

Diagnostiske mål og døgnrytmer

Henriette P. Sennels¹, Henrik L. Jørgensen² & Jan Fahrenkrug¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V04180274

Døgnets vekslende mellem dag og nat er fundamentet for, at livet leves rytmisk med skiftet mellem aktive og passive perioder gennem døgn. Det er påvist, at biologiske og adfærdsmæssige processer hos alle organismer, både planter, insekter, fisk og pattedyr, oscillerer gennem døgn [1]. Endogene ændringer i en biologisk variabel er en biologisk rytme, som f.eks. ændringer af kropstemperaturen eller koncentrationen af en klinisk biokemisk parameter [1].

I denne artikel vil hovedfokus være en beskrivelse af døgnrytmer og betydningen af klinisk biokemiske parametres døgnrytmer på diagnostikken.

DØGNRYTMER

Tidsafhængige ændringer i biologiske variable gentages med regelmæssige intervaller og er rytmer, der til en vis grad er forudsigelige gennem en defineret periode f.eks. døgn [2]. Biologiske rytmer kan være af et døgnets længde (circadian rytme) eller af kortere varighed (ultradian rytme) som vejrtrækningen eller længere varighed (infradian rytme) som kvinders menstrationscyklus [1]. Døgnrytmer er karakteriseret ved at være endogent genereret, blive gentaget med ca. 24 timers mellemrum, være til stede under konstante forhold og være tilpasset lokale forhold [3]. Døgnrytmer genereres og styres af et indre døgnrytme-genererende system, hvis vigtigste komponent er hjernens biologiske ur i hypothalamus [1, 2].

Kroppens daglige rytmer, der er opstået som tilpasning til døgnets vekslende mellem dag og nat, regulerer de normale kropsfunktioner. Den enkelte biologiske rytme er karakteriseret ved at oscillere med faste tidspunkter for højeste og laveste udsving i løbet af rytmens periode [1, 2]. Døgnrytmer er de bedst undersøgte rytmer hos mennesker og er typisk

karakteriserede for raske personer. Undersøgelse af biologiske fænomeners (rytmers) tidsmæssige karakteristika og mekanismer (kronobiologi) [2] blev introduceret som begreb i slutningen af 1960'erne af *Franz Halberg* [4], og antallet af videnskabelige studier har siden været stigende [1].

BESKRIVELSE AF DØGNRYTMER

Data til beskrivelse af biologiske rytters ændringer gennem døgn opsamles som tidsserier af observationer, der er målt på forskellige tidspunkter gennem døgn, og karakteriseres traditionelt ved brug af cosinorrytmometrisk statistik for grupper [5]. Under forudsætning af 24-timersperiodicitet fittes data til en kombineret cosinus- og sinusfunktion, og døgnrytmen præsenteres grafisk som den bedst fittede cosinorkurve [5]. Ud fra den fittede døgnrytmekurve beskrives døgnrytmen i forhold til de afledte parametre: *perioden* eller længden af rytmen, rytters *amplitude* beregnet som halvdelen af forskellen mellem højeste og laveste punkt på den fittede kurve, *mesor* parameterens rytme tilpasset *mean* og tidspunkter for henholdsvis *peak* og *nadir*, hvilket svarer til tidspunkterne i løbet af døgn for maksimum- og minimumværdi, der altid vil være med 12 timers mellemrum (**Figur 1**) [5]. Yderligere vurderes det, om døgnrytmen er signifikant på et 5%-signifikansniveau [5]. Da man med cosinorstatistik kun evaluerer det overordnede døgnrytmemønster og ikke vurderer afvigelse fra det, suppleres cosinoranalysen ofte med vurderinger af de individuelle tidsserier.

Dataseriens sammenhæng med den circadiane rytme kan vurderes ved brug af en markør med etableret karakteristiske svingninger gennem døgn som f.eks. cortisol eller melatonin. Melatonin, det naturlige nathormon, som produceres i corpus pineale, er reguleret af lyset, idet lys hæmmer og mørke fremmer produktionen. Melatoninkoncentrationen er således lav gennem dagen og stiger sent om aftenen og i løbet af natten med *peak* midt om natten [1] (**Figur 2**). Cortisolkoncentrationen øges i løbet af natten med maksimumkoncentration om morgenen [1].

