Circadiane Rhythmen in der Onkologie: Chronomedizin am Beispiel des Gebärmutterhalskrebses

Alfred Wiater
Schlafmediziner und Somnologe (DGSM), Köln

Zellteilung, DNA-Reparatur, Hormonhaushalt – all das folgt einem circadianen Rhythmus. Gerät er aus dem Takt, kann dies Krebserkrankungen begünstigen. Ein Blick auf die wissenschaftlichen Grundlagen und Perspektiven der personalisierten Chronotherapie am Beispiel des Gebärmutterhalskrebses.

Ein inneres Uhrensystem steuert unseren circadianen Rhythmus und ist von entscheidender Bedeutung für unser allgemeines Wohlbefinden. Der circadiane Rhythmus liegt nicht nur unserem Schlaf-Wach-Rhythmus und unserem Wachheitsgefühl zugrunde, er reguliert auch andere wichtige Körperfunktionen wie die Körpertemperatur, die Hormonproduktion, den Stoffwechsel, die Zellreparatur und -regeneration sowie die Funktionen des Immunsystems. Mit der Bedeutung des circadianen Systems für Gesundheit und Krankheit beschäftigt sich die Chronomedizin.

Seit November 2025 bietet eine gesetzliche Krankenkasse Versicherten mit der Diagnose Gebärmutterhalskrebs einen Speicheltest zur präzisen Bestimmung des individuellen inneren Rhythmus an. Eine an den persönlichen circadianen Rhythmus, der auch als Chronotypus bezeichnet wird, angepasste Gestaltung von Schlaf-, Bewegungs-, Tageslicht- und Essenszeiten soll Patientinnen dabei unterstützen, ihren Alltag während der Krebstherapie besser zu bewältigen und ihr Wohlbefinden zu stärken. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse den Zusammenhang zwischen biologischen Rhythmen und Zervixkarzinom erklären.

1. Die circadiane Gesundheit

Der Zusammenhang zwischen der inneren Uhr und Erkrankungen im Allgemeinen basiert auf einer Störung der circadianen Gesundheit (1). Circadiane Gesundheit bezeichnet die optimale Funktion, Rhythmik und Ausrichtung des circadianen Schlaf-Wach-Rhythmus in Synchronie mit dem Hell-Dunkel-Zyklus, den Ernährungszeiten, der körperlichen Belastung und den psychosozialen Einflüssen zur Aufrechterhaltung der physiologischen und verhaltensbezogenen Homöostase.

Rhythmische Muster, wie auch der circadiane Rhythmus, bestehen aus Oszillationen. Sie finden sich in Regelvorgängen mit Rückkopplungen, d.h. die Änderung eines Parameters wirkt auf ihn selbst zurück. Die Rückkopplung der meisten Vorgänge in biologischen Systemen – beispielsweise beim Tag-Nacht-Rhythmus der Uhrengene (s. Kasten „Uhrengene und negative Rückkopplung“ (2)) – ist negativ: Steigt eine Größe an, führt dies zu ihrer eigenen Begrenzung; fällt sie, so lässt die Rückkopplung sie wieder ansteigen (3). Dies führt dazu, dass die Oszillationen um einen mittleren Wert schwanken und somit eine homöostatische Regulation der zugrundeliegenden Funktion erreicht wird (3). Dieses homöostatische Prinzip läuft dabei in sogenannten Grenzzyklen ab, also stabilen Rhythmen, zu denen das System immer wieder innerhalb adaptiver Grenzbereiche (oberer und unterer adaptiver Bereich) zurückkehren kann, auch bei unterschiedlichen Ausgangsbedingungen oder trotz externer Störungen (Abb. 1) (3). Werden diese Grenzbereiche über- oder unterschritten, entstehen Funktionsstörungen, die sich negativ auf die circadiane Gesundheit auswirken können (3).

2. Das circadiane System

Die Komponenten, die das circadiane System ausmachen, sind einerseits die Hauptuhr („Master Clock“), die in den im Hypothalamus gelegenen Nuclei suprachiasmatici (SCN) verortet wird, und andererseits die peripheren Uhren in den Geweben und Organen (4). Dabei synchronisiert die Master Clock alle Aktivitäten

BILD(ER): WINDNIGHT – SHUTTERSTOCK

Kurz gefasst

Schlüsselwörter: Circadianer Rhythmus, Chronomedizin, Onkologie, Zervixkarzinom, Individualmedizin

Diese Fortbildung erklärt die Rolle des circadianen Rhythmus in der Onkologie. Sie erläutert die Grundlagen der Chronomedizin am Beispiel des Zervixkarzinoms und zeigt auf, inwiefern eine an die innere Uhr angepasste Therapie die Wirksamkeit steigern und Nebenwirkungen reduzieren kann.

