

FALSCH GETAKTET

Die Uhren in unseren Zellen ticken oft unterschiedlich und manchmal auch zu schwach. Das senkt die Leistungsfähigkeit und macht krank.

von Peter Spork

VIER TAGE EINE SPEZIALBRILLE tragen? Sie morgens gleich aufsetzen und abends erst vor dem Einschlafen abnehmen? Kein Problem, wenn das der Forschung dient, sagten sich zehn gesunde Testpersonen und nahmen eine der scheinbaren Sehhilfen von Dieter Kunz in Empfang. Der Schlafmediziner vom Berliner Sankt-Hedwig-Krankenhaus hatte in das Brillengestell Helligkeitssensoren eingebaut. „Damit können wir die Lichtverhältnisse dort bestimmen, wo sie für uns Menschen besonders wichtig sind: am Auge.“

Das Resultat erschreckt: „Während der gesamten Zeit bekamen die Probanden niemals über einen längeren Zeitraum ausreichende Helligkeit aufs Auge“, sagt Kunz. Die mittlere Helligkeit – statistisch als Medianwert ermittelt – lag in keiner Stunde über 50 Lux. Das sei biologisch gesehen fast schon Dauerdunkel, sagt Kunz. „Wir hielten die Resultate zunächst für Messfehler.“ Dass sich viele Menschen tagsüber in zu schwach beleuchteten Räumen aufhalten, war zwar bekannt. Dass sie aber so selten und kurz ans Tageslicht gehen – und selbst dann, wenn sie es tun, kaum zum hellen Himmel schauen, das war neu. Und es hat eine fatale Konsequenz: Unser Gespür für die Zeit geht verloren. Die inneren Rhythmen, die unsere Zellen und Organe antreiben, verflachen. Sie arbeiten ver-

mehrt gegeneinander und synchronisieren sich immer schlechter mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der Natur.

Längst sind es nicht mehr nur Chronobiologen, also die Erforscher der inneren Uhren, die den Anstieg von Zivilisationskrankheiten wie Fettsucht, Altersdiabetes, Herzinfarkt, dem metabolischen Syndrom oder gar Depressionen mit einem Leben ohne Rhythmus in Verbindung bringen. Auch Psychiater und Internisten verweisen auf eine Vielzahl von Studien, die alle das Gleiche sagen: Ticken innere Uhren falsch, gerät der Stoffwechsel in Körper und Gehirn rasch aus dem Gleichgewicht, und das Risiko für viele Leiden steigt.

DER DIRIGENT IM GEHIRN

Mittlerweile entwickeln Chronobiologen Konzepte für den Umgang mit Nacht- und Schichtarbeit, geben Tipps gegen Rhythmusstörungen oder Schlaflosigkeit. Und sie erforschen, welch gewaltigen Einfluss Licht und Nahrungsaufnahme am Tag sowie Dunkelheit und Fasten bei Nacht haben. Der britische Neurobiologe Russell Foster entdeckte 1999 spezielle Lichtrezeptoren in der Netzhaut von Säugern. Er nannte sie Melanopsin-Zellen, da sie ein Sehpigment gleichen Namens enthalten. Diese Zellen messen die Helligkeit des ins Auge fallenden Lichts und steuern zum Beispiel den

Pupillenