genauere Aussagen zur Auswirkung auf die zirkadiane Rhythmik nicht möglich. Die Ergebnisse aus einer Untersuchung an Militärpersonal lassen jedoch die Annahme zu, daß die von Ehret empfohlene Diät eine Verbesserung von Schlafverhalten und kognitiver Leistungsfähigkeit nach einer Zeitverschiebung bewirkt und somit die negativen Auswirkungen des Jet-Lag Syndroms vermindern kann.

Touristen, die eine Urlaubs-Fernreise unternehmen und die Zeit genug haben (d.h. eine Aufenthaltsdauer von 48 Stunden und mehr) sich an die neue Zeitzone anzupassen, sollten Maßnahmen ergreifen, den Zeitraum mit Jet-Lag Symptomatik möglichst zu verkürzen. Dabei gilt die Empfehlung, die natürlichen Möglichkeiten gegen das Jet-Lag Syndrom so konsequent wie möglich anzuwenden. Das bedeutet für Touristen, daß sie am Ferienort versuchen sollten eine möglichst rasche und vollständige Adaptation an die neue Zeitzone anzustreben, indem sie sich sofort nach ihrer Ankunft auf die lokalen Gegebenheiten umstellen. Dazu gehört, die Mahlzeiten zu den ortsüblichen Zeiten einzunehmen. Aus allgemeinmedizinischer Sicht wird empfohlen, die Einnahme schwerer Mahlzeiten und den übermäßigen Gebrauch von Genußmitteln (Alkohol, Nikotin) zu meiden, da sie einen zusätzlichen Streßfaktor für den Organismus bedeuten. Die Flugzeiten sollten - falls möglich - so ausgewählt werden, daß Nachtflüge vermieden werden, da sie zwangsläufig zu größerem Schlafverlust und zu Rhythmusstörungen führen als Tagflüge. Nach der Ankunft in der neuen Zeitzone sollte die Schlafphase zu der ortsüblichen Zeit eingehalten werden, auch dann, wenn Ein- oder Durchschlafstörungen auftreten. Von der Einnahme eines Schlaftherapeutikums ist aus grundsätzlichen Erwägungen abzuraten. Ist es trotzdem aus ärztlicher Sicht erforderlich ein Schlafthera-

---

peutikum zu verschreiben (z.B. in Fällen schwerer Schlaflosigkeit, die vor allem bei älteren Personen und Patienten mit stark eingeschränkter Leistungsreserve gelegentlich zu erwarten ist) gelten bei der Wahl des Schlaftherapeutikums folgende Empfehlungen: Die Einnahme eines Durchschlafmittels (z.B. Brotizolam, Oxazepam, Temazepam) nach einem Westflug und die Einnahme eines Einschlafmittels (z.B. Brotizolam, Temazepam) nach einem Ostflug. Bei Patienten, die Medikamente in Abhängigkeit von der Tageszeit einnehmen (z.B. Diabetes), müssen Verkürzungen oder Verlängerungen des Tages durch entsprechende zeitliche Medikation ausgeglichen werden.

Eine schnellere Anpassung der Körperrhythmen nach Zeitzoneflügen kann auch durch Verstärkung der sozialen Aktivitäten und Ausnutzung des natürlichen Tageslichts in der neuen Zeitzone erreicht werden. Das natürliche Licht ist im Gegensatz zu der geringeren Intensität von normalem Innenraum- oder Kunstlicht stark genug, den noch auf die vorherige Zeitzone angepassten Melatoninanstieg zu unterdrücken. Die Anwendung von sehr hellem künstlichen Licht kann jedoch nicht empfohlen werden, zum einen weil entsprechende Lichtquellen aus praktischen Gründen vor Ort nicht verfügbar sein dürften, zum anderen weil die Behandlungsergebnisse zur Zeit noch nicht eindeutig geklärt sind. So ist zur Zeit noch unklar, inwieweit sehr helles Licht als direkter Zeitgeber auf das CTS oder indirekt über den veränderten Schlaf/Wach-Zyklus („non-photoc“ Zeitgeber) einwirkt. Weiterhin ist ungewiß, ob unter natürlichen Bedingungen andere Zeitgeber über diese Wirkungsweise dominieren und sogenannte maskierende Faktoren sie beeinflussen. Die Folgen für Wachheitsgrad, Schlafqualität und Leistungsfähigkeit nach einer durch sehr helle Lichtexposition bedingten Phasenverschiebung von Körperrhythmen sind ebenfalls nicht bekannt. Sollten entsprechende Einrichtungen zur Verfügung stehen, ist darüber hinaus für die meisten Flugreisenden die Anwendung dieser Methode nicht möglich, da eine 4 bis 6 stündige Lichtexposition aus praktischen Gründen kaum durchführbar ist. Diese Methode bleibt deshalb trotz nachgewiesener Wirksamkeit nur bei speziellen Gruppen anwendbar (z.B. in Militäreinrichtungen und Astronautenzentren).

### **Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie des Jet-Lag Syndroms**

- ❖ Jet-Lag vermeiden durch Beibehaltung der Zeit am Heimatort (nur bei kurzen Aufenthalten und bei entsprechenden Voraussetzungen)
- ❖ Anpassung an die neue Ortszeit (Synchronisation) intensivieren und Beschleunigen (bei Aufenthalten von 48 Stunden und länger)
- ❖ Maßnahmen die Synchronisation zu Beschleunigen
  - Natürliche Maßnahmen
    - Schrittweise Desynchronisation
    - Voranpassung vor dem Flug
    - Strikte Anpassung an die Zeitgeber
      - Schlaf/Wach- Rhythmus,
      - Hell/Dunkel-Wechsel,
      - Aktivitäts/Ruhe-Zyklus,
      - Timing der Nahrungsaufnahme
  - Diät (proteinreiches Frühstück mit einer Tasse Kaffee [200 mg Koffein] und kohlenhydratreiche Abendmahlzeit)
  - Lichtexposition 2500 Lux (nur bei entsprechenden Voraussetzungen)
  - Evtl. Benzodiazepine (z.B. Brotizolam, Temazepam, Oxazepam)

Tab. 10: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie des Jet-Lag Syndroms.

## 5. Zusammenfassung

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Aschoff 1971 im „Bunker“ von Andechs über die Regulation des zirkadianen Rhythmus beim Menschen sind erst wenige Jahrzehnte vergangen. Inzwischen kennen wir wesentliche Zeitgeber des zirkadianen Rhythmus und ihre Effekte auf verschiedenste Körpersysteme und beginnen die molekulare Regulation des zirkadianen Rhythmus zu verstehen.

Damit steht der Weg offen zu einer kausal begründeten Therapie verschiedener Störungen des zirkadianen Rhythmus, wie zum Beispiel die Desynchronisation der zirkadianen Rhythmik nach Transmeridianflügen. Die zunehmende Zahl von Interkontinentalflügen hat zu dem starken öffentlichen Interesse am Jet-Lag Phänomen geführt. Statistische Schätzungen besagen, daß jedes Jahr mehrere hundert Millionen Menschen auf transmeridianen Routen geflogen werden. Zu unterscheiden ist dabei jedoch zwischen Flugreisenden, die eine Urlaubsfernreise unternehmen, und solchen, die häufig aus beruflichen Gründen fliegen.

Die Anpassungsvorgänge nach Transmeridianflügen stellen für den Flugreisenden zwar eine Belastung dar, sie sind aber physiologischer Art und haben ebensowenig wie die Umstellung auf ein ungewohntes Klima den Charakter einer Krankheit. Es ist daher anzunehmen, daß die Rhythmusumstellung von Gesunden und auch von flugreise-tauglichen Patienten ohne bleibende Folgen nachteiliger Art vollzogen wird. Die Anpassung verläuft umso schneller, je intensiver der einzelne sich den neuen Zeitgebern (Aktivität, Eß- und Schlafzeiten) anpasst. Insbesondere die Verstärkung der sozialen Aktivitäten und die Ausnutzung des natürlichen Lichts können die Anpassungszeit verkürzen. Die Anwendung von sehr hellem künstlichen Licht (2500 Lux) kann jedoch aus praktischen Gründen nur in speziellen Einrichtungen durchgeführt werden. Die Einschränkung der Leistungsfähigkeit nach Zeitverschiebung ist beim Urlaubsreisenden im allgemeinen von geringer Bedeutung. Sie kann bei einem Urlauber zur zeitweiligen Beeinträchtigung der Erholung führen. Mit Hilfe der genannten Empfehlungen (Tab. 10) sollte es jedoch den betroffenen Personen möglich sein, die negativen Auswirkungen des Jet-Lag Syndroms auf die physische und psychische Leistungsfähigkeit zu kompensieren. Demgegenüber können die Auswirkungen einer verminderten Leistungsfähigkeit für einen Berufsreisenden (z.B. Geschäftsmann) von Nachteil sein. Für diese Gruppe Flugreisender

gilt die Empfehlung durch entsprechende Planung der Schlaf-Wachphasen während und nach einem Transmeridianflug, das Schlafdefizit so gering wie möglich zu halten. Im Einzelfall ist die Einnahme kurzwirksamer Benzodiazepine (als Ein- und Durchschlafmittel) in Betracht zu ziehen. Andere Pharmaka, wie zum Beispiel das Melatonin können zum augenblicklichen Zeitpunkt für die Routinebehandlung nicht empfohlen werden, da langfristige Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Hilfreich bei der Planung der Schlaf-Wachphasen kann die von Ehret vorgeschlagene Diät sein. Eine schlaffördernde Wirkung besitzt eine proteinarme und gleichzeitig kohlenhydratreiche Abendmahlzeit. Die Einnahme eines proteinreichen Frühstücks in Kombination mit einer Tasse Kaffee (200 mg Koffein) wirken hingegen aktivierend und können zu einer kurzfristigen Steigerung der Leistungsfähigkeit führen.