Om en signifikant døgnrytme vil medføre, at et givet blodprøveresultat vil ændre sig markant som følge af døgnsvingningen, vil afhænge af parameterens døgnrytmeamplitude og i mindre grad af parameterens referenceinterval. Kun for nogle parametre vil amplituden være så stor, at der skal tages højde for den ved

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Koncentrationen af klinisk biokemiske parametre kan ændres gennem døgn på grund af døgnrytmesvingninger.
- ▶ Ved gentagne blodprøvetagninger gennem et døgn kan nogle klinisk biokemiske parametres døgnsvingninger medføre, at analysesvar kan ændres fra normal til forhøjet eller for lav i forhold til parameterens referenceinterval.
- ▶ Kendskab til klinisk biokemiske parametres døgnrytmesvingninger er vigtig ved vurdering af analysesvar for at minimere unødvendig blodprøvetagning og udredning.

den kliniske vurdering af en patient. Specielt for parametre med store amplituder og smalle referenceintervaller vil gentagne blodprøvetagninger gennem døgnet eller prøvetagning aften/nat hos patienter med resultater tæt på referenceintervallets grænser medføre, at en given parameter vil falde uden for referenceintervallet pga. døgnsvingninger og ikke som følge af en reel klinisk ændring i patientens tilstand.

DØGNRYTMERS INDFLYDELSE PÅ DIAGNOSTIK

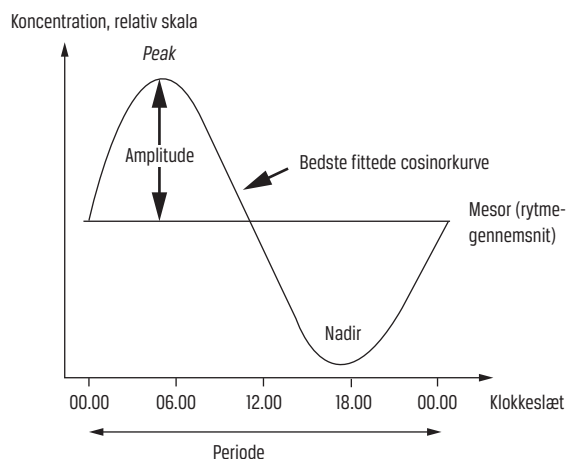
Koncentrationen af klinisk biokemiske parametre bestemmes i en kropsvæske som f.eks. blod og urin eller målte værdier af fysiologiske parametre som f.eks. blodtryk eller kropstemperatur bliver benyttet til bedømmelse af, om en person er rask eller syg, ved at man vurderer resultatet i forhold til et referenceinterval eller en beslutningsgrænse. Et resultat uden for referenceintervallet eller over/under beslutningsgrænsen (unormalt resultat) vil indikere, at personen er syg, og foranledige yderligere blodprøvetagning, udredning og/eller behandling. Imidlertid kan det unormale resultat også skyldes en normal fysiologisk tidsafhængig ændring i en biologisk rytme som følge af f.eks. en markant døgnrytmesvingning af parameteren. Det unormale resultat vil dermed ikke være udtryk for en reel ændring i patientens helbredstilstand, som kræver opfølgning, men være en ændring, der skyldes parameterens døgnrytme [1]. Resultaterne af klinisk biokemiske analyser vurderes i forhold til referenceintervaller eller beslutningsgrænser, der typisk er etableret hos raske kvinder, mænd, gravide eller børn i dagtiden [7]. For de fleste klinisk biokemiske parametre benyttes de samme referenceintervaller/beslutningsgrænser gennem hele døgnet, og tidspunktet for prøvetagningen bør derfor indgå i de diagnostiske overvejelser. Kun for få parametre som f.eks. kortisol er der etableret tids-specifikke referenceintervaller [7], der tager højde for døgnsvingninger.

