

9. Berliner Kolloquium der Gottlieb Daimler- und Karl Benz-Stiftung
in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie (IMP)
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ein Leben zwischen den Uhren – die innere Uhr in Biologie und Medizin

Wissenschaftliche Leitung:

Till Roenneberg, Ludwig-Maximilians-Universität München

Einführung

Vaillant und Vonderstein TEXTE, Berlin

Die industrielle Revolution hat eine Lebensweise hervorgebracht, die uns vom natürlichen Tag-und-Nacht-Rhythmus zunehmend abkoppelt und – so scheint es – unabhängig macht. Wir dehnen den Tag mit Hilfe künstlichen Lichts aus und machen bei der Schichtarbeit die Nacht zum Tag. Bei Flugreisen über Zeitzonen hinweg verschiebt sich für uns der Wechsel von Tag und Nacht. Die meiste Zeit verbringen wir in künstlich beleuchteten Innenräumen, abgeschirmt vom Licht der Sonne. Das Sonnenlicht aber ist der wichtigste Zeitgeber für unsere innere Uhr. Der Chronobiologe Till Roenneberg vom Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München spricht deshalb von der „selbst erschaffenen chronobiologischen Finsternis“. Die Folgen dieses Lebens *zwischen* den Uhren können Schlafstörungen, Energielosigkeit, Verstimmungen oder sogar schwere Depressionen sein, in Extremfällen (z.B. bei Dauernachtschichtarbeit über viele Jahre hinweg) kann ein Leben ‚gegen‘ die innere Uhr auch zu Krankheiten führen. Roenneberg hält es für notwendig, ein „grundlegendes Verständnis über die Mechanismen der circadianen Uhr und ihrer aktiven Synchronisation mit der Umwelt“ zu erlangen, „um diese Belastungen für unsere Gesundheit und Lebensqualität verstehen.“

Vom Einzeller über Pflanzen und Tiere bis hin zum Menschen unterliegen alle Lebewesen der zeitlichen Kontrolle durch eine innere Uhr. Die Anpassung an unveränderbare Zyklen – den Wechsel von Tag und Nacht, Sommer und Winter, Regenzeit und Trockenzeit oder Ebbe und Flut – hat im Laufe der Evolution dem Organismus selbst innewohnende zeitliche Strukturen entstehen lassen. Man kann diese ‚inneren Uhren‘ auch mit einem ‚inneren Bild‘ von äußeren Zeiträumen vergleichen, mit deren Hilfe Organismen in der Lage sind, Veränderungen ihrer Umwelt vorausszusagen, und sich so optimal auf sie einzustellen und an sie anzupassen. Bei Pflanzen war die im Laufe der Evolution entstandene und damit genetisch fixierte innere Uhr notwendig, da das Energie spendende und Wachstum

fördernde Sonnenlicht nicht rund um die Uhr zur Verfügung steht. Die Wachstumsprozesse der Pflanzen, die Rhythmik des Öffnens und Schließens ihrer Blüten, des Hebens und Senkens ihrer Blättern und viele andere Prozesse müssen daher optimal an den Tag-Nacht-Wechsel angepasst sein.

Die innere Uhr hat sich als Adaption an die Umwelt im Zuge der natürlichen Auslese schon sehr früh herausgebildet und bis heute bei praktisch allen Lebewesen erhalten. Sie wurde über Generationen weitervererbt und immer feiner ‚geeicht‘. Experimente zeigen, dass Genotypen, deren innere Uhr eng mit der Periodik der Außenwelt übereinstimmt, evolutionär bevorteilt sind. „Viele Aspekte der inneren Programmierung haben bestimmten Individuen im Kampf um den Fortpflanzungserfolg einen Vorsprung verschafft. Andere wirken sich eher punktuell und plötzlich auf Risiken bei einzelnen Ereignissen im Leben aus, wie Geburt oder Metamorphose“, stellt der Zoologe Serge Daan („Die Ökologie der Zeit“) fest.