Für Berufsreisende mit kurzem Aufenthalt (unter 48 Stunden) gilt ebenso wie für das fliegende Personal die Empfehlung sich nicht an die neue Zeitzone anzupassen, da eine vollständige Synchronisation nicht erreicht werden kann, wenn die Zeitzonendifferenzen zu groß und die Aufenthalte zu kurz sind. Im Rahmen der Flugsicherheit stellt die Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit ein großes Problem dar. Eine verbesserte Regelung der Flugdienst- und Ruhezeiten mit entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen (z.B. 2.DVOLuftBO) ist erforderlich.

---

## 6. Übersichten

### 6.1 Glossar

Akrophase	Zeitliche Lage des Maximums einer zirkadianen Schwingung
Amplitude	Maß der halben Schwingungsbreite einer Cosinuskurve; z.B. die Differenz zwischen dem Mittelwert und dem Maximum der Rhythmuskurve
Antidromic effect	Resynchronisation von Körperhythmen entgegen der Richtung der Zeitverschiebung. Synonym: Paradoxe Resynchronisation
ASPS	Advanced Sleep Phase Syndrom. Schlaf/Wach-Rhythmus, der gegenüber der Normalbevölkerung ständig zu früheren Tageszeiten verschoben ist
Chronobiotikum	Wirkstoff bzw. biologisches oder physikalisches Agens, das die den zirkadianen Rhythmus definierenden Parameter (z.B. Phase) beeinflussen kann
CDR	Circadian Rhythm. Rhythmus mit ungefähr 24 stündiger (> 20h, < 28h) Periodik
CTS	Circadian Timing System. Zirkadianes Zeitsystem, das die Koordination biologischer Rhythmen mit den periodischen Veränderungen der Umwelt steuert. Synonyme: Innere Uhr, Body Clock, biologische Uhr
DSPS	Delayed Sleep Phase Syndrom. Schlaf/Wach-Rhythmus, der gegenüber der Normalbevölkerung ständig zu späteren Tageszeiten verschoben ist
Desynchronisation	Zustand, bei dem die inneren zirkadianen Rhythmen nicht mehr in der normalen zeitlichen Beziehung zum äußeren Zeitsystem stehen
Endogene Rhythmen	Wahrscheinlich genetisch fixierte zirkadiane Rhythmen, die auch in Abwesenheit äußerer Zeitgeber persistieren.
FDZ	Flugdienstzeiten

Free running rhythm	Frei-laufende Rhythmen, d.h. endogene Rhythmen, die ihre Periodizität bei Abwesenheit aller äußeren Zeitgeber beibehalten, jedoch mit Periodenlängen kürzer oder länger als die normale zirkadiane Periode
Jet-Lag Syndrom	Die Desynchronisation der zirkadianen Rhythmik und ihre Symptome nach rascher Zeitverschiebung
Konstante Bedingungen	Versuchsanordnung, bei der alle äußeren Bedingungen konstant gehalten werden (z.B. konstante Helligkeit bzw. konstante Dunkelheit)
Masteroscillator	Schrittmacher, der zirkadiane Rhythmen synchronisiert, z.B. NSC
Maskierende Faktoren	Einflussfaktoren, die das normale Verhalten zirkadianer Rhythmen während der Einwirkungszeit verdecken, ohne dabei eine anhaltende Veränderung der die zirkadianen Rhythmen definierenden Parameter zu bewirken (z.B. Anstieg der Körpertemperatur nach einem heißen Bad)
Mittelwert	Durchschnittswert der zu messenden Variablen eines Zyklus
MEZ	Mitteleuropäische Zeit
NAT	N-Acetyl-Transferase
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
Periode	Dauer eines kompletten Zyklus
Phase	Die Phase gibt die zeitliche Lage eines Punktes auf der Rhythmuskurve wieder, bezogen auf den Null- Durchgang zu Beginn eines Zyklus
Phase advance	Verschiebung einer Phase (gewöhnlich die Akrophase) eines Rhythmus zu einem früheren Zeitpunkt als unter normalen Bedingungen
Phase delay	Verschiebung einer Phase (gewöhnlich die Akrophase) eines Rhythmus zu einem späteren Zeitpunkt als unter normalen Bedingungen

---

Phasenverschiebung	Zeitliche Verschiebung der (Akro)phase eines Rhythmus zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt als unter Normalbedingungen
Photoperiode	Dauer der Zeitspanne des Lichts während eines Licht/Dunkel-Wechsels (z.B. bei einem Licht/Dunkel-Wechsel LD 12:12 Stunden ist die Photoperiode L 12 Stunden)
Paradoxe Resynchronisation	siehe Antidromik-Effekt
PRC	Phase Response Curve. Kurve, die aufzeigt, wie stark und in welche Richtung ein bestimmter Stimulus die Phase eines zirkadianen Rhythmus verschiebt
Rhythmus	Regelmäßig wiederkehrende und somit in einem bestimmten Maße berechenbare Komponente einer biologischen Zeitfolge
Re-entrainment	siehe Resynchronisation
Re-entrainment by partition	Phänomen, das während der paradoxen Resynchronisation auftreten kann, wobei einzelne Rhythmen nach einem Ostflug, z.B im Sinne der Phasenverschiebung der äußeren Zeitgeber (phase advance) resynchronisieren, andere entgegen der Richtung der Phasenverschiebung (phase delay)
Resynchronisation	Vorübergehend instabiler Zustand der zirkadianen Rhythmik zwischen dem „steady state“ vor einem Transmeridianflug und der vollständigen Anpassung nach dem Flug. Synonym: Re-entrainment
SAD	Saisonal abhängige Depressionsformen. Psychopathologisches Syndrom, das durch regelmäßige im Herbst und Winter auftretende Depressionen, die mit nicht-depressiven Perioden im Frühjahr und Sommer abwechseln, gekennzeichnet ist

---

Schwingungsbreite	Differenz zwischen Maximum und Minimum einer Rhythmuskurve
Synchronisation	Zustand eines Systems, wenn zwei oder mehr Variablen periodische Vorgänge mit gleicher Häufigkeit und Besonderheit in Akrophase und Phasenbeziehung zeigen.
Transmeridianflug	Flug mit Überquerung von Zeitzonen
Zeitzone	Fünfzehn Längengrade ergeben eine Zeitzone. Dies entspricht einer Zeit von einer Stunde
Zeitgeber	Periodische Vorgänge in der Umwelt (z.B. Tag/Nacht-Wechsel), die die zeitliche Lage eines biologischen Rhythmus entlang einer entsprechenden Zeitskala regulieren. Synonyme: Synchronizer, entraining agent, time giver
Zirkadiane Asymmetrie	Beschreibung des Phänomens, daß Ausmaß und Dauer der Desynchronisation nach Transmeridianflügen in östlicher Richtung größer ist als in westlicher Richtung

## 6.2 *Übersicht über die Abbildungen*

Abb. 1: Die Aufteilung der östlichen Hemisphäre mit Längen- und Breitengraden. ....	8
Abb. 2: Beispiele biologischer Rhythmen mit unterschiedlichen Frequenzen .....	10
Abb. 3: Zirkadianer Rhythmus von Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Kaliumausscheidung.....	12
Abb. 4: Die Rhythmuskurve definierende Parameter am Beispiel der zirkadianen Rhythmik der Körpertemperatur .....	14
Abb. 5: Körpertemperaturrhythmus unter konstanten (flacher Kurvenverlauf) und normalen Bedingungen.....	15
Abb. 6: Anatomie des zirkadianen Zeitsystems beim Menschen .....	18
Abb. 7: Korrelation zwischen c-fos Photoinduktion und NAT-Phasenverschiebung am Abend und am Morgen.....	20
Abb. 8: Schematische Darstellung der Auswirkung des Jet-Lag auf das Bedürfnis zu schlafen und zu essen .....	24
Abb. 9: Das Phänomen der geteilten Resynchronisation.....	27
Abb. 10: Modell des Resynchronisationsverlaufs der Körperrhythmik nach Zeitverschiebung .....	31
Abb. 11: Innere Dissoziation biologischer Rhythmen.....	32
Abb. 12: Einfluß der Zeitverschiebung auf die zirkadiane Rhythmik .....	34
Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Literaturquellen.....	37
Abb. 14: Metabolismus von Melatonin .....	51
Abb. 15: Neuronaler Weg der Lichtreize von der Retina zur Epiphyse. ....	52
Abb. 16: Zeitliche Abfolge von Dienst- und Ruhephasen für das fliegende Personal der Deutschen Lufthansa .....	66

