



Foto: Maxim Kazmin/istock.adobe.com

## NOBELPREIS FÜR MEDIZIN UND PHYSIOLOGIE

# Warum jeder Mensch über einen regelrechten „Uhrenladen“ verfügt

Die zirkadiane Rhythmik regelt die zeitliche Einordnung der Lebensvorgänge in den Tagesablauf und gehört zum Grundbauplan der eukaryoten Lebewesen. Die Genetik der „inneren Uhr“ wurde jetzt mit dem Medizinnobelpreis gewürdigt.

**S**o wenig sich aus einem Fröhaufsteher eine Nachteule – und umgekehrt – machen lässt, so wenig kann der Tagesschlaf die Nachtruhe ersetzen. Denn der Organismus wird dann dazu gezwungen, gegen seinen natürlichen Tages- und Nachtrhythmus zu arbeiten. Schon die einstündige Verschiebung durch die Umstellung von Sommer- auf Winterzeit (und umgekehrt) empfinden viele Menschen als störend. Denn die Schlafmuster sind ausgesprochen starr, und die „innere Uhr“ lässt sich kaum verstellen.

Solche „gesetzmäßigen“ Rhythmen betreffen nicht nur das Schlafverhalten, sondern den gesamten Organismus: So ändert sich die Frequenz des Herzschlags im Tagesverlauf, die Niere variiert den Transport von Ionen und Elektrolyten, und die Leber die Produktion

von Zucker- und Fettmolekülen. Am Morgen erreicht die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol ihren Höhepunkt und kurbelt so die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit an. Auch Stoffwechsel, Muskelspannung, Konzentration, Blutdruck sowie die Körpertemperatur schwanken im Laufe eines Tages.

### Risiko für Erkrankungen

Das ist sinnvoll, weil sie dadurch den tageszeitlich variierenden Anforderungen angepasst werden können. So ist es zum Beispiel effizient, dass Pflanzen tagsüber, aber nicht nachts, die Maschinerie zur Photosynthese in Betrieb halten. Und Menschen regenerieren den Körper in der Ruhephase der Nacht. Hingegen ist es nicht notwendig, dass zu dieser Zeit das Gehirn Höchstleistungen erbringt.

Störungen in diesem „Zeitsystem“ kann der Organismus vorübergehend kompensieren, auf Dauer führen diese aber zu körperlichen und seelischen Dysfunktionen. Wird der individuelle Tagesrhythmus ständig ignoriert, kann es zu Schlafstörungen, Leistungsabfall und Verstimmungen bis hin zu Depressionen kommen, auch das Risiko für körperliche Erkrankungen steigt.

Wie die Steuerung des zirkadianen Rhythmus auf molekularer Ebene funktioniert, haben die diesjährigen Medizinnobelpreisträger Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael Young beleuchtet. Ihre Entdeckungen erklären, „wie Pflanzen, Tiere und Menschen ihren biologischen Rhythmus so anpassen, dass er mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der Erde übereinstimmt“, so die Begründung der Nobelpreisjury in Stockholm. Dabei lernten die

Wissenschaftler vor allem von einem winzigen Lebewesen, das für die Forschung extrem wichtig ist: die Fruchtfliege. In einem ersten Schritt isolierten sie ein Gen der Insekten, das den Tag-Nacht-Rhythmus steuert. Dabei stießen sie auf ein Protein, das die Zellen während der Nacht anhäufen – und das im Laufe des Tages wieder schwindet. Anschließend entdeckten sie weitere Komponenten dieses Systems.

### Die preiswürdigen Arbeiten

Denn die innere Uhr ist keine homogene Uhr, die für alle Zellen und Gewebe denselben Takt vorgibt. Jede einzelne Zelle, jedes Gewebe, jedes Organ sowie der Gesamtorganismus besitzen ein molekulares Uhrwerk. „Wir verfügen über einen regelrechten Uhrenladen“, sagt Prof. Dr. Gregor Eichele vom MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen. Damit all die Uhren immer dieselbe Zeit anzeigen, müssen sie permanent untereinander synchronisiert werden, jede einzelne Zell-Uhr genauso wie die Organ-Uhren und der gesamte Organismus mit dem 24-Stunden-Licht/Dunkel-Zyklus der Umwelt.