Diese Fortbildung und den Fragebogen zur kostenlosen Teilnahme finden Sie hier: **www.ni-a.de/cme**

Der WPV. Verlag fühlt sich der Regeltreue verbunden. Dementsprechend stellen die datenschutzrechtlichen Bestimmungen, die Empfehlungen und Richtlinien der Bundesärztekammer sowie die Kodizes zur Transparenz und der Offenlegung von Interessenkonflikten den verbindlichen Standard bei der Organisation, der Durchführung und der Veröffentlichung von Fortbildungsmaßnahmen dar.

Die Teilnahme ist vom 16.09.2026 bis zum 15.09.2027 möglich.

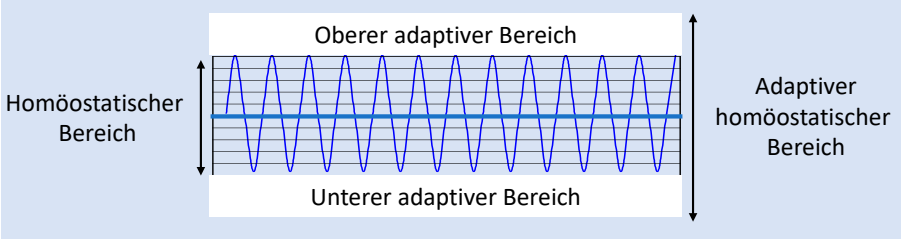

Abb. 1: Biologische Rhythmen in Form von Oszillationen schwanken um einen mittleren Wert, so dass eine homöostatische Regulation der betroffenen Funktion erreicht wird.

untereinander sowie mit den sogenannten „äußeren Zeitgebern", wie Licht, körperliche Aktivität, Ernährungszeiten, soziale und psychische Faktoren (Abb. 2) (4).

Die zelluläre circadiane Uhr besteht aus einem interagierenden Netzwerk von Genen, deren Aktivität im Tagesverlauf oszilliert. Dieser Oszillator reagiert auch auf externe Reize, sodass die Gene Informationen über die äußere Zeit bereitgestellt bekommen und so mit den äußeren Umweltrhythmen synchron oszillieren können (4). Dadurch kann sie viele zelluläre Prozesse koordinieren und einige dieser Prozesse bestimmten Tageszeiten zuordnen (4). Es wird zunehmend deutlich, dass die Qualität dieser Zeitinformationen den Beginn, den Verlauf und den Ausgang einer Reihe chronischer Erkrankungen, wie auch onkologische Erkrankungen, beeinflusst (5).

Das Zusammenspiel zwischen dem circadianen Rhythmus und Krebs bezieht sich auf Regulation von Zellzyklus und Zellteilung, die Apoptose und DNA-Reparatur, den Anabolismus und Katabolismus, die Immunzellfunktionen und den Hormonhaushalt, was die Bedeutung eines gesunden circadianen Rhythmus für die Krebsprävention und -behandlung unterstreicht (5). Daraus ergeben sich grundlegende Voraussetzungen für die Durchführung einer chronobiologisch adaptierten Therapie und auf dieser Grundlage ist auch der eingangs genannte Speicheltest zu verstehen.

Die Förderung der circadianen Gesundheit im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen umfasst einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine an die natürlichen Lichtverhältnisse adaptierte künstliche Lichtexposition, an die individuellen biologischen Rhythmen angepasste Essenszeiten und Zeiten körperlicher Aktivitäten sowie die Anpassung sozialer und psychischer Belastungen an die individuellen adaptiven homöostatischen Bereiche (Abb. 1). Diese Zusammenhänge lassen sich an folgenden Beispielen verdeutlichen:

2.1 Immunsystem

Im regulären Schlaf-Wach-Rhythmus weist das Immunsystem eine biphasische Aktivität auf, die mit dem Gleichgewicht der von T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1) und Typ 2 (Th2) produzierten Zytokine zusammenhängt, wie Zhou et al. erläutern (6). So ist die Th1-Aktivität in den ersten Stunden des Nachtschlafs erhöht und geht mit einer moderaten Förderung von Interferon (IFN)-γ/IL-4-produzierenden Th-Zellen einher, während die Th2-Aktivität in den späten Schlafstunden oder vor dem Aufwachen dominiert (6). Bei einer Störung dieses Systems kommt es zu einem Zytokin-Ungleichgewicht, wobei eine entstehende Hochregulierung von proinflammatorischen Zytokinen ein Risikofaktor für onkologische Erkrankungen sein kann (6). Andererseits können erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, die von Tumoren oder tumorassoziierten Leukozyten freigesetzt werden, ihrerseits die Homöostase verschiedener Schlafprozesse beeinflussen, was auf eine komplexe Wechselwirkung zwischen Krebs und Schlaf-Wach-Rhythmus hindeutet (6). Daher empfehlen Zhou et al. dringend die Einhaltung eines regelmäßigen Schlafrhythmus im Alltag (6).