Von den vier biologischen Uhren, die der Gezeiten, des Tages, des Mondzyklus und des Jahres, wird die Tagesuhr am intensivsten erforscht. Sie stellt das ‚innere Bild‘ des Tag-Nacht-Zyklus dar. Auch unter zeitlicher Isolation (bei konstanten Bedingungen) ist dieser körpereigene Tagesrhythmus äußerst präzise und kann über Jahre hinweg gleichmäßig verlaufen. Er kann aber unter konstanten Bedingungen vom äußeren 24-Stunden-Rhythmus abweichen und etwas mehr oder weniger als 24 Stunden betragen. Man spricht von einer circadianen (ungefähr einen Tag umfassenden) Periode. Die innere Uhr muss also täglich neu ‚gestellt‘ werden, um mit der Umwelt synchron zu verlaufen. Dies geschieht mit Hilfe eines komplizierten Mechanismus (entrainment), der durch Signale der Umwelt (Zeitgeber) die Innenzeit mit der Außenzeit synchronisiert – das Tageslicht ist hierbei der wichtigste Zeitgeber. Der Biologe Andrew Millar („Die Uhr in Pflanzen“) zeigt, dass die innere Uhr bei Pflanzen in jeder Zelle tickt und dass jede von Ihnen individuell mit dem Außentag synchronisiert wird. Durch das innere Tagesprogramm wird der gesamte Pflanzenstoffwechsel, bis hin zum An- und Abschalten von Genen auf den kommenden Tag und die kommende Nacht vorbereitet.

Chronobiologie: Die Wissenschaft von der inneren Uhr

Die Wissenschaft von der biologischen Uhr beschäftigt sich vor allem mit vier Kernfragen: 1. Wo kann die innere Uhr lokalisiert werden? 2. Wie funktioniert sie? 3. Wie und durch welche äußeren Zeitgeber wird sie synchronisiert? 4. Welche Auswirkungen hat ein Leben gegen die innere Uhr? Um hier zu Erkenntnissen zu gelangen, ist die Chronobiologie wie kaum ein anderes Forschungsgebiet auf interdisziplinäre Zusammenarbeit angewiesen. Am Anfang der chronobiologischen Forschung standen jedoch die Beobachtungen eines einzelnen Wissenschaftlers, der die von außen einwirkenden Rhythmen erforschte, denen alles Leben auf der Erde als Teil eines Sonnensystems unterliegt. Es war der französische Astronom Jean

Jacques d'Ortous de Mairan, der 1729 erstmals beschrieb, wie sich die Blätter einer Mimose im regelmäßigen Rhythmus von Tag und Nacht öffneten und schlossen, unabhängig davon, ob das Gewächs tatsächlich dem Tageslicht ausgesetzt war oder ob es sich im dunklen Schreibtisch des Forschers befand: Sie öffnete noch vor Sonnenaufgang (auch wenn sie diesen nicht wahrnehmen konnte) ihre Blätter, um das Licht (auch wenn es nicht zur Verfügung stand) für die Photosynthese auszunutzen. Im Anschluss an diese ersten Beobachtungen de Marains erkannten Philosophen und Naturforscher, dass Tagesrhythmen, wie das Öffnen und Schließen der Blätter der Mimose, nicht allein passive Antworten auf Licht und Dunkel sind, sondern die Anpassung einer inneren Rhythmik des Organismus an den astronomisch und physikalisch vorgegebenen Tagesrhythmus.

Im 20. Jahrhundert untersuchten Physiologen die innere Uhr mit naturwissenschaftlichen Methoden und begründeten nach 1945 die Chronobiologie. In den 80er Jahren wurde die biologische Uhr erstmals mit molekularen Methoden untersucht. Etwa ein Dutzend Gene konnten identifiziert werden, die für das Zustandekommen des inneren Rhythmus verantwortlich sind. In den 90er Jahren erlebte die Erforschung der inneren Uhr ihren ersten Höhepunkt. Bei der näheren Untersuchung, wie das Licht bei Säugetieren und bei Menschen die innere Uhr erreicht, entdeckten Neurobiologen bislang unbekannte Lichtrezeptoren. Dieses ‚dritte Auge‘ ermittelt unabhängig von der Netzhaut die Tageslänge und trägt so zur Synchronisierung des circadianen Rhythmus bei. „Heute wissen wir, dass das Sehpigment Melanopsin diesen seltenen Lichtsinn im Auge ausmacht“, so der Biologe Russel G. Foster („Augen, Licht und das circadiane System“).