Der primäre Generatormechanismus der zirkadianen Rhythmik wird auf genetischer Basis gesteuert, beruht auf Rückkopplungsprozessen in der Proteinbiosynthese und wird durch den Stoffwechsel realisiert. Das Steuerzentrum ist eine Ansammlung von circa 20 000 eng miteinander verknüpften Nervenzellen – nicht größer als ein Reiskorn: der suprachiasmatische Nucleus (SCN), der mit diversen anderen Gehirnregionen verschaltet ist. Er wird über Hormone gesteuert und reagiert vor allem auf Lichtunterschiede, die ihm von speziellen Zellen der Netzhaut übermittelt werden. Entfernt man den SCN bei Hamstern, so verlieren diese ihren Tagesrhythmus.

Im Jahr 1984 gelang es Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael Young, das Perioden-Gen zu isolieren. Hall und Rosbash entdeckten dann, dass das vom Perioden-Gen codierte PER-Protein während der Nacht akkumuliert und während des Tages abgebaut wird. Das bedeutete also, dass die Konzentration

## Nobelpreisträger



Foto: Summers Pictures Blog

**Jeffrey C. Hall** wurde 1945 in New York geboren. Er ist inzwischen emeritierter Professor der Brandeis University in Waltham, Massachusetts und der University of Maine bei Bangor. 1984 hat Hall zusammen mit anderen das sogenannte „Period Gen“ oder PER entdeckt und isoliert, etwa zeitgleich wie die Gruppe um Young (siehe unten). Das daraus produzierte Protein ähnelte keinem anderen bislang bekannten Protein. „Es war einfach eine total mysteriöse Sequenz von Aminosäuren“, sagte Hall einmal dazu. Seine Gruppe arbeitete dann eng mit der von Rosbash zusammen.



Foto: dpa

**Michael Rosbash** wurde 1944 in Kansas City geboren und ist nach wie vor als Professor an der Brandeis University tätig. Der Anruf, der ihm den Nobelpreis ankündigte, habe ihn „aus dem Tiefschlaf“ geweckt, klagt er im Interview. Zusammen mit Hall erkannte er die Rolle der Schrittmacher-Zellen im Gehirn der Fruchtfliege und die Tatsache, dass diese oszillieren. Sie klärten die autoregulatorische Feedbackschleife auf, die den Kern der inneren Uhr darstellt. Wenige Jahre später wurde klar, dass es Homologe in zahlreichen Tierespezies und auch im Menschen gibt.



Foto: dpa

**Michael W. Young** ist 1949 in Miami geboren und als Professor an der Rockefeller University in New York City angestellt. Nachdem das PER isoliert worden war, entdeckte Young später ein weiteres Gen, das den zirkadianen Rhythmus beeinflusst und nannte dieses „timeless“. Deses Genprodukt TIM bindet an PER. Erst der Komplex aus beiden kann in den Zellkern vordringen, um dort über eine Rückkopplung die PER-Produktion wieder zu hemmen.

des PER-Proteins über einen 24-Stunden-Zyklus (also synchron mit dem zirkadianen Rhythmus) oszillieren muss.

Doch wie entstehen solche zirkadianen Schwingungen und wie bestehen sie weiter fort? Hall und Rosbash vermuteten, dass das PER-Protein die Aktivität des Periodengens über eine Rückkopplungsschleife blockiert. Diese Hypothese war verführerisch, aber ein paar Stücke des Puzzles fehlten noch. Um die Aktivität des Periodengens durch das PER-Protein (das im Zytoplasma produziert wird) zu blockieren, müsste es in den Zellkern, den Sitz der DNA, gelangen.