2.2 Körperliche Aktivität

Als äußerer Zeitgeber zur Regulierung der circadianen Uhr einiger wichtiger Körpersysteme, wie der Skelettmuskulatur und der Blutgefäße, gilt körperliche Betätigung schon seit Langem (6). Daher könnte auch die aktive Beeinflussung der inneren Uhr durch an den individuellen circadianen Rhythmus einer Person (Chronotypus) angepasste körperliche Aktivität eine Strategie zur Prävention und Bekämpfung verschiedener Erkrankungen sein, auch bei onkologischen Erkrankungen. So zeigen Zhou et al. mehrere Studien auf, die belegen, dass körperliches Training nicht nur Nebenwirkungen von Krebstherapien lindern, sondern auch deren Wirksamkeit steigern kann (6). Präklinische Studien deuten zudem darauf hin, dass Bewegung die intratumorale Durchblutung, systemische Entzündungen, den Spiegel von Sexualhormonen und die Funktion von Immunzellen während der Krebsbehandlung reguliert (6). Bewegung kann also nicht nur schlicht gesundheitsfördernd, sondern auch therapeutisch wirken.

3. Diagnostik

Die Bestimmung der individuellen biologischen Rhythmen kann durch Speichelproben erfolgen, aber auch durch eine Blutuntersuchung oder eine Haarwurzelanalyse (7). Diese Untersuchungsmethoden ermöglichen die Feststellung der Uhrzeiten, an denen das innere Uhrensystem des Untersuchten bestimmte Funktionen initiiert. Der Goldstandard zur Bestimmung der inneren Uhr, der Melatonin-Anstieg bei schwachem Licht (DLMO), ist für groß angelegte Studien unpraktisch, und blutbasierte molekulare Biomarker sind zwar vielversprechend, aber in ihrer Anwendbarkeit begrenzt (7). Die Haarwurzelanalyse hat den Vorteil, dass nur eine einzelne Untersuchung zu einer bestimmten Zeit erforderlich ist (7). Dieses Verfahren wurde mit über 4.000 Proben evaluiert; die Schätzungen der circadianen Phase zeigten eine Normalverteilung und korrelierten mit Alter, Geschlecht und insbesondere mit den Arbeitszeiten der Probandinnen und Probanden, wobei die Phase an Arbeitstagen früher einsetzte (7). Dies deutet darauf hin, dass gesellschaftliche Faktoren den inneren Rhythmus beeinflussen können.

4. Dysregulation der circadianen Uhr

Wie bereits beschrieben können eine Dysregulation der Gene der circadianen Uhr und des Zellzyklus Tumorwachstum verursachen (5), weshalb die Regulation des circadianen Rhythmus im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen von grundlegender Bedeutung ist. Störungen des circadianen Rhythmus können beispielsweise zu einer fehlerhaften zeitlichen Abstimmung zellulärer Prozesse führen. Bezogen auf Gebärmutterhalskrebs konnte eine Abkopplung vom normalen Zellzyklus durch Untersuchungen von HeLa-Zellkulturen nachgewiesen werden (8). Hier wurde eine Verdopplung des Zellzyklus der von Gebärmutterhalskrebszellen abstammenden HeLa-Zelllinie innerhalb von etwa 24–30 Stunden beobachtet, wohingegen der normale Zellzyklus von Säugetierzellen 24–36 Stunden dauert (8). Die Studienautoren

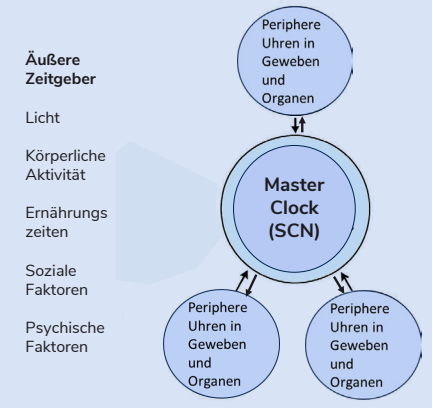

Abb. 2: Circadianes System und äußere Einflussfaktoren

schlussfolgerten, dass das Wachstum der Gebärmutterhalskrebszellen exponentiell verläuft (8).