KLINISK BIOKEMISKE PARAMETRES

DØGNSVINGNINGER

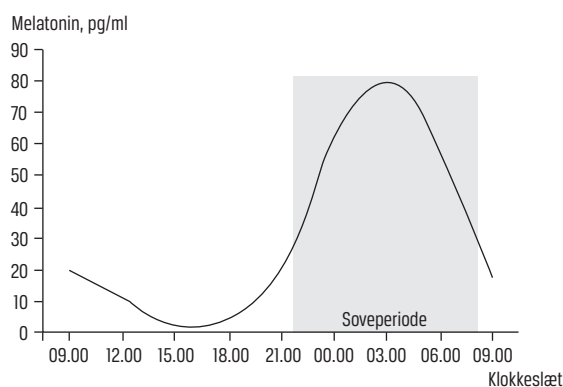
Klinisk biokemiske parametres døgnsvingninger er blevet undersøgt i en lang række kliniske studier siden begyndelsen af 1950'erne. Studierne har vist, at mange klinisk biokemiske parametre hos mennesket svinger gennem døgnet, og at amplitude, *peak* og *nadir* dermed kan forudsiges i løbet af døgnet [1, 2]. Til trods for publikationerne om døgnrytmer i den videnskabelige litteratur samt et øget antal blodprøvetagninger, der er taget sen eftermiddag og aften pga. udvidede ambulante åbningstider og et ønske om hurtigere diagnostisk afklaring af patienterne, er der et begrænset antal anbefalinger om prøvetagningstidspunkt eller tidsspecifikke referenceintervaller for klinisk biokemiske parametre med klinisk betydende døgnrytmesvingninger.

FIGUR 1



Evaluering af døgnrytmer ved brug af cosinorhythmometrisk statistik for grupper [5].

FIGUR 2



Døgnrytmen for melatonin-koncentration i plasma. *Mean*-værdier bestemt hos 24 raske yngre mænd [6].

Dette skyldes formentlig, at flere af de kliniske studier har forskellige konklusioner om amplitude og tidspunkter for *peak* og *nadir*. Årsagerne til de divergerende konklusioner er antagelig, at studierne for en dels vedkommende ikke har været helt sammenlignelige som følge af forskellige studiedesign, studiepopulationer og benyttede analytiske metoder. Yderligere er der publiceret relativt få studier, hvor man har undersøgt, om døgnrytmeændringerne hos raske personer kan appliceres på syge personer, og om døgnrytmerne er anderledes hos f.eks. personer med andre kronotyper som udtalte A- og B-mennesker og personer med påvirkede døgnrytmer pga. f.eks. skifteholdsarbejde eller jetlag end hos andre. Det er heller ikke fuldt afklaret, om etnicitet, alder og graviditet har betydning, og om årstid, alkohol, medicin og tobak kan påvirke døgnrytmerne [1].

Selvom konklusionerne i den videnskabelige litteratur divergerer, og de kliniske studier generelt er udført med raske personer, kan det konkluderes, at der er en del parametre, hvor døgnrytmesvingningerne har en

størrelsesorden, så der er en risiko for fejltolkninger, der har klinisk betydning. Ved vurdering af resultater fra prøver udtaget på andre tidspunkter af døgnet end dagtiden eller ved gentagne blodprøvetagninger i løbet af et døgn er der derfor risiko for unødigt sygeliggørelse og udredning af patienterne.

Hormoner secernerer pulsativt, men mange hormoner udviser også markante døgnsvingninger hos dags-

aktive personer som f.eks. thyrotropin [8-10], væksthormon [9], melatonin [9] og prolaktin [11] med *peaks* i løbet af natten, ligesom kortisol [8, 9, 12], testosteron [12, 13], progesteron [8] og adenokortikotrop hormon peaker om morgenen [1, 14]. Flere af hormonerne oscillerer ligeledes med rytmer af en måneds varighed, specielt hos kvinder i den reproduktive alder, og kan udvise årstidsrytmer [2].