### **6.3      *Übersicht über die Tabellen***

Tab. 1:	Biologische Funktionen mit zirkadianem Rhythmus beim Menschen .....	11
Tab. 2:	Beispiele von Akrophasen physiologischer Rhythmen und Verhaltensrhythmen.....	13
Tab. 3:	Beispiele für maskierende Faktoren .	16
Tab. 4:	Faktoren, die die Resynchronisationsgeschwindigkeit beeinflussen. ....	30
Tab. 5:	Beispiele für Medikamente und ihre optimale Applikationszeit. ....	41
Tab. 6:	Pharmaka, deren Wirkung auf zirkadiane Rhythmen untersucht wurden ..	42
Tab. 7:	Schlafstörungen nach Transmeridianflügen .	42
Tab. 8:	Klinische Aspekte von Benzodiazepinen .	44
Tab. 9:	Antidepressiva und ihre Wirkungsweise auf zirkadiane Körperrhythmen ....	59
Tab. 10:	Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie des Jet-Lag Syndroms.....	76

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akerstedt, T., Ficca, G.: Alertness-enhancing drugs as a countermeasure to fatigue in irregular work hours. *Chronobiol Int* **14**, 145-158 (1997)
2. Angrist, B., Corwin, J., Bartlik, B., Cooper, T.: Early pharmacokinetics and clinical effects of oral D-amphetamine in normal subjects. *Biol Psychiatry* **22**, 1357-1368 (1987)
3. Arendt, J., Marks, V.: Can melatonin alleviate jet lag? *Br Med J* **287**, 426 (1983)
4. Arendt, J., Aldhous, M., Marks, V.: Alleviation of jet lag by melatonin: Preliminary results of a controlled double-blind trial. *Br Med J* **292**, 1170-1171 (1986)
5. Arendt, J., Aldhous, M., Marks, V.: Alleviation of jet lag by melatonin. *Annu Rev Chronopharmacol* **3**, 49-51 (1986)
6. Arendt, J.: Light and melatonin as zeitgebers in man. *Chronobiol Int* **2**, 273-282 (1987)
7. Arendt, J., Aldhous, M., English, J., Marks V., Arendt, J.H.: Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* **30**, 1379-1383 (1987)
8. Arendt, J., Aldhouse, M., Wright, J.: Synchronisation of disturbed sleep-wake cycle in a blind subject by melatonin. *Lancet* **1**, 772-773 (1988)
9. Arendt J., Aldhous, M.: Further evaluation of the treatment of jet lag with melatonin: a double blind cross-over study. *Annu Rev Chronopharmacol* **5**, 53-58 (1988)
10. Arendt, J.: Melatonin and the pineal gland. In: Arendt, J., Minors, D.S., Waterhouse, J.M. (eds.): *Biological rhythms and clinical practice*. London, Butterworth & Co. Ltd. (1989)
11. Arendt, J.: Light-dark control of melatonin synthesis. In: Arendt, J.(eds.): *Melatonin and the pineal gland*. Chapman and Hall London (1995)
12. Arendt, J., Skene, D.J., Middleton, B., Lockley, S.W., Deacon, S.: Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. *J Biol Rhythms* **12**, 604-617 (1997)
13. Arendt, J.: Safety of melatonin in long-term use (?). *J Biol Rhythms* **12**, 673-681 (1997)
14. Arendt, J.: Complex effects of melatonin. *Therapie* **53**, 479-488 (1998)
15. Arendt, J., Middleton, B., Stone, B., Skene, D.: Complex effects of melatonin: evidence for photoperiodic responses in humans? *Sleep* **22**, 625-635 (1999)
16. Aschoff, J.: Desynchronisation and resynchronisation. *Aerospace Med* **40**, 844-849 (1969)
17. Aschoff, J., Fatranska, M., Giedke, H.: Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social time cues. *Science* **171**, 213-215 (1971)

18. Aschoff, J., Wever, R.: Human circadian rhythms: a multioscillatory system. *Fed Proc* **35**, 2326-2332 (1976)
19. Aschoff, J.: Problems of re-entrainment of circadian rhythms: Asymmetry effect, dissociation and partition. In: Assenmacher, J. and Farner, D.S. (eds.): *Environmental endocrinology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag (1978)
20. Avery, D., Lenz, M., Landis, C.: Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med* **30**, 122-130 (1998)
21. Baird, J.A., Coles, P.K.L., Nicholson, A.N.: Human factors and air operations in south atlantic campaign. *J R Soc Med* **76**, 933-937 (1983)
22. Becker-Andre, M., Wiesenberg, I., Schaeren-Wiemers, N., Andre E., Missbach, M., Saurat, J-H., Carlberg, C.: Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem* **269**, 28531-28534 (1994)
23. Binkley, S., Mosher, K.: Advancing schedules and constant light produce faster resynchronisation of circadian rhythms. *Chronobiol Int* **6**, 305-311 (1989)
24. Blake, M.J.F.: Temperament and time of day. In: Colquhoun, W.P. (ed.): *Biological rhythms and human performance*. London, New York: Academic Press (1971)
25. Blake, M.J.F., Corcovan, D.W.J.: Introversion, extraversion and circadian rhythms. In: Colquhoun, W.P. (ed.): *Aspects of human efficiency, diurnal rhythms and loss of sleep*. London, The English Universities Press Ltd. (1972)
26. Bodmann, K.: Die Wirkung von Pharmaka auf Kurzzeitschätzung und circadiane Periodik von Säugetieren. *Z Vergl Physiol* **68**, 276-92 (1970)
27. Bonnet, M.H., Arand D.L.: The use of prophylactic naps and caffeine to maintain performance during a continuous operation. *Ergonomics* **37**, 1009-10020 (1994)
28. Breimer, D.D.: Pharmacokinetics and metabolism of various benzo-diazepines used as hypnotics, *Br J Clin Pharmacol* **8**, 7 -13 (1979)
29. Brown, F.M., Graeber, R.C.: *Rhythmic aspects of behavior*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates (1982)
30. Brown, G.M.: Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *J Psychiatr Neurosci* **19**, 345-353 (1994)
31. Brunner, D.P., Wirz-Justice, A.: Chronobiologische Schlafstörungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten. *Therapeut Umsch* **50**, 704-708 (1993)
32. Bunnell, D.E., : Effects of evening bright light exposure on melatonin, body temperature and sleep. *J Sleep Res* **1**, 17-23 (1992)
33. Cagnacci, A.: Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* **21**, 200-213 (1996)

34. Canbeyli, R.S., Romero, M.T., Silver, R.: Neither triazolam nor activity phase advance circadian locomotor activity in SCN-lesioned hamsters bearing fetal SCN transplants. *Brain Res* **566**, 40-45 (1991)
35. Cassone, V.M., Chesworth, M.J., Armstrong, S.M.: Dose-dependent entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin. *J Biol Rhythms* **1**, 219-229 (1986)
36. Cassone, V.M., Chesworth, M.J., Armstrong, S.M.: Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic supra-chiasmatic nuclei. *Physiol Behav* **36**, 1111-1121 (1986)
37. Claustrat, B., Brun, J., David, M., Sassolas, G., Chazot, G.: Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* **32**, 705-711 (1992)
38. Colquhoun, W.P., Folkard, S.: Personality differences in body-temperature-rhythm and their relation to its adjustment to night work. *Ergonomics* **21**, 811-817 (1978)
39. Colquhoun, W.P.: Phase shift in temperature rhythm after transmeridian flights as related to preflight phase angle. *Int Arch of Occup Environ Health* **42**, 149-157 (1979)
40. Comperatore, C.A., Krueger, G.P.: Circadian rhythm, resynchronization, jet lag, shift lag and coping strategies. *Occup Med* **5**, 323-341 (1990)
41. Czeisler, C.A., Richardson, G.S., Zimmermann, J.C., Moore, M.C., Weitzmann, E.D.: Entrainment of human circadian rhythm by light-dark cycles: a reassessment. *Photochem Photobiol* **34**, 239-247 (1981)
42. Czeisler, C.A., Allan, J.S., Strogatz, S.H., Ronda, J.M., Sanchez, R., Rios, C.D., Freitag, W.O., Richardson, G.S. and Kronauer, R.E.: Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* **233**, 667-671 (1986)
43. Czeisler, C.A., Allan, J.S.: Acute circadian phase reversal in man via bright light exposure: application to jet-lag. *Sleep Res* **16**, 605 (1987)
44. Czeisler, C.A., Kronauer, R.E., Duffy, J.F.: Bright light induction of strong (Type=0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* **244**, 1328-1333 (1989)
45. Czeisler, C.A., Ciasera, A.J., Duffy, J.F.: Research on sleep circadian rhythms and aging: applications to manned spaceflight. *Exp Gerontol* **26**, 217-232 (1991)
46. Czeisler, C.A., Dumont, M., Duffy, J.F., Steinberg, J.D., Richardson, G.S., Brown, E.N., Sanchez, R., Rios, C.D., Ronda, J.M.: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *The Lancet* **340**, 933-936 (1992)