Da circadiane Rhythmen sowohl den Zeitpunkt der Zellteilung als auch der DNA-Reparaturmechanismen regulieren, erhöhen Störungen in diesem Prozess die Wahrscheinlichkeit von DNA-Schäden und -Mutationen – einer der Schlüsselfaktoren bei der Krebsentstehung (5). Außerdem regeln circadiane Rhythmen die **Ausschüttung von Hormonen** wie Melatonin, Cortisol und Wachstumsfaktoren, die ebenfalls eine entscheidende Rolle für den Zellzyklus, also für Zellwachstum, Zellteilung und Apoptose, spielen (5).

Bezogen auf Melatonin ist zu berücksichtigen, dass es nicht nur schlafinduzierend und auf den circadianen Rhythmus wirkt, sondern auch als zelluläres Antioxidans. Insofern kann eine verminderte Melatoninsekretion, etwa bei Schlafmangel, das Risiko oxidativer DNA-Schäden erhöhen (6).

Verschiedene äußere Faktoren können zu einer Dysregulation der inneren Uhr führen. Da Licht der wichtigste Zeitgeber für die innere Uhr ist, wirken sich unphysiologische Veränderungen des Lichteinflusses, wie zu wenig Licht tagsüber und zu hohe Lichtexposition nachts, langfristig negativ auf den circadianen Rhythmus aus (9). Das bekannteste Beispiel dafür ist die Schichtarbeit. Aber auch ein zu großer Einfluss von Licht mit hohem Blaulichtanteil am Abend und in der Nacht führt zu Störungen des circadianen Rhythmus und der Melatoninsekretion, die durch blaues Licht blockiert wird, mit dem Risiko des Schlafmangels (9). In diesem Zusammenhang ist auch auf den sozialen Jetlag zu verweisen, der durch Schlafmangel bei unphysiologisch frühen sozialen Verpflichtungen (Arbeitszeit, Schulbeginn) begründet ist. Weitere Faktoren sind Störungen des Ess-/Fastenzyklus, des Ruhe-Aktivitäts-Zyklus, genetisch bedingte Störungen (z. B. Mutationen von Uhrengenen) und einige Erkrankungen (z.B. Netzhautfunktionsstörungen). Der circadiane Rhythmus verändert sich auch mit zunehmendem Alter, wodurch sich ein direkter Einfluss auf das Schlaf-Wach-Verhalten ergibt (9). Außerdem zeigt sich mit dem Alter eine Prädisposition für verschiedene Erkrankungen – wie die Alzheimer-Erkrankung –, die ebenfalls durch eine Dysregulation des circadianen Systems gekennzeichnet sind (9).

Auch Stress kann zu akuten/reversiblen oder anhaltenden sogenannten Chronodisruptionen führen (10). Normalerweise kann der Stressor eine vorerst vorübergehende Entkopplung des zentralen und peripheren circadianen Rhythmus durch eine Phasenverschiebung peripherer Uhrgene bewirken (Abb. 2) (10). Der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) wird hierbei nur indirekt beeinflusst und kann so seinen übergeordneten Rhythmus aufrechterhalten und nach Stressende die ursprüngliche Hauptphase in der Peripherie wiederherstellen (10). Diese Stabilität der SCN-Uhr scheint jedoch nach umfangreichem akutem oder chronischem physischem, psychischem, entzündlichem oder metabolischem Stress nachzulassen (10). So zeigten Studien an Menschen und Tieren, dass akuter, starker und chronischer Stress sowohl zu unmittelbaren als auch zu anhaltenden Schlafstörungen führen kann (10).

5. Perspektiven

Das molekulare Verständnis der circadianen Rhythmen hat neue therapeutische Perspektiven für die Krebsbehandlung eröffnet und könnte der circadianen Uhr eine unverzichtbare Rolle in der Therapie zuweisen. Daher könnten die pharmakologische Modulation der circadianen Uhr und/oder die Behandlung von Krebs im Rahmen der circadianen Rhythmik neue Therapieoptionen für ein besseres Krebsmanagement darstellen.

Chronotherapeutische Interventionen bei Gebärmutterhalskrebs zielen darauf ab, den Zeitpunkt von Behandlungen – wie Chemotherapie, Immuntherapie oder Strahlentherapie – an den circadianen Rhythmus des Körpers anzupassen, um so die Wirksamkeit zu erhöhen und Nebenwirkungen zu reduzieren.

Uhrengene und negative Rückkopplung

Durch die Uhrengene werden die cyclischen Oszillationen der circadianen Rhythmik generiert und aufrechterhalten.