Koagulationsparametre oscillerer med *peak*-værdier i forudsigelig rækkefølge gennem døgnet med forbigående hyperkoagulabilitet tidligt om morgenen pga. trombocyttaggregation, et fald i fibrinolytisk aktivitet og trombindannelse [1, 2]. Dette medfører øget viskositet, hvilket formentlig sammen med et højere blodtryk om morgenen er en medvirkende årsag til øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet om morgenen [1, 2].

I »The Bispebjerg study of diurnal variations« [6, 15-19] har vi undersøgt døgnvariationen af en lang række klinisk biokemiske parametre under standardiserede forhold gennem et døgn hos yngre raske mænd. I studiet har en stor del af de undersøgte parametre signifikante døgnrytmer, dog vil få af disse koncentrationsændringer gennem døgnet have klinisk betydning, da parametrenes døgnrytmeamplituder er lave. Fundene er sammenlignelige med fundene i flere andre videnskabelige publikationer, og baseret på studierne bør man være opmærksom på, at koncentrationerne af specielt jern, hæmoglobin, leukocytter, natrium, kalium, C-peptid, triglycerid og glukose ændres markant gennem døgnet. Jern og kalium med *peak* i løbet af formiddagen, hæmoglobin og natrium med *peak* over middag, C-peptid og triglycerid med *peak* sidst på eftermiddagen samt glukose og leukocytter med *peak* sidst på aftenen [1, 2, 6, 15, 18] (Figur 3). I den videnskabelige litteratur findes der oversigter over døgnrytmer i relation til mange andre variable [1, 2].

KONKLUSION

Kendskab til klinisk biokemiske parametres døgnrytmer i den kliniske hverdag bidrager med en mere præcis fortolkning af klinisk biokemiske analysesvar. Behovet for kendskab til døgnrytmesvingninger er blevet aktualiseret af 24/7-samfundet med længere ambulante åbningstider og et ønske om hurtigere diagnostisk afklaring af patienterne på alle tider af døgnet.

Derfor er der et behov for yderligere forskning på området med henblik på at etablere individuelle døgnprofiler og tidsspecifikke referenceintervaller. Derudover kan det overvejes at give anbefalinger om optimale prøvetagningstidspunkter for en række parametre.

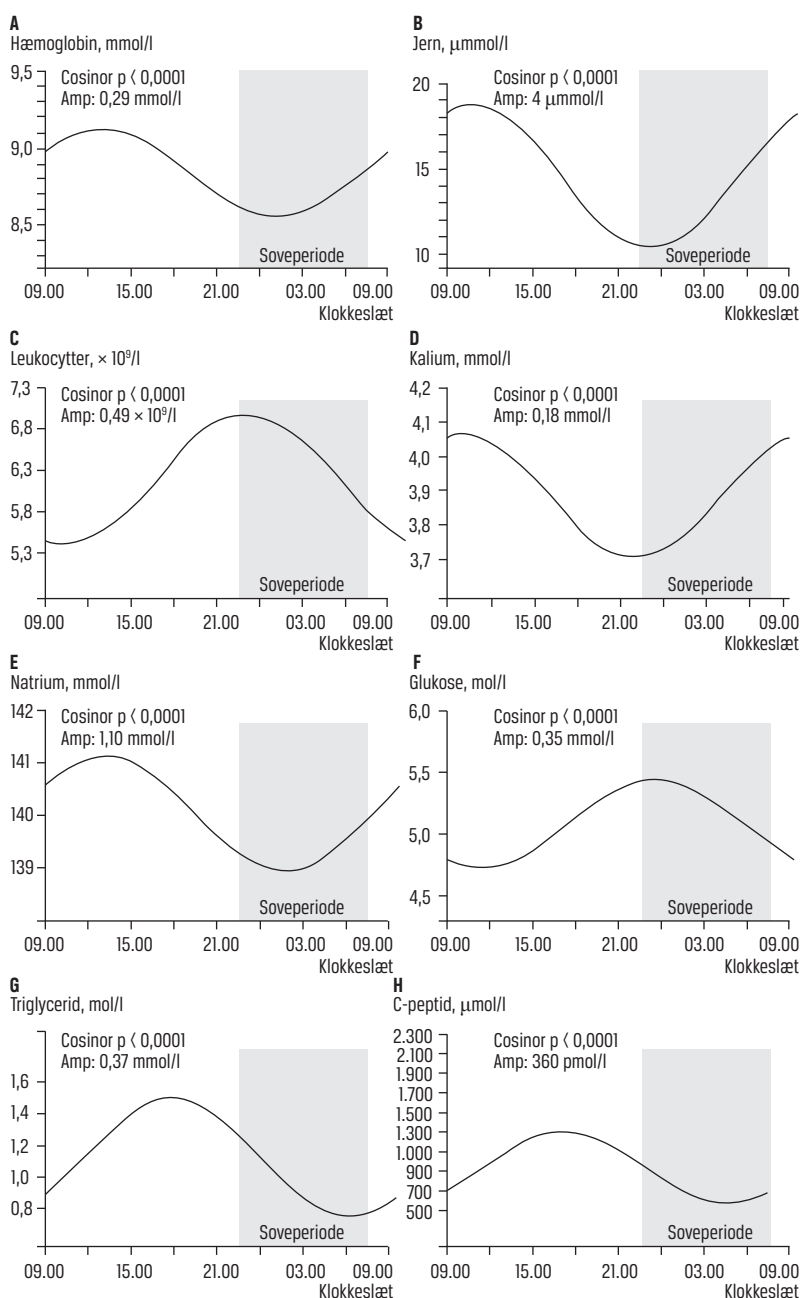
KORRESPONDANCE: Henriette P. Sennels. E-mail: HSennels@dadlnet.dk
ANTAGET: 6. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. september 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