Im Jahr 1994 entdeckte Young ein zweites Zeit-Gen (timeless), das das TIM-Protein codiert, welches für einen normalen zirkadianen Rhythmus benötigt wurde. Auf „elegante Weise“, so die Nobelpreisjury, zeigte er, dass nur, wenn TIM an PER gebunden ist, beide Proteine in der Lage sind, in den Zellkern einzudringen. Nur als Duett können sie die Aktivität des Perioden-Gens blockieren (inhibitorische Rückkopplungsschleife).

Damit war aber noch nicht geklärt, in welcher Frequenz sich diese Oszillationen ereignen. Erst die Identifikation eines weiteren Gens (doubletime) durch Young brachte die Lösung. Es codiert das DBT-Protein, das die Akkumulation des PER-Proteins verzögert.

### Implikationen für die Medizin

Für Privatdozent Dr. med Dieter Kunz ist es höchste Zeit, dass sich die Medizin endlich die Konsequenzen bewusst macht, die die Verletzung der Gesetze unserer inneren Uhr nach sich zieht. „Ich glaube, dass uns die Vernachlässigung chronobiologischer Erkenntnisse in den nächsten zehn Jahren wie ein Tsunami überrollen wird“, hält der Chefarzt der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St.-Hedwig-Krankenhaus Berlin fest. Wie schädlich Nachtschichten seien, davon könne er mitunter nicht einmal Medizinstudenten überzeugen, die sich dafür bewerben, so der Somnologe und betont: „Wir müssen begreifen, dass Nacht-

schichten, dass die ständige Missachtung der zirkadianen Rhythmen krank machen und dass wir einfach nicht dafür gebaut sind.“ Dazu gebe es „Berge von Befunden“, die man einfach nicht mehr ignorieren könne. Er sieht gleichwohl, dass sich in vielen Bereichen Schichtdienste und Nachtdienste nicht einfach abschaffen lassen.

Aber es gibt die Möglichkeit, besser vorzubeugen. „So sollten Menschen, die besonders vulnerabel sind, sich besonders vor Nachtschichtarbeit hüten“, warnt Kunz. Dazu zählen zum Beispiel Frauen, die für hormonsensitive Brustkrebsformen anfällig sind, etwa Trägerinnen der Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2. Gleiches gelte für Menschen, die zu psychischen Erkrankungen neigen, etwa zu Depressionen. Gerade hier kommt dem im Tagesrhythmus schwankenden Cortisolspiegel eine wichtige Rolle zu.

Entscheidend ist aber auch, richtig vorzubeugen, wenn denn schon Nachtschichten sein müssen. „Man muss die innere Uhr kräftigen, sie so stark machen, dass sie die Abweichungen wegsteckt und sich nicht aus dem Rhythmus bringen lässt“. Dazu zählt, dass man Tage vor dem Nachtdienst bewusst morgens früh viel Licht tankt, um die

Taktgeber wirken zu lassen. Auch nach dem Nachtdienst ist es sinnvoll, sich dann früh morgens eher dem Licht auszusetzen. Das Schlafdefizit sollte eher durch Vorschlafen ausgeglichen werden.

### Anschub für die Forschung

Und wie steht es mit einer Gewöhnung bei längeren Nachtdiensten? „Es ist ein Fehlurteil, dass sich Menschen bei den üblichen Nachtdiensten derart umstellen könnten“, sagt Kunz. Außer bei Ölbohrplattformarbeitern, die ohne Tageslicht komplett vier Wochen umgestellt wurden, ist es nie gelungen zu zeigen, dass sich etwa Pfleger innerhalb einer Woche im Nachtdienst richtig umstellen. „Daher liegt in regelmäßigen Nachtdiensten über mehrere Tage sicher nicht die Lösung“, stellt Kunz fest.

Kunz findet die Vergabe des Nobelpreises an die Rhythmusforscher nicht zuletzt deshalb „ganz toll“, weil dies ein Anschub sein könnte, die medizinische Forschung endlich danach auszurichten. „Wir nehmen früh morgens Blut ab, weil die Menschen dann nüchtern sind, aber welche Werte erhalten wir dann“, kritisiert Kunz. Allein die Cortisolspiegel schwankten im Tagesrhythmus um den Faktor 50. Ebenso müsse man fragen, welche Relevanz denn zum Beispiel PET-Studi-

en im Gehirn hätten, wenn die involvierten Rezeptoren ebenfalls um den Faktor fünf bis zehn schwanken. Wenn dies endlich genügend berücksichtigt würde, müsste womöglich die ganze Diagnostik auf ganz andere, eben chronobiologisch getaktete Füße gestellt werden.