Die Uhren-Gene

Alle Lebewesen unterliegen der Kontrolle dieses körpereigenen Tagesrhythmus, der genetisch festgelegt ist. Wie bei anderen genetisch bedingten Eigenschaften auch (z.B. Haarfarbe oder Körpergröße) führt die Ausprägung der inneren Uhr zu individuellen Unterschieden, den so genannten Chronotypen. Jeder kennt sie: die Frühaufsteher und die ‚Nachteulen‘. Die einen eilen dem Tag voraus, die anderen hinken ihm hinterher. Beide wiederholen aber ihren individuellen Tagesrhythmus alle 24 Stunden. Dieser wiederum bedingt im Tagesverlauf geradezu drastische Veränderungen in unserem Körper: Biochemisch gesehen sind sich zwei Individuen – auch wenn es sich um verschiedene Chronotypen handelt – zur gleichen Tageszeit untereinander ähnlicher als mit sich selbst zwölf Stunden später. Neben den Genen, darauf weist Roenneberg hin, „wird der genetisch bestimmte Chronotyp allerdings auch noch von anderen Faktoren beeinflusst, etwa, wie viel Licht wir ausgesetzt oder wie alt wir sind.“

Die molekulare Forschung hat die Uhrengene zuerst bei Fliegen und Schimmelpilzen entdeckt. Der Nachweis des Uhrengens bei Säugetieren

gelang schließlich der Arbeitsgruppe um den Molekularbiologen Joseph S. Takahashi („Die Uhr im Körper – von Uhren-Genen zu Zell-Uhren“), indem Mäuse mit einer mutagenen Substanz behandelt und Nachkommen auf mögliche Veränderungen in der circadianen Periodik untersucht wurden. Das Wissen um das so genannte *Clock*-Gen und seine Eigenschaften hat schließlich auch zu Erkenntnissen über die Genetik der inneren Uhr des Menschen geführt. Zahlreiche Uhrengene konnten charakterisiert und daraus ein Modell für die Entstehung des circadianen Rhythmus entwickelt werden. Doch die innere Uhr ist ein genetisch hoch komplexes System, und die Erforschung ihrer genetischen Grundlagen hat gerade erst begonnen, wie die Biologin Martha Merrow („Die Uhr in den Genen“) feststellt.

Die innere Uhr beim Menschen

Inzwischen kann die innere Uhr bei den meisten Lebewesen genau lokalisiert werden. Bei Säugetieren – also auch beim Menschen – sitzt sie im suprachiasmatischen Nucleus (SCN), der hinter unserem Nasenrücken über der Sehnervenkreuzung liegt. Von dort aus werden rhythmisch erzeugte elektrische Impulse an andere Areale des Gehirns weitergeleitet. Die elektrische Aktivität des SCN und ihre Auswirkungen auf den circadianen Rhythmus unseres Verhaltens untersucht die Neurowissenschaftlerin Johanna H. Meijer („Die Uhr im Gehirn“) im Labor, um Erkenntnisse über körperliche Reaktionen z. B. bei Schichtarbeit und Jetlag zu gewinnen.

Der Rhythmus der inneren Tagesuhr wirkt sich auf die gesamte Organisation des Organismus aus: vom Verhalten über Organfunktionen bis hin zur Biochemie der Zellen und ihrer Moleküle. Alle psychologischen, hormonellen und physiologischen Rhythmen sind mit der inneren Uhr des Menschen synchronisiert. Dies bedeutet aber auch, dass sich eine Störung des circadianen Rhythmus schädlich auf die Gesundheit auswirkt. Eine Störung der inneren Uhr kann zu zahlreichen körperlichen Erkrankungen führen, kann aber auch Verhaltensstörungen wie etwa Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit hervorrufen. „Eine korrekte Synchronisierung von innerer und äußerer Zeit ist nicht nur für physiologische Funktionen wie Schlaf notwendig“, darauf weist Anna Wirz-Justice („Gesunde und glückliche Uhren“) hin, „sondern auch für eine stabile psychische Verfassung.“