FIGUR 3

Døgnrytmerne for koncentrationerne i plasma af hæmoglobin (A), jern (B), leukocytter (C), kalium (D), natrium (E), glukose (F), triglycerid (G) og C-peptid (H). Bedste fittede cosinorkurver er vist, og amplituder (beregnet som halvdelen af højeste og laveste koncentration gennem døgnet) er anført. Døgnrytmerne er bestemt for 24 raske yngre mænd [6, 15, 18].



LITTERATUR

1. Koukkari WL, Sothorn RB. *Introducing biological rhythms*. Springer Netherlands, 2006.
2. Touitou Y, Haus E. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. Springer-Verlag, 1992.
3. Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006;43:344-53.
4. Halberg F. *Chronobiology*. *Annu Rev Physiol* 1969;31:675-725.
5. Nelson W, Tong YL, Lee JK et al. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.
6. Sennels HP, Jorgensen HL, Hansen AL et al. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:532-41.
7. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Fourth ed. Elsevier Saunders, 2006.
8. van Kerkhof LW, van Dycke KC, Jansen EH et al. Diurnal variation of hormonal and lipid biomarkers in a molecular epidemiology-like setting. *PLoS One* 2015;10:e0135652.
9. Gamble KL, Berry R, Frank SJ et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:466-75.
10. Russell W, Harrison RF, Smith N et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2300-6.
11. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:116-23.
12. Faiman C, Winter JS. Diurnal cycles in plasma FSH, testosterone and cortisol in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:186-92.
13. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB et al. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:907-13.
14. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:985-1014.
15. Sennels HP, Jorgensen HL, Goetze JP et al. Rhythmic 24-hour variations of frequently used clinical biochemical parameters in healthy young males – the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:287-95.
16. Goetze JP, Jorgensen HL, Sennels HP et al. Diurnal plasma concentrations of natriuretic propeptides in healthy young males. *Clin Chem* 2012;58:789-92.
17. Timm A, Fahrenkrug J, Jorgensen HL et al. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Eur J Haematol* 2014;93:48-53.
18. Sennels HP, Jorgensen HL, Fahrenkrug J. Diurnal changes of biochemical metabolic markers in healthy young males – the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:686-92.
19. Heegaard NH, Carlsen AL, Lijje B et al. Diurnal variations of human circulating cell-free micro-RNA. *PLoS One* 2016;11:e0160577.