Wie das aussehen könnte, daran arbeitet gerade das Team von Prof. Dr. rer. nat. Achim Kramer an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dort ist es nämlich gelungen, einen Bluttest zu entwickeln, der vergleichsweise einfach Auskunft über die individuelle Chrono-Veranlagung gibt. „Es gelingt damit zu bestimmen, ob jemand eher ein Früh-, ein Spät- oder ein Normaltyp im Hinblick auf seinen Tagesrhythmus ist“, erläutert der Chronobiologe.

Derzeit sucht die Arbeitsgruppe klinische Partner, um den Test in Studien einzusetzen. „Bisher nehmen Studien, die Medikamente testen, keine Rücksicht auf die Chronobiologie der Teilnehmer“, sagt Kramer. Allerdings bestimmt der Tagesrhythmus des Patienten deren Wirkung eben auch. So könnte es gelingen, mit einem einfachen Test die Probanden zu synchronisieren und einen entscheidenden Bias der Studien zu eliminieren. ■

Dr. med. Vera Zylka-Menhorn

Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

## Wie sich die Tag-Nacht-Rhythmik auf Alltag und Erkrankungen auswirkt

- Viele Hormone unterliegen zirkadianer Rhythmik (vor allem ACTH, Cortisol, Katecholamine, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone).
- Verlust der Rhythmizität durch SCN-Läsion, Stress, psychische Störungen (Depression, PTSD), körperliche Erkrankungen (Morbus Cushing).
- Die Schmerzempfindlichkeit schwankt im Tagesverlauf (Gipfel zwischen null und drei Uhr). Analgetika wirken daher schlechter zu Nachtzeiten.
- Chronoepidemiologische Untersuchungen: Krankheiten und Tod treten häufiger zu bestimmten Tageszeiten auf (Beispiel: Herzinfarkt neun Uhr, Hirninfarkt drei Uhr).
- Chronopharmakologie: Medikamente wirken unterschiedlich stark zu be-

stimmten Tageszeiten. In der Onkologie nutzt man das Prinzip der Chronotherapie zur Optimierung der Behandlung von Krebserkrankungen.

- Da die Sekretion von TSH einem zirkadianen Rhythmus unterliegt, ist es wichtig, Zeiten festzulegen, wann Blut abgenommen wird, um die Werte vergleichen zu können.
- Bekannt ist, dass man Patienten mit einer Winterdepression mit Lichttherapie recht erfolgreich behandeln kann.
- Erblindete Menschen leider signifikant häufiger an einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus.
- Vigilanz: Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) lässt in zwei Teilprojekten den Einfluss zirkadianer Rhythmen auf die Sicherheit bei der Arbeit untersuchen. Die retrospektive Analyse von Störfalldaten soll Aufschluss darüber geben, ob sich Artefakte zirkadianer Rhythmen in tageszeitabhängigen Unfallhäufigkeitsverläufen wiederfinden lassen.

dianer Rhythmen auf die Sicherheit bei der Arbeit untersuchen. Die retrospektive Analyse von Störfalldaten soll Aufschluss darüber geben, ob sich Artefakte zirkadianer Rhythmen in tageszeitabhängigen Unfallhäufigkeitsverläufen wiederfinden lassen.

- Nahrungsaufnahme: Gegen Abend nimmt die Glukosetoleranz ab, das gilt insbesondere für Prädiabetiker. Große, kohlenhydratreiche Mahlzeiten sollten daher am Abend vermieden werden.
- Beispiele für tageszeitliche Rhythmen im Immunsystem sind: Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber Bakterien oder unterschiedliche zirkadiane Symptome bei Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis und Asthma.