Das Wechselspiel von Genaktivierung und -inhibition in Form einer negativen Rückkopplungsschleife definiert den Circa-24-Stunden-Takt der inneren Uhr. Es handelt es sich dabei um ein stabil strukturiertes Netzwerk, das als innerer Zeitgeber für alle biologischen Uhren in den peripheren Organen und Geweben fungiert.

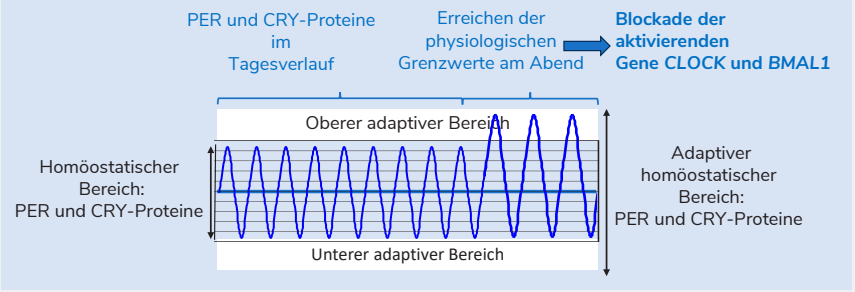

Abb. 3: Schematisierte Darstellung einer negativen Rückkopplungsschleife am Beispiel der Uhrengene

Die Gene *CLOCK* und *BMAL1* aktivieren jeden Morgen über die von ihnen codierten gleichnamigen Proteine die Gene *PER* und *CRY*, die daraufhin die Synthese von PER- und CRY-Proteinen starten und im Tagesverlauf aufrechterhalten (2). Wenn die Menge der PER- und CRY-Proteine am Abend ihre physiologische Grenze erreicht haben, blockieren sie die Funktion der *CLOCK*- und *BMAL1*-Gene (Abb. 3). Im Laufe der Nacht fällt die Menge an PER und CRY-Proteinen wieder so weit ab, dass die Blockade der *CLOCK*- und *BMAL1*-Gene aufgehoben wird, so dass die *PER*- und *CRY*-Gene erneut aktiviert werden, entsprechend dem Prinzip der negativen Rückkopplung (2).

Wissenschaftliche Basis für die Chronotherapie sind Untersuchungen an Zellkulturen und Tierexperimente. So konnte nachgewiesen werden, dass die Expression des Uhrengenes ***PER2*** (period circadian regulator 2, s. Kasten „Uhrengene und negative Rückkopplung") in Zervixkarzinomzellen reduziert ist (11). Eine Überexpression von *PER2* hingegen hemmt die Proliferation von arzneimittelresistenten Zervixkarzinomzellen und fördert die Apoptose. Hierdurch konnte eine Verbesserung der Wirksamkeit der Cisplatin-Chemotherapie bei Zervixkarzinomen beobachtet werden (11). Einwirkungen auf das Genexpressionsverhalten erfolgen durch gentechnologische Verfahren (11).

Peng et al. beschäftigte sich mit Biomarkern im Zusammenhang mit dem circadianen Rhythmus und dem Zervixkarzinom (12). Insgesamt wurden 6 Biomarker im Tumorgewebe identifiziert, von denen 3 als positive und 3 als negative Risikofaktoren gelten (12). So ist der Biomarker **HELLS** (Helicase, Lymphoid-Specific) in Zervixkarzinomen überexprimiert und fördert deren Proliferation. Gleichzeitig wurde bereits gezeigt, dass HELLS die homologe Rekombination von DNA-Doppelstrangbrüchen fördert (12). Umgekehrt scheint die Herunterregulation von HELLS nachweislich die Zellproliferation und Koloniebildung von Tumorzellen zu hemmen und einen Zellzyklusarrest zu induzieren – ein potenziell wirksamer Therapieansatz für Zervixkarzinome (12). Das Enzym Uridin-Phosphorylase 1 (UPP1) wurde als Prädiktor für ein schlechtes Überleben bei Zervixkarzinomen identifiziert und korreliert stark mit gemeinsamen Carcinogenese- und Entzündungswegen. Es trägt zur Tumoraggressivität bei und kann die Wirksamkeit einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie vorhersagen, indem es die Immunmikroumgebung moduliert oder Immunantworten vermittelt (12).