Die Anwendung der Erkenntnisse der Chronobiologie

Mit Fortschritten auf dem Gebiet der Chronobiologie geht ein wachsendes Bewusstsein für Erkrankungen des Menschen einher, die als Folge von Störungen des circadianen Systems auftreten. Erkenntnisse der Chronobiologie können uns helfen, die gesundheitlichen Gefahren eines Lebens ‚zwischen den Uhren‘ zu begrenzen und Therapie- und Diagnosemetho-

den zu verbessern. Die Pharmakologin Debra J. Skene erforscht den gezielten Einsatz von Licht und Melatonin bei circadianen Rhythmusstörungen („Funktionsstörungen des circadianen Rhythmus und Behandlungsstrategien“). Mit der Lichttherapie konnte erstmals eine psychiatrische Behandlungsmethode aus den Erkenntnissen der Neurowissenschaften entwickelt werden. Sie erweist sich als wirksam für die Heilung der gemeinhin Winterdepression genannten saisonal abhängigen Depressionsform (SAD) und wird überdies Erfolg versprechend beim prämenstruellen Syndrom (PMS), bei Bulimie sowie Schwangerschaftsdepressionen eingesetzt. Auch Wachstums- und Heilungsprozesse werden von der inneren Uhr kontrolliert. Bei einer Krebserkrankung (pathologisches Zellwachstum) ist auch die tageszeitliche Kontrolle der befallenen Zelle defekt. Es gibt also einen engen Zusammenhang zwischen der inneren Uhr und pathologischen Zuständen, der zum Beispiel bei der Therapie eine wichtige Rolle spielen sollte.

Über die medizinische Therapie und Diagnose hinaus kann die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern verschiedener Disziplinen auf dem Gebiet der Chronobiologie wichtige Erkenntnisse für die Gestaltung von Arbeitsplätzen (z. B. Lichtbedingungen), Arbeitsprozessen sowie der Arbeitszeit (z. B. Berücksichtigung der Chronotypen bei Schichtarbeit) liefern. Wie neuere Forschungen belegen, kann man davon ausgehen, dass auch die Sprachverarbeitung und das Sprechverhalten einem circadianen Rhythmus unterliegen: „Wenn die Sprache Teil unserer biologischen Ausstattung ist, dann stellt sich die Frage,“ so der Linguist Rainer Dietrich, „ob nicht auch unsere Anlage zum Spracherwerb dem Ticken des circadianen Rhythmus unterliegt.“ („Ein ‚Sprachorgan‘ mit eigenem circadianen Rhythmus?“).

Die Verflechtung der verschiedenen Disziplinen in der Chronobiologie – von der Zellbiologie über die Psychiatrie bis zur Arbeitsmedizin – verdeutlicht die fundamentale Rolle, welche die zeitliche Regulation des Organismus für das Leben auf allen Ebenen spielt. Doch noch führt die Erforschung der inneren Uhr eher ein Nischendasein. Um das Wissen der verschiedenen beteiligten Disziplinen zu bündeln und die Grundlagenforschung voranzubringen, fordern Chronobiologen deshalb schon seit längerem die Einrichtung eines Zentrums für chronobiologische Forschung nach dem Vorbild von Zentren für Krebsforschung. Ein erster Schritt ist jetzt getan: Mit Hilfe der Europäischen Union soll die biomedizinische Forschung zur inneren Uhr im Forschungsprogramm (EUCLOCK) auf europäischer Ebene vernetzt werden. In Deutschland nehmen Chronobiologen, Mediziner, Psychologen und Sprachwissenschaftler in einem neuen Forschungsverbund (Ladenburger Kolleg: „Die innere Uhr im Arbeitsalltag“) der Gottlieb Daimler- und Karl Benz-Stiftung noch in diesem Jahr die Arbeit auf. Sowohl im Laboratorium als auch bei Feldstudien in Unternehmen untersuchen sie die innere Uhr im Alltag unter besonderer Berücksichtigung der Schichtarbeit.