47. Daan, S., Pittendrigh, C.S.: A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents II. The variability of phase response curves. *J Comp Physiol* **106**, 253-266 (1976)
48. Daan, S., Lewy, A.J.: Scheduled exposure to daylight: A potential strategy to reduce „jet-lag“ following transmeridian flight. *Psychopharmacol Bull* **20**, 566-568 (1984)
49. Dahlitz, M., Alvarez, B., Vignau, J., Englisch, J., Arendt, J., Parkers, J.D.: Delayed sleep phase syndrom response to melatonin. *The Lancet* **337**, 1121-1124 (1991)
50. Dardick, K.R.: General advice and medical kit. *Travel Medicine* **76**, 1261-1275 (1992)
51. Davies, J.A., Navaratnam, V., Redfern, P.H.: The effect of phases-shift on the passive avoidance response in rats and the modifying effect of chlordiazepoxide. *Br J Pharmacol* **51**, 447-451 (1974)
52. Dawson, D., Singh, P., Encel, N., Govas, K., Mathews, C.: Exogenous melatonin decreases core body temperature: In: Topliss, D.J. (ed.). *The Endocrine Society of Australia. Proceedings 35<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting* (1992)
53. Dawson, D., Encel, N.: Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* **1**, 1-12 (1993)
54. Dawson, D., Lack, L., Morris, M.: Phase resetting of the human circadian pacemaker with use of a single pulse of bright light. *Chronobiol Int* **10**, 94-102 (1993)
55. Donaldson, E., Kennaway, D.J.: Effects of temazepam on sleep, performance and rhythmic 6-sulphatoxymelatonin and cortisol excretion after transmeridan travel. *Aviat Space Environ Med* **62**, 654-69 (1991)
56. Dowse, H.B., Palmer, J.D.: The chronomutagenic effect of deuterium oxide on the period and entrainment of a biological rhythm. *Biol Bull* **143**, 513-524 (1972)
57. Earnest, D.J., Iadorala, M., Yeh, H.H., Olschowka, J.A.: Photic regulation of c-fos expression in neural components governing the entrainment of circadian rhythms. *Expl Neurol* **109**, 353-361 (1990)
58. Eastman, C.I.: Bright light in work-sleep schedules for shift workers: Application of circadian rhythm principles. In: Rensing, L., van den Heiden, U., Mackey, M.C. (eds): *Temporal disorder in human oscillatory systems*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1987)
59. Eastman, C.I.: Circadian rhythms and bright light: Recommendations for shift work. *Work & Stress* **4**, 245-260 (1990)
60. Eastman, C.I., Miescke, K.J.: Entrainment of circadian rhythms with 26-hr bright light and sleep-wake schedules. *Am J Physiol* **259**, 1189-1197 (1990)
61. Eastman, C.I.: Squashing versus nudging circadian rhythms with artificial bright light: Solutions for shift work? *Perspect Biol Med* **34**, 181-195 (1991)

62. Ehrenstein, v.W., Schaffler, K.U., Müller-Limmroth, W.: Die Wirkung von Oxazepam auf den gestörten Tagschlaf nach Nachtschichtarbeit. *Arzneimittelforschung* **22**, 421-427 (1972)
63. Ehret, C.F., Potter, V.R.: Circadian chronotypic induction of tyrosine adenotransferase and depletion of glycogene by theophylline in the rat. *Int J Chronobiol* **2**, 321-326 (1974)
64. Ehret, C.F., Potter, V.R., Dbia, K.W.: Chronotypic action of theophylline and of pentobarbital as circadian zeitgebers in the rat. *Science* **188**, 1212-1214 (1975)
65. Ehret, C.F., Groth, K.H., Meinert, J.C.: Consideration of diet on alleviating jet lag. In: Scheving, L.E. and Halberg, F. (eds): *Chronobiology: Principles and applications to shifts in schedules*, Alphen aan den Rijn, The Netherlands, Sijthoff and Noordhoff (1980)
66. Ehret, C.F., Scanlon, L.W.: *Overcoming jet-lag*. New York, Berkley (1983)
67. Emonson, D.L., Vanderbeek, R.D.: The use of amphetamines in U.S. Air Force tactical operations during desert shield and storm. *Aviat Space Environ Med* **66**, 260-263 (1995)
68. Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J.: Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* **173**, 149-151 (1978)
69. Folkard, S.: The nature of diurnal variations in performance and their implications for shift work studies. In Colquhoun, W.P., Folkard, S., Rutenfranz, J. (eds.): *Experimental studies in shiftwork*. Forschungsbericht des Landes NRW Nr. 2513. Opladen, Westdeutscher Verlag (1975)
70. Folkard, S.: The pragmatic approach to masking. *Chronobiol Int* **6**, 55-64 (1989)
71. Folkard, S., Arendt, J., Aldhous, M., Kennett, H.: Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett* **113**, 193-198 (1990)
72. Ford, B.J.: More on avoiding jet lag. *Nature* **331**, 309 –310 (1988)
73. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich, B.I. Wissenschaftsverlag (1983)
74. Froberg, J., Karlson, C.G., Levi, L., Lindberg, L.: Circadian variations in performance, psychological ratings, catecholamine excretions, and diuresis during prolonged sleep deprivation. *Int J Psychobiol* **2**, 23-36 (1972)
75. Fuller, L.A., Lydic, R., Sulzman, F.M., Albers, H.E., Tepper, B., Moore-Ede, M.C.: Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am J Physiol* **241**, 385-391 (1981)
76. Gallo, L.C., Eastman, C.I.: Circadian rhythms during gradually delaying and advancing sleep and light schedules. *Physiol Behav* **58**, 119-126 (1993)

77. Geoffriau, M., Brun, J., Chazot, G., Claustrat, B.: The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Horm Res* **49**, 136-141 (1998)
78. Gerzer, R., Heim, J.-M., Manzey, D., Wenzel, J., Samel, A.: Rhythmusgeber von zirkadianen Rhythmen. In: Konietzko, J. und Dupuis, H. (eds.): *Handbuch der Arbeitsmedizin*. ecomed-Verl.-Ges., Landsberg a. L. (1998)
79. Graeber, R.C.: Recent studies relative to the airlifting of military units across time zones. In: Scheving, L.E., Halberg, F. (eds): *Chronobiology: Principles and applications to shifts in schedules*. Alphen aan den Rijn, The Netherlands, Sijthoff and Noordhoff (1980)
80. Green, D.J., Gillette, R.: Circadian rhythm of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slice. *Brain Res* **245**, 198-200 (1982)
81. Griffiths, R.A.: Natural environmental cues and circadian rhythms of behaviour - a perspective. *Chronobiol Int* **3**, 247-258 (1986)
82. Groves, P.M., Rebec, G.V.: Biochemistry and behavior: some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. *Annu Rev Psychol* **27**, 91-127 (1976)
83. Guido, M.E., Rusak, B., Robertson, H.A.: Light-induced and circadian expression of fosB, c-fos, junB and c-jun in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Soc Neurosci Abstr* **21**, 1677 (1995)
84. Guido, M.E., Rusak, B., Robertson, H.A.: Spontaneous circadian and light-induced expression of junB mRNA in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* **732**, 132-138 (1996)
85. Guido, M.E., Goguen, D., De Guido, L., Robertson, H.A., Rusak, B.: Circadian and photic regulation of immediate-early gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus, *Neurosci* **90**, 555-571 (1999)
86. Gundel, A., Wegmann, H.-M.: Resynchronization of the circadian system following a 9 hr advance or delay Zeitgeber shift: Real flights and simulations by a Van-der-Pol Oscillator. In: Pauly, J.E. and Scheving, L.E. (eds.): *Advances in chronobiology, Part B*. New York, Liss A.R. (1987)
87. Gundel, A., Wegmann, H.M.: Transition between advance and delay responses to eastbound transmeridian flights. *Chronobiol Int* **6**, 147-156 (1989)
88. Günther, E.: Die Veränderungen tagesperiodischer Schwankungen von Atmung und Sauerstoffaufnahme nach trans-meridianen Flügen. Inaug. Dissertation, Univ. Bonn (1972)
89. Halberg, F., Halberg, E., Branum, C.P., Bittner, J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. *Am Assoc Advance Sci Publ* **55**, 803-838 (1959)
90. Halberg, F.: Chronobiology. *Annu Rev Physiol* **31**, 675-725 (1969)
91. Halberg, F., Lee, J.K.: Glossary of selected chronobiologic terms. In: Scheving, L.E., Halberg, F., Pauly, J.E. (eds.): *Chronobiology*. Tokyo: Igaku Shoin Ltd. (1974)

92. Halberg, F., Nelson, W.: Some aspects of chronobiology relating to the optimization of shiftwork. In: Rentos, P.G., Shephard, R.D. (eds): Shiftwork and Health. HEW Publ.-No. 76-203 US Dep. of Health, Education and Welfare, Washington DC (1976)
93. Halberg, F., Reinberg, A.: Chronobiologic serial sections gauge circadian rhythm adjustments following transmeridian flight and life in novel environment. *Waking and Sleeping* **1**, 259-279 (1977)
94. Halberg, F., Condissen, G., Carandente, F., Katinus, G.S.: Glossar of chronobiology. *Chronobiologia* **4** (Suppl 1), 1-189 (1977)
95. Halberg, F., Lubanovic, W.A., Sothorn, R.B., Brockway, B., Powell, E.W., Pasley, J.N., Scheving, L.E.: Nomifensine chronopharmacology, schedule-shifts and circadian temperature rhythms in di-suprachiasmatically lesioned rats. Modeling emotional chronopathology and chronotherapie. *Chronobiologia* **6**, 405-424 (1979)
96. Harner, R.N.: Control of circadian rhythms. In: L.E. Scheving, Halberg, F., Pauly, J.E. (eds): *Chronobiology*, Stuttgart, Thieme Verlag (1974)
97. Haus, E., Halberg, F., Nelson, W., Hillman, D.W.: Shifts and drifts in phase of human circadian system following intercontinental flights and in isolation. *Fed Proc* **27**, 224 (1968)
98. Haus, E.: Pharmacological and toxicological correlates of circadian synchronization and desynchronization. In: Rentos, P.G., Shephard, R.D. (eds.): Shiftwork and Health. NEW Publ.-No.76-203. US Dep. of Health, Education and Welfare, Washington DC (1976)
99. Hauty, C.T., Adams, T.: Phase shifts of the human circadian system and performance deficit during the periods of transition. I East-West flight. *Aerospace Med* **37**, 668-674 (1966)
100. Hauty, C.T., Adams, T.: Phase shifts of the human circadian system and performance deficit during the periods of transition. II West-East flight. *Aerospace Med* **37**, 1027-1033 (1966)
101. Hauty, C.T., Adams, T.: Phase shifts of the human circadian system and performance deficit during the periods of transition III. North-South flight. *Aerospace Med* **37**, 1257-1262 (1966)
102. Hawkins, F.H. : Fatigue, body rhythms and sleep. Human factors in flight. Aldershot, Ashgate Publishing Limited (1987)
103. Holdner, F., Stahl, E.: Berufsreisen und Aufenthalte im Ausland. *Therapeutische Umschau* **46**, 821-827 (1989)
104. Honma, K., Watanabe, K., Hiroskigi, J.: Effects of parachlorophenylalanin and 5,6 dehydroxytryptamin on the free-running rhythms of locomotor activity and plasma corticosterone in the rat exposed to continuous light. *Brain Res* **169**, 531-544 (1979)

105. Honma, K., Honma, S., Wada, T.: Phase dependent shift of free-running human circadian rhythms in response to a single bright light pulse. *Experientia* **43**, 1205-1207 (1987)
106. Honma, K., Kohsaka, M., Fukuda, N., Morita, N., Honma, S.: Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans: increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? *Experientia* **48**, 716-720, (1992)
107. Kasper, S., Wehr, T.A., Rosenthal, N.E.: Saisonal abhängige Depressionsformen (SAD). *Nervenarzt* **59**, 191-199 (1988)
108. Kasper, S.: Chronobiologie und Depressionsbehandlung. *Medizinische Welt* **42**, 896-903 (1991)
109. Kerkhof, G.A.: Inter-individual differences in the human circadian system: A Review. *Biol Psychol* **20**, 83-112 (1985)
110. Keul, J., Rokitzki, L., Jakobs, E., Stockhausen, W.: Wirkung von Temazepam auf das Leistungsverhalten sowie metabolische und kardiozirkulatorische Größen unter Berücksichtigung des „Jet-Lag“ Syndroms. *Arzneimittelforschung* **38**, 919-922 (1988)
111. Khalsa, S.B.S., Whitmore, D., Bogart, B., Block, G.D.: Evidence for a central role of transcription in the timing mechanism of a circadian clock. *Am J Physiol* **271**, 1646-1651 (1996)
112. Kim, Y.O., Chung H.J., Chung, S.T., Kim, J.H., Park, J.H., Kil, K.S., Cho, D.H.: Phototoxicity of melatonin. *Arch Pharm Res* **22**, 143-150 (1999)
113. Klein, K.E., Brüner, H., Holtmann, H., Rehme, H., Stolze, J., Steinhoff, W.D., Wegmann, H.M.: Circadian rhythm of pilots` efficiency and effects of multiple time zone travel. *Aerospace Med* **41**, 126-132 (1970)
114. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: The resynchronisation of human circadian rhythms after transmeridian flights as a result of flight direction and mode of activity. In: Scheving, L.E., Halberg, F., Pauls, J.E. (eds): *Chronobiology*. Tokyo, Igaku Shoin Ltd. (1974)
115. Klein, K.E., Wegmann, H.M., Athanassenas, G., Hohlweck, H., Kulinski, P.: Air operations and circadian performance rhythms. *Aviat Space Environ Med* **47**, 221-230 (1976)
116. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: Das Verhalten des menschlichen Organismus beim Langstreckenflug über mehrere Zeitzonen. *Der Kassenarzt* **17**, 4280-4290 (1977)
117. Klein, K.E., Herrmann, H., Kuklinski, P., Wegmann, H.M.: Circadian performance rhythms: Experimental studies in air operations. In: R.R. Mackie (ed.): *Vigilance: Theory, Operational Performance and Physiological Correlates*. New York and London, Plenum Press (1977)
118. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: Circadian rhythms in air operations. In: AGARD Lecture Series No 105; *Sleep, wakefulness and circadian rhythm*. Neuilly-Sur-Seine, NATO-AGARD, p.p.10/1-10/25 (1979)

119. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: The effect of transmeridian and transequatorial air travel on psychological well-being and performance. In: Scheving, L.E., Halberg, F. (eds.): *Chronobiology: Principles and applications to shifts in schedules*. Alphen aan den Rijn, The Netherlands, Sijthoff and Noordhoff (1980)
120. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: Significance of circadian rhythms in aerospace operations. AGARDograph No. 247. Neuilly-Sur-Seine, NATO-AGARD (1980)
121. Klein, K.E., Wegmann, H.M.: Die zirkadiane Rhythmik als Determinante von Körper- und Leistungsfunktionen des Menschen. Präsentation: 5. Kolloquium Schiffstechnik/Meerestechnik, Duisburg, 15.-16. Juni (1984)
122. Kornhauser, J.M., Nelson, D.E., Mayo, K.E., Takahashi, J.S.: Photic and circadian regulation of c-fos gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuron* **5**, 127-134 (1990)
123. Kripke, D.F., Wyboma, B.G.: Lithium slows rat circadian activity rhythms. *Life Sci* **27**, 1319-1321 (1980)
124. Lavernhe, J.: Wirkungen der Zeitverschiebung in der Luftfahrt auf das Flugpersonal. *Münch Med Wschr* **39**, 1746-1752 (1970)
125. Leathwood, P.: Circadian rhythms of plasma amino acids, brain neurotransmitters and behaviour. In: Arendt, J., Minors, D.S., Waterhouse, J.M. (eds): *Biological rhythms in clinical practice*. London, Butterworth (1989)
126. Lerner, A.B.: Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* **80**, 2587-2594 (1958)
127. Lewy, A.J.: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* **210**, 1267-1269 (1980)
128. Lewy, A.J., Kern, H.A., Rosenthal, N.E., Wehr, T.A.: Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal cycle. *Am J Psychiatry* **139**, 1496-1498 (1982)
129. Lewy, A.J., Sack, R.L., Fredrickson, R.J., Reaves, M., Denney, D.D., Zielske, D.R.: The use of bright light in the treatment of chronobiologic sleep and mood disorders: The phase response curve. *Psychopharmacol Bull* **19**, 523-525 (1983)
130. Lewy, A.J., Sack, R.L.: Light therapy and psychiatry. *Proc Soc Exp Biol Med* **183**, 11-18 (1986)
131. Lewy, A.J., Sack, R.L., Miller, L.S., Hoban, T.M.: Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* **235**, 352-355 (1987)
132. Lewy, A.J., Sack, R.L., Lathan, J.M.: Melatonin and the acute suppressant effect of light may help regulate circadian rhythms in humans. In: Arendt, J., Pevet, P. (eds.): *Advances in pineal research*. London, John Libbey & Co Ltd. (1991)

133. Lewy, A.J., Sack, R.L.: Exogenous melatonin's phase-shifting effects on the endogenous melatonin profile in sighted humans: A brief review and critique of the literature. *J Biol Rhythms* **12**, 588-594 (1997)
134. Lino, A., Silvy, S., Condorelli, L. Rusconi, A.L.: Melatonin and jet lag: treatment schedule. *Biol Psychiatry* **34**, 885-887 (1993)
135. Lobban, M.C.: Dissociation in human rhythmic functions. In: J. Aschoff (ed.): *Circadian Clocks*. Amsterdam, North Holland Publ.Co. (1965)
136. Luftfahrtbundesamt: Zweite Durchführungsverordnung zur Betriebsordnung für Luftfahrtgerät (Flug-, Flugdienst- und Ruhezeiten von Besatzungsmitgliedern in Luftfahrtunternehmen und außerhalb von Luftfahrtunternehmen bei berufsmäßiger Betätigung sowie Dienst- und Ruhezeiten von Flugdienstberatern)(2.DVO LuftBO) vom 10.6.1994, BGBl I S. 1170-1181 (1994)
137. Lund, R.: Personality factors and desynchronization of circadian rhythms. *Psychosomatic Med* **36**, 224-228 (1974)
138. Martel, P.J., Sharp, G.W., Sloarch, S.A., Vipond, H.J.: A study of the roles of adrenocortical steroids and glomerular filtration rate in the mechanism of diurnal rhythm of water and electrolyte excretion. *J Endocr* **24**, 159-169 (1962)
139. Mead, S., Ebling, F.J.P., Maywood, E.S., Humby, T., Herbert, J., Hastings, M.H.: A nonphotic stimulus causes instantaneous phase advances of the light-entrainable circadian oscillator of the syrian hamster but does not induce the expression of c-fos in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* **12**, 2516-2522 (1992)
140. Meijer, J.H., van der Zee, E.A., Dietz, M.: The effects of intraventricular carbochol injections on the free running activity rhythm of the hamster. *J Biol Rhythms* **4**, 1-16 (1988)
141. Mills, J.N.: Air travel and circadian rhythm. *J R Coll Physicians Lond* **7**, 122-131 (1973)
142. Minors, D.S., Waterhouse, J.M., Wirz-Justice, A.: Establishing a human phase-response curve: Some problems. Abstracts of the Ninth International Symposium on Night- and Shiftwork. Verona, 78 (1989)
143. Minors, D.S., Waterhouse, J.M.: Circadian rhythm in general. *Occupational medicine: State of the art reviews* **5**, 165-182 (1990)
144. Mishima, K., Satoh, K., Shimizu, T., Hishikawa, Y.: Hypnotic and hypothermic action of daytime-administered melatonin. *Psychopharmacology (Berl)* **133**, 168-171 (1997)
145. Moline, M.L., Zendell, S.M., Pollak, C.P., Wagner, D.R.: Acute effects of caffeine on phase of core temperature in simulated jet-lag. 4th Meeting of the Society for Research on Biological Rhythms. Amelia Island Plantation and Conference Center, Jacksonville, Fl, May 4-8 (1994)

146. Monk, T.H., Moline, M.C., Graeber, R.C.: Inducing jet lag in the laboratory patterns of adjustment to an acute shift in routine. *Aviat Space Environ Med* **59**, 703-710 (1988)
147. Moore, R.Y., Eichler, V.B.: Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* **42**, 201-206 (1972)
148. Moore, R.Y.: Organisation and function of a central nervous system circadian oscillator and suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc* **42**, 2783-2789 (1983)
149. Moore-Ede, M.C. Sulzmann, F.M. Fuller, C.A.: The clock that times us. *Physiology of the circadian timing System*. Cambridge MA and London, Harvard University Press (1982)
150. Moore-Ede, M.C.: The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. *Fed Proc* **42**, 2802-2808 (1983)
151. Moore-Ede, M.C.: Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol* **250**, 737-752 (1986)
152. Moriri, L.P., Fitzgerald, K.M., Zucker T.: Estradiol shortens the period of hamster circadian rhythms. *Science* **196**, 305-306 (1977)
153. Mrosovsky, N., Salmon, P.A.: A behavioral method for accelerating re-entrainment of rhythm to new light-dark-cycles. *Nature* **330**, 372-373 (1987)
154. Mrosovsky, N. Salmon, P.A.: Triazolam and phase-shifting acceleration re-evaluated. *Chronobiol Int* **7**, 35-42 (1990)
155. Newhouse, P.A.: The effects of D-amphetamine on arousal, cognition and mood after prolonged sleep deprivation. *Neuropsychopharmacology* **92**, 153-164 (1989)
156. Nickelsen, T., Samel, A., Maas, H., Vejvoda, M., Wegmann, H., Schöffling, K.: Circadian patterns of salivary melatonin and urinary 6-sulfatoxy-melatonin before and after a 9 hour time-shift. In: R.Schwarz (ed.): *Kynurenine and Serotonin Pathways*. New York, Plenum Press (1991)
157. Nickelsen, T.: Biologische Rhythmen und Zeitzoneinflüge. In: Landgraf H., Rose, D.-M., Aust, P.E. (eds): *Flugreisemedizin*. Berlin, Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag (1996)
158. Nicholson, A.N., Stone, B.M.: Hypnotics and shift work. In: Johnson, L.L., Tepas, D.I., Colquhoun, W.P., Colligan, M.J. (eds.): *Biological rhythms, sleep and shift work*. New York, Spectrum (1981)
159. Nicholson, A.N., Roth, T., Stone, B.M.: Hypnotics and air crew. *Aviat Space Environ Med* **56**, 299 (1985)
160. Nicholson, A.N., Pascoe, P.A., Spencer, M.B., Stone, B.M., Roehrs, T., Roth, T.: Sleep after transmeridian flights. *Lancet* **2**, 1205-1208 (1986)

161. Nicholson, A.N., Pascoe, P.A., Spencer, M.B., Stone, B.M., Green, R.L.: Nocturnal sleep and daytime alertness of aircrew after transmeridian flights. *Aviat Space Environ Med* **57**, 43-52 (1986)
162. Nicholson, A.N.: Hypnotics and occupational medicine. *J Occup Med* **32**, 335-341 (1990)
163. Nicholson, A.N., Pascoe, P.A., Spencer, M.B., Turner, C., Roehrs, T., Roth, T.: Effect of a rapidly eliminated hypnotic on sleep after transmeridian flights. Proc of th 10<sup>th</sup> Congress of the European Sleep Research Society, Strasbourg, France, May 20-25 (1990)
164. Östberg, O.: Circadian rhythm of food intake and oral temperature in „morning“- and „evening“-groups of individuals. *Ergonomics* **16**, 203-209 (1973)
165. Okawa, M., Mishima, K., Nanami, T., Skimizu, T., Jijma, S., Hiskikawa, Y., Takahashi, K.: Vitamin B12 treatment for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep* **13**, 15-23 (1990)
166. Palm, L., Blennow, G., Wetterberg, L.: Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* **29**, 336-339 (1991)
167. Patkai, P.: Interindividual differences in diurnal variations in alertness, performance and adrenalin secretion. *Acta Physiol Scand* **81**, 35-46 (1971)
168. Penetar, D.M., Blenky, G., Garrigan, J.J., Redmond, D.P.: Triazolam impairs learning and fails to improve sleep in long-range aerial deployment. *Aviat Space Environ Med* **60**, 594-598 (1989)
169. Petrie, K., Conaglen, J.V., Thompson, L., Chamberlain, K.: Effect of melatonin on jet lag after long-haul flights. *BMJ* **298**,705-708 (1989)
170. Pool, R.: Illuminating jet lag. *Science* **224**, 1256-1257 (1989)
171. Post, W.J., Gatty, H.: Around the world in eighty days. London, John Hamilton (1931)
172. Ralph, M.R., Menaker, M.: Effects of diazepam on circadian phase advances and delays. *Brain Res* **372**, 405-408 (1986)
173. Rambert, F.A., Pessonnier, J., Duteil, J.: Modafinil-, amphetamine- and methylphenidate induced hyperactivities in mice involve different mechanisms. *Eur J Pharmacol* **183**, 455- 456 (1990)
174. Rechtschaffen, A., Kales, A.A.: A manual of stanardized terminolgy, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institut of Neurological Diseases and Blindness, Bethesda MD (1968)
175. Redfern, P.H.: Jet lag strategies for prevention and care. *Human Psychopharmacology* **4**, 159-168 (1989)
176. Redfern, P.H. Waterhouse, J.M., Minors, D.S.: Circadian rhythms principles and measurement. *Pharmacol Ther* **49**, 311-328 (1991)
177. Redfern, P.H.: Can pharmacological agents be used effectively in the alleviation of jet-lag? *Drugs* **43**, 146-153 (1992)

178. Redfern, P.H., Minors, D., and Waterhouse, J.: Circadian rhythms, jet lag, and chronobiotics: an overview. *Chronobiol Int* **11**, 253-265 (1994)
179. Redmann, J., Armstrong, S.: Free-running activity rhythms in the rat: Entrainment by melatonin. *Science* **219**, 1089-1091 (1983)
180. Reinberg, A.: Evaluation of circadian dyschronism during transmeridian flights. In: *Life Sciences and Space Research VIII*. Amsterdam, North Holland Publ. Co. (1970)
181. Reinberg, A., Chaumont, A.J., Laporte, A.: Circadian temporal structure of 20 shiftworkers (8-hour shift, weekly rotation). An autometric field-study. In: Colquhoun, W.P., Folkard, S., Knauth, P., Rutenfranz, J. (eds.): *Experimental studies in shiftwork*. Forschungsbericht des Landes NRW Nr. 2513, Opladen, Westdeutscher Verlag (1975)
182. Reinberg, A., Smolensky, M.: Circadian changes of drug dispositions in man. *Clin Pharmacokinet* **7**, 401-420 (1982)
183. Reinberg, A., Touitou, Y., Levi, F., Nicolai, A.: Circadian and seasonal changes in ACTH induced effects of healthy young men. *Eur J Clin Pharmacol* **25**, 657-665 (1983)
184. Reinberg, A., Smolensky, M.: New aspects in chronopharmacology. *Ann Rev Chronopharmacol* **2**, 1-26 (1986)
185. Reinberg, A., Smolensky, M., Labreque, G.: The hunting of a wonder pill for resetting all biological clocks. *Ann Rev Chronopharmacol* **4**, 171-208 (1988)
186. Reiter, R.J.: Intrinsic rhythms of the pineal gland and associated hormone cycles in body fluids. *Ann Rev Chronopharmacol* **4**, 77-105 (1988)
187. Reppert, S.M.: Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G-protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* **12**, 528-531 (1997)
188. Robertson, H.A.: Immediate-early genes, neuronal plasticity and memory. *Biochem Cell Biol* **70**, 729-737 (1992)
189. Rusak B., Robertson, H.A., Wisden, W., Hunt, S.P.: Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science* **248**, 1237-1240 (1990)
190. Russel, J., Reiter, R.J.: Melatonin: That ubiquitously acting pineal hormone. *News in Physiological Sciences (NIPS)* **6**, 223-227 (1991)
191. Samel, A.: Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity. *Abstract: Aviat Space Environ Med* **60**, 485 (1989)
192. Samel, A., Wegmann, H.-M.: Circadian rhythm, sleep and fatigue in aircrews operating on long-haul routes. In: Jensen, R.S. (ed.): *Aviation Psychology*. Aldershot, Brookfield USA, Hong Kong, Singapore, Sydney, Gower Technical (1989)

193. Samel, A., Gander, P.: Light as a chronobiologic countermeasure for long duration space mission. NASA-Technical Memorandum 103874, NASA-Ames Research Center, Moffett Field, CA, December (1991)
194. Samel, A., Wegmann, H.M., Vejvoda, M., Maaß, H., Gundel, A., Schütz, M.: Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity before and after a simulated 9 hr time shift. *J of Biol Rhythms* **6**, 235-248 (1991)
195. Samel, A., Wegmann, H.M., Vejvoda, M.: Circadian adaptation after simulated time shifts - the effect of melatonin. Abstract: *J Sleep Res* **1**, 205 (1992)
196. Samel, A.: Belastung und Beanspruchung im 2-Mann-Cockpit auf extrem langen Strecken. *DLR-Nachrichten*, Heft 73, November (1993)
197. Samel, A., Gundel, A., Vejvoda, M., Wegmann, H.M.: Bright light exposure in the morning and in the afternoon after a 6-h-advance shift. Presentation: 9<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Chronobiology, Bath/UK, September 16-19 (1993)
198. Samel, A., Wegmann, H.M.: Bright light: a countermeasure for jet lag? *Chronobiol Int* **14**, 173-178 (1997)
199. Sasaki, T.: Effect of rapid transportation around the earth on diurnal variation in body temperature. *Proc Soc Exp Biol Med* **115**, 1129-1131 (1964)
200. Schmülling, R.-M.: Flugreisen trotz Diabetes? Der Einfluß einer westlichen und östlichen Zeitverschiebung auf den Rhythmus zirkadianer Hormone und die Stoffwechseleinstellung von Typ-I-Diabetikern. In: Landgraf, H., Rose, D.-M., Aust, P.E. (eds.): *Flugreisemedizin*. Berlin-Wien, Blackwell Wissenschaft-Verlag (1996)
201. Schütz, M.: Beeinflussung der Resynchronisation nach Zeitverschiebung durch Melatonineinnahme. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin, RWTH Aachen (1992)
202. Seidel, W.F., Roth, T., Roehrs, T., Zorick, F., Dement, W.C.: Treatment of a 12-hour shift of sleep schedule with Benzodiazepines. *Science* **224**, 1262-1274 (1984)
203. Sheng, M. Greenberg, M.E.: The regulation and function of c-fos and other immediate-early genes in the nervous system. *Neuron* **4**, 477-485 (1990)
204. Short, R.V., Armstrong, S.: Method of minimizing disturbances in circadian rhythm of bodily performance and function. U.S. Patent No 4.665.086, May 12 (1987)
205. Simpson, H.W., Bohlen, J.G.: Effect of a 21-hours day on the human circadian excretory rhythms of 17-hydroxycorticosteroides and electrolytes. *Aerospace Med* **38**, 1205-1213 (1967)
206. Simpson, H.W.: Chronobiotics: selected agents of potential way in jet lag and other dyschronisms. In: Scheving, L.C. Halberg F. (eds.): *Chronobiology: Principles and applications to shifts in schedules*. Alphen aan den Rijn, The Netherlands, Sijthoff and Noordhoff (1980)

- 
207. Smolensky, M.H., D'Alonzo, G.E.: Biologic rhythms and medicine. *Am J Med* **85**, 34-46 (1988)
  208. Smolensky, M.H., Reinberg, A.: Clinical chronobiology: Relevance and applications to the practice of occupational medicine. *Occupational medicine: State of the Art Reviews* **5**, 239-272 (1990)
  209. Spiegel, R.: Effects of amphetamines on performance and on polygraphic sleep parameters in man. *Adv Biosci* **21**, 189-201 (1979)
  210. Sprinivasan, V.: The pineal gland: its physiological and pharmacological role. *Indian J Physiol Pharmacol* **33**, 263-72 (1989)
  211. Srinivasan, V.: Melatonin, biological rhythm disorders and phototherapie. *Indian J Physiol Pharmacol* **41**, 309-328 (1997)
  212. Steininger, K., Wodick, R.E.: Einfluß eines Schlaftherapeutikums (Brotizolam) auf die körperliche Leistungsfähigkeit und das Reaktions-vermögen von Leistungssportlern. *Dtsch Ztschr Sportmed* **38**, 208-211 (1987)
  213. Stephan, F.K., Zucker, J. : Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* **69**, 1683-1686 (1972)
  214. Stone, B.M., Turner, C.: Promoting sleep in shiftworkers and intercontinental travelers. *Chronobiol Int* **14**, 133-143 (1997).
  215. Strughold, H.: Physiological day-night cycle after global flights. *J Aviat Med* **23**, 464-73 (1952)
  216. Strughold, H.: The physiological clock in aeronautics and astronautics. *Annals of the New York Academy of Science* **134**, 413-422 (1965)
  217. Suhner, A., Steffen, R.: Melatonin—klinische Perspektiven in Prävention und Therapie. *Ther Umsch* **54**, 477-480 (1997)
  218. Suhner, A., Schlagenhaut, P., Johnson, R., Tschopp, A., Steffen, R.: Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int* **15**, 655-666 (1998)
  219. Suter, R.B., Rawson, R.S.: Circadian activity rhythm of the deer mouse, *peromyscus*. Effect of deuterium oxide. *Science* **160**, 1011-1014 (1968)
  220. Sutin, E.L., Kilduff, T.S.: Circadian and light-induced expression of immediate-early gene mRNAs in the rat suprachiasmatic nucleus. *Molec Brain Res* **15**, 281-290 (1992)
  221. Takahashi, J.S. Menaker, M.: Interaction of estradiol and progesterone: effects on circadian lokomotor rhythm of female golden hamster. *Am J Physiol* **231**, 497-504 (1980)
  222. Tamarkin, L., Baird, C.J., Almeida, O.F.: Melatonin. A coordinating signal for mammalian reproduction. *Science* **227**, 714-720 (1985)

223. Thomeczek, H., Thomeczek, C., Wegmann, H.M.: Übersicht und Empfehlung der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten des „Jet-Lag“-Syndroms, ADAC World Congress Aeromedical Service 1996, München 11.-14.Juni (1996)
224. Travnickova, Z., Sumova, A., Peters, R., Schwarz, W.J., Illnerova, H.: Photo-period-dependent correlation between light-induced SCN c-fos expression and resetting of circadian phase. *Am J Physiol* **271**, 825-831 (1996)
225. Turek, F.W.: Neurobiology of circadian rhythms in mammals. *Bioscience* **33**, 439-444 (1983)
226. Turek, F.W., Losee-Olson, S.: A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock. *Nature* **321**, 167-168 (1986)
227. Turek, F.W., Losee-Olson, S.: Dose response curve for the phase shifting of triazolam on the mammalian circadian clock. *Life Sci* **40**, 1033-1038 (1987)
228. Turek, F.W.: Manipulation of a central circadian clock regulating behavioral and endocrine rhythms with a short-acting benzodiazepine used in the treatment of insomnia. *Psychoneuroendocrinology* **13**, 217-32 (1988)
229. Turek, F.W., Losee-Olson, S.: The circadian rhythm of LH release can be shifted by injections of a benzodiazepine in female golden hamsters. *Endocrinology* **122**, 756-758 (1988)
230. Turek, F.W., van Reeth, O.: Use of benzodiazepines to manipulate the circadian clock regulating behavioral and endocrine rhythms. *Hormon Res* **31**, 59-65 (1989)
231. Turek, F.W.: Effects of stimulated physical activity on the circadian pacemaker of vertebrates. *J Biol Rhythms* **4**, 135-147 (1989)
232. Usui, A., Ishizuka, Y., Kamei, Y., Watanabe, T., Fukuzawa, H., Tetsuhiko, K.: Does triazolam change the human circadian rhythms? *Jpn J Psychiatry Neurol* **45**, 152-153 (1991)
233. Van Cauter, E.A., Van Onderbergen, T., Bosson, D., Copinschi, G.: Triazolam accelerates the adaptation of the circadian rhythm of cortisol to an 8-hour delay of the sleep-wake cycle in man. *Neuroscience Society* **13**, 1045-1046 (1987)
234. Van Reeth, O., Turek, F.W.: Phase shifting effect of triazolam in blind and pinealectomized hamsters. *Neurosci Lett* **80**, 185-190 (1987)
235. Van Reeth, O., Vanderhaegen, J.J., Turek, F.W.: A benzodiazepine antagonist, R 015-1788, can block the phase shifting effects of triazolam on the mammalian clock. *Brain Res* **44**, 333-339 (1988)
236. Van Reeth, O., Turek, F.W.: Stimulated activity mediates phase shifts in the hamster circadian clock induced by dark pulses or benzodiazepines. *Nature* **339**, 49-51 (1989)

- 
237. Waldhauser, F.: A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering GH, LH, FSH, TSH, Testosterone or Cortisol. *Neuroendocrinol* **46**, 125-130 (1987)
238. Weaver, D.R., Rivkess, S.A., Reppert, S.M.: Autoradiographic localisation of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci* **9**, 2581-2590 (1989)
239. Wee, F.B., Turek, F.W.: Midazolam, a short acting benzodiazepine, resets the circadian clock of the hamster. *Pharmacol Biochem Behav* **32**, 901-906 (1989)
240. Wegmann, H.M., Esser, P.: Sleep after time zone flights. Sixth European Congress of Sleep Research, Zürich, March 23-26 (1982)
241. Wegmann, H.M., Klein, K.E., Conrad, B., Esser, P.: A model for prediction of resynchronisation after time-zone flights. *Aviat Space Environ Med* **54**, 524-527 (1983)
242. Wegmann, H.M., Klein, K.E.: Jet-lag and aircrew scheduling. In: Folkard, S., Monk, T.H. (eds.) *Hours of Work*. Chichester/England: Wiley 6 Sons Ltd. (1985)
243. Wegmann, H.M.: Schrittweise Desynchronisation als Mittel gegen Jet-lag. Präsentation: 27. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGLRM, München, 28. April (1989)
244. Wegmann, H.M.: Neue Ergebnisse in der Behandlung des „Jet-Lag“ Syndroms. Präsentation: 25. Kongreß für aktuelle Medizin der Ärztekammer Nord-Württemberg, Stuttgart, 16. Februar (1990)
245. Wegmann, H.M.: Air travel and jet lag. In: Lobel, H.O., Steffen, R., Kozarsky, P.E. (eds.) *Travel Medicine*. Atlanta, GA: International Society of Travel Medicine (1992).
246. Wehr, T.A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F.K.: Tricyclic antidepressant drugs shorten the period of hamster circadian rhythms. *Chronobiol* **6**, 169-170 (1979)
247. Weiner, N.: *Norepinephrine, epinephrine and sympathicomimetic amines*. New York, Macmillan (1985)
248. Wetterburg, L.: Light and biological rhythms. *J Intern Med* **235**, 5-19 (1994)
249. Wever, R.A.: Bedeutung der circadianen Periodik für das Alter. *Naturw Rdsch* **27**, 475-478 (1974)
250. Wever, R.A.: *The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation*. Berlin-Heidelberg-New-York, Springer (1979)
251. Wever, R.A.: Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms. *Ann NY Acad Sci* **453**, 282-304 (1985)
252. Williams, L.M., Morgan, P.J., Hasting, M.K., Lawson W., Davidson, G.: Melatonin receptor in the syrian hamster brain and pituitary: localisation and characterization using (125I) iodo melatonin. *J Neuroendocrinol* **1**, 1-4 (1989)
253. Winfree, A.T.: Hamsters without jet-lag. *Nature* **330**, 311-312 (1987)
-

254. Winget, C.W., DeRoshia, C.W., Markley, C.L., Holley, D.C.: A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* **55**, 1085-1096 (1984)
255. Wirz-Justice, A.: The effects of lithium on the circadian system. In: Lux, H.D., Aldenhoff, J.B., Emrich, H.M., (eds.): *Basic mechanisms in the action of lithium*. *Experta Medica*. Amsterdam (1982)
256. Wirz-Justice, A., Campell, J.C.: Antidepressant drugs can slow or dissociate circadian rhythm. *Experientia* **38**, 1301-1309 (1982)
257. Wollnik, F., Brysch, W., Uhlmann, E., Gillardon, F., Bravo, R., Zimmermann, M., Schlingensiepen, K.H., Herdegen, T.: Block of c-Fos and JunB expression by antisense oligonucleotides inhibits light-induced phase shifts of the mammalian circadian clock. *Eur J Neurosci* **7**, 388-393 (1995)
258. Woodruff, M.: More to avoid jet lag. *Nature* **217**, 53-61 (1988)
259. Wright, J.E., Vogel, J.A., Samprom, J.B., Krapik, J.J., Patton, J.F., Daniels, W.L.: Effects of travel across time zones (jet-lag) on exercise capacity and performance. *Aviat Space Environ Med* **54**, 132-137 (1983)
260. Wright, J.E., Aldhous, M., Franey, C.: The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* **24**(14) 375-382 (1989)
261. Wurtmann, R.J.: The Pineal gland: Basic implications and clinical correlations. *Endocrine Rev* **5**, 282-308 (1984)
262. Wurtman, R.J.: Kohlenhydrate und Depression. *Spektrum der Wissenschaft*, 86-93 (1989)
263. Zatz, M., Brunstein, M.J.: Intraventricular carbochol mimics the effect of light on the circadian rhythm in the rat pineal gland. *Science* **203**, 358-360 (1979)
264. Zulley, J.: Lichttherapie bei Schlafstörungen. In: Zulley, J., Wirz-Justice, A. (eds.): *Biologische Rhythmen und Schlaf*. Roderer Regensburg (1997)

## Lebenslauf

**Helga Maria Thomeczek, geb. Johanning-Meiners**

**geb. am 19.4.1963 in Köln**

verheiratet mit Dr. med. Christian Thomeczek,  
zwei Söhne, Sebastian, \* 18.9.1991 und Julian,\* 3.12.1996

### **Schulbildung**

1969 -1973	Katholische Grundschule Nibelungenstr., Köln
1973 -1982	Ursulinenschule, Mädchengymnasium, Köln
1982	Abitur

### **Hochschulbildung**

Oktober 1982 - Juli 1983	Studium der Chemie an der Albertus Magnus Universität Köln, Grundlagen der organischen und anorganischen Chemie
Ab Oktober 1983	Studium der Humanmedizin an der Albertus Magnus Universität Köln
August 85	Ärztliche Vorprüfung
März 1987	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1989	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1989 – März 1990	Praktisches Jahr an den Universitätskliniken Köln Pädiatrie: Prof. Dr. med. E. Gladtko Innere Medizin: Prof. Dr. med. V. Diehl Prof. Dr. med. W. Kaufmann Chirurgie: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Pichlmaier
Juni 1990	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, vorläufige Berufserlaubnis als Ärztin im Praktikum

### **Berufstätigkeit**

Aug.1990 - Sept. 1991	ÄiP in der Chirurgischen Abteilung des St. Martinus Hospital, Olpe
März 1993 - Sept. 1993	ÄiP in der Allgemeinmedizinischen Praxis Drs Berger, Köln-Sürth
September 1993	Approbation als Ärztin durch RP Köln
Dezember 1993	Fachkundenachweis Rettungsdienst
Jan. 1994 - April 1995	Praxisassistentin in der Allgemeinmedizinischen Praxis Drs Berger
Mai 1995 - Okt. 1995	Praxisassistentin in der Internistischen Praxis Dr. Blank, Köln
Dezember 1995	Anerkennung als Praktische Ärztin gemäß EG-Richtlinie "Allgemeinmedizin"

### **Veröffentlichungen**

Fehske, W., Saborowski, F., Hummerich, W., Kjos, H., Johanning-Meiners, H.: Beat-to-beat monitoring of cardiac output parameters during orthostatic measurements at the tilting-desk. 2. Internationaler Kongress Cardiac Doppler, Kyoto, Nov.1986

Thomeczek, H., Thomeczek, C., Wegmann, H.M.: Übersicht und Empfehlung der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten des „Jet-Lag“-Syndroms, ADAC World Congress Aeromedical Service 1996, München 11.-14.Juni (1996)

Rösrath, 6.Februar 2001