Die **Immun-Checkpoint-Blockade** wirkt, indem sie negative regulatorische Signalwege von T-Zellen angreift, um die Antitumor-Immunantwort zu verstärken. Dies geschieht primär durch die Hemmung von Checkpoint-Rezeptoren und dem programmierten Zelltodprotein 1 (PD-1) (13). Normalerweise fungieren Immun-Checkpoints als inhibitorische Signale, die die Hyperaktivierung von T-Zellen unterdrücken und so zur Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz und zur Verhinderung von Autoimmunreaktionen beitragen (13). Nicht so im Tumormikromilieu: Hier werden diese Signalwege häufig von Tumorzellen ausgenutzt, um der Immunerkennung zu entgehen (13). In einer Phase-III-Studie konnte ein Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) in Kombination mit simultaner Radiochemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit dem Inhibitor das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom und hohem Risiko signifikant verbessern (14). Es zeigte einen positiven Trend im Gesamtüberleben im Vergleich zu Radiochemotherapie mit Placebo (14).

Bedeutung der Tageszeit

Dabei ist zu berücksichtigen, zu welcher Tageszeit eine Immuntherapie, insbesondere mit **Immun-Checkpoint-Inhibitoren**, durchgeführt werden sollte, um wirksam zu sein. Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte, ob der Zeitpunkt der Immuntherapie-Verabreichung wichtige Patientenergebnisse beeinflusst, darunter das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Ansprechraten und die Mortalität (15). Die Immuntherapie wurde bei verschiedenen Krebsarten eingesetzt. Berücksichtigt wurden ausschließlich Immun-Checkpoint-Inhibitoren (15). Der Infusionszeitpunkt variierte zwischen den Studien; die Grenzwerte für eine frühe bzw. späte Verabreichung lagen zwischen 11:37 Uhr und 16:30 Uhr, wobei 16:30 Uhr am häufigsten vorkam (15). Von Interesse ist hierbei, dass die meisten Studien über ein verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sowie höhere Raten für vollständiges und partielles Ansprechen bei Patienten berichteten, die frühere Infusionen erhielten (15). Die Ergebnisse zur Mortalität waren jedoch uneinheitlich (15). Der Zeitpunkt der Immuntherapie kann die Behandlungseffektivität also signifikant beeinflussen, möglicherweise eben aufgrund von Wechselwirkungen mit dem circadianen Rhythmus (15).

Untersuchungen einer Übersichtsarbeit zur **Strahlentherapie** zu verschiedenen Tageszeiten führten hingegen zu einer vergleichbaren Wirksamkeit (16). Nicht so die toxischen Nebenwirkungen: Die der morgendlichen und abendlichen Strahlentherapie unterschieden sich, wobei die abendliche Strahlentherapie zu einer stärkeren hämatologischen Toxizität und Myelosuppression führte (16). Die Ergebnisse zu gastrointestinalen Reaktionen der chronomedizinisch eingesetzten Strahlentherapie waren zwar widersprüchlich (16). Strahlenreaktionen könnten aber laut Studie über den Einfluss auf Zellzyklen und Apoptose mit circadianen Genen zusammenhängen (16).

Die beschriebenen chronobiologischen Faktoren gelten grundsätzlich auch für andere Erkrankungen, wodurch die Chronomedizin insgesamt zunehmend in den Vordergrund rückt.

6. Zusammenfassung

Das Verständnis des circadianen Rhythmus sowie seiner therapeutischen Angriffspunkte kann entscheidend für die Krebsbehandlung und -prävention sein. Eine gestörte circadiane Regulation kann dabei sowohl unkontrolliertes Zellwachstum als auch die Metastasierung von Tumoren begünstigen (5). Außerdem kann die Förderung der circadianen Gesundheit präventiv wirken und eine Lebensführung in Synergie zwischen dem inneren Uhrensystem und äußeren Einflussfaktoren kann die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen positiv beeinflussen. Die Voraussetzung dafür ist die individuelle chronotypologische Diagnostik, wie sie bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs empfohlen wird.

Eine chronomedizinisch gesteuerte Therapie ist demanch als personalisierte Therapie zu verstehen. Weitere Forschung ist erforderlich, um standardisierte Therapierichtlinien unter Berücksichtigung individueller circadianer Faktoren zu entwickeln und so die Patientenversorgung zu verbessern.

▶ Weiterführende Literatur: Alfred Wiater und Till Roenneberg (Hrsg.): Praxishandbuch Chronomedizin. Elsevier Verlag, 2024

Literatur beim Verlag sowie in der Onlineversion unter ni-a.de/cme

Interessenkonflikte

Finanzielle und Nichtfinanzielle Interessenkonflikte: Der Autor hat zu anderen Gelegenheiten Honorare für Beratungstätigkeiten für die Firmen Smart Sleep, Aumio, Medigital, Vanda, Infectopharm, mementor sowie Blackroll erhalten. Mitarbeit an einer wissenschaftlichen Studie für die Fa. ResMed.

Korrespondenzadresse
Dr. med.
Alfred Wiater,
praxis-wiater@t-online.de

Fragebogen auf **www.ni-a.de/cme** direkt beantworten

CME-Fragen „Circadiane Rhythmen in der Onkologie: Chronomedizin am Beispiel des Gebärmutterhalskrebses“

(Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.)

1. Wo wird die „Master Clock“ verortet?

- ○ In der Zirbeldrüse
- ○ In den peripheren Geweben und Organen
- ○ In den im Hypothalamus gelegenen Nuclei suprachiasmatici (SCN)
- ○ In allen Zellen unseres Körpers verteilt
- ○ In der Netzhaut des Auges

2. Welche Rolle spielen die Proteine PER und CRY in der negativen Rückkopplungsschleife der Uhrengene?

- ○ Sie aktivieren am Morgen die Gene *CLOCK* und *BMAL1*.
- ○ Sie werden im Laufe des Tages von den CLOCK- und BMAL1-Proteinen abgebaut.
- ○ Sie blockieren bei Erreichen einer physiologischen Grenze die Funktion der Gene *CLOCK* und *BMAL1*.
- ○ Sie sind ausschließlich für die Synchronisation mit externen Zeitgebern wie Licht zuständig.
- ○ Sie werden nur bei Vorliegen einer onkologischen Erkrankung synthetisiert.

3. Welche Methode zur Bestimmung der individuellen biologischen Rhythmen wird im Text nicht erwähnt?

- ○ Haarwurzelanalyse
- ○ Blutuntersuchung
- ○ Bestimmung des Melatonin-Anstiegs bei schwachem Licht (DLMO)
- ○ Speichelproben
- ○ Kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur

4. Welchen Effekt hat eine Überexpression des Uhrengens *PER2* in Zervixkarzinomzellen?

- ○ Sie fördert die Proliferation der Tumorzellen.
- ○ Sie hemmt die Proliferation arzneimittelresistenter Zervixkarzinomzellen und fördert deren Apoptose.
- ○ Sie beschleunigt die Verdopplung der Zellen.
- ○ Sie hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Cisplatin.
- ○ Die Zellen gehen nicht mehr in Apoptose.

5. Was war ein zentrales Ergebnis der Übersichtsarbeit zum Timing der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Gabe?

- ○ Der Zeitpunkt der Infusion hatte keinerlei Einfluss auf die Ansprechraten.
- ○ Spätere Infusionen am Nachmittag führten zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben.
- ○ Weder zur früheren Verabreichung noch zur späteren Verabreichung am Tag konnten signifikante Daten gesammelt werden.
- ○ Die meisten Studien berichteten über ein verbessertes Gesamt- und progressionsfreies Überleben bei Patienten mit früherer Infusion.
- ○ Die Wirksamkeit war ausschließlich von der Art des Immun-Checkpoint-Inhibitors abhängig.

6. Welche der Aussagen zu positiven Effekten von körperlicher Aktivität im onkologischen Kontext ist falsch?

- ○ Sie gilt als äußerer Zeitgeber, der die circadiane Uhr wichtiger Körpersysteme wie der Skelettmuskulatur regulieren kann.
- ○ Sie kann dazu beitragen, Nebenwirkungen von Krebstherapien zu lindern und deren Wirksamkeit zu steigern.
- ○ Sie wirkt ausschließlich präventiv, auf keinen Fall therapeutisch.
- ○ Präklinische Studien deuten darauf hin, dass sie die intratumorale Durchblutung und systemische Entzündungen reguliert.
- ○ Eine an den Chronotypus angepasste Aktivität könnte eine Strategie zur Bekämpfung onkologischer Erkrankungen sein.

7. Welcher Effekt der abendlichen Strahlentherapie im Vergleich zur morgendlichen wurde festgestellt?

- ○ Die Wirksamkeit der Strahlentherapie war am Abend signifikant höher.
- ○ Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren am Abend einheitlich geringer.
- ○ Es kam zu einer stärkeren hämatologischen Toxizität und Myelosuppression bei abendlicher Strahlentherapie.
- ○ Die abendliche Strahlentherapie führte zu weniger toxischen Nebenwirkungen.
- ○ Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der toxischen Nebenwirkungen.

8. Welche Eigenschaft wird dem Biomarker HELLS im Zusammenhang mit dem Zervixkarzinom zugeschrieben?

- ○ Er ist in Zervixkarzinomen herunterreguliert und hemmt die Proliferation.
- ○ Er ist in Zervixkarzinomen überexprimiert und fördert deren Proliferation.
- ○ Er ist gar kein wirklicher Biomarker.
- ○ Er hemmt die homologe Rekombination von DNA-Doppelstrangbrüchen.
- ○ Seine Herunterregulation induziert die Koloniebildung von Tumorzellen.

9. Welche Aussage zur Aktivität der Th1- und Th2-T-Helferzellen ist richtig?

- ○ Die Th2-Aktivität ist in den ersten Stunden des Nachtschlafs erhöht.
- ○ Die Th1-Aktivität dominiert in den späten Schlafstunden.
- ○ Th1- und Th2-Aktivität sind während der gesamten Nacht konstant hoch.
- ○ Die Th1- und Th2-Aktivitäten haben keinen Einfluss auf das Zytokin-Gleichgewicht.
- ○ Die Th1-Aktivität ist in den ersten Stunden des Nachtschlafs erhöht, die Th2-Aktivität in den späten Schlafstunden.

10. Welche der Aussagen zu äußeren und inneren Faktoren, die zu einer Dysregulation der inneren Uhr führen können, ist falsch?

- ○ Schichtarbeit und nächtliche Lichtexposition können den circadianen Rhythmus negativ beeinflussen.
- ○ Akuter oder chronischer Stress kann zu vorübergehenden und anhaltenden Schlafstörungen und Chronodisruptionen führen.
- ○ Licht mit hohem Blaulichtanteil am Abend blockiert die Melatoninsekretion.
- ○ Der circadiane Rhythmus verändert sich im Laufe des Lebens nicht.
- ○ Ein „sozialer Jetlag“ kann durch unphysiologisch frühe soziale Verpflichtungen wie frühe Arbeitszeiten oder früher Schulbeginn entstehen.

Teilnahmebedingungen

Die Ärztekammer Nordrhein hat die CME-Fortbildung in diesem Heft anerkannt und bewertet die korrekte Beantwortung von mindestens 70 Prozent aller Fragen mit 3 Punkten.
Sie können online teilnehmen unter **ni-a.de/cme**.
Ihre Punkte werden direkt an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) der Bundesärztekammer gemeldet.
E-Learning-Fortbildungen aus Deutschland sind 1:1 für das österreichische Diplom-Fortbildungsprogramm anrechenbar.

Sie können teilnehmen vom 16.09.2026 bis zum 15.09.2027.

1 Roenneberg T, Foster RG und Klerman EB: Chronobiologie und circadiane Gesundheit In: Wiater A und Roenneberg T: Praxishandbuch Chronomedizin. Elsevier 2024:S.1-12

2 Wiater A. Steuerungsmechanismen des circadianen Rhythmus In Wiater A und Roenneberg T: Praxishandbuch Chronomedizin. Elsevier 2024: S.13-19

3 Draguhn A. Zeit als Rhythmus (2015). In: Hartung, G. (eds) Mensch und Zeit. Studien zur Interdisziplinären Anthropologie. Springer VS, Wiesbaden. DOI: 10.1007/978-3-658-05380-2_8

4 Coelho J et al. Sleep Med Rev (2026); Apr:86:102244. DOI: 10.1016/j.smrv.2026.102244.

5 Munteanu C et al. Int J Mol Sci (2024); May 28;25(11):5846. DOI: 10.3390/ijms25115846

6 Zhou L et al. J Hematol Oncol. (2022); Mar 4;15(1):21. DOI: 10.1186/s13045-022-01238-y

7 Maier B et al. Proc Natl Acad Sci USA (2026): Mar 31;123(13):e2514928123. DOI: 10.1073/pnas.2514928123

8 Banerjee A. (2018). DETERMINATION OF CELL CYCLE DOUBLING TIME OF CERVICAL CANCER CELLS LIKE HELA, SIHA, AND C33A.

9 Potter GDM et al. Endocr Rev (2016); Dec;37(6):584-608. DOI: 10.1210/er.2016-1083

10 Agorastos A et al. Front. Psychiatry (2020); Jan 28:10:1003. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.01003

11 Wang Z et al. Gene (2022); Jan 30:809:146003. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146003

12 Peng L et al. Front Oncol (2025); Jan 29:15:1422122. DOI: 10.3389/fonc.2025.1422122

13 Sun X et al. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) (2026); Jan 25;58(1):90-105. DOI: 10.3724/abbs.2025203

14 Lorusso D et al Lancet (2024); Oct 5;404(10460):1321-1332. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7

15 Nagy S et al. Cureus (2025); Apr 25;17(4):e82994. DOI: 10.7759/cureus.82994

16 Wang Y et al. Chronobiol Int (2023); Mar;40(3):353-360. DOI: 10.1080/07420528.2023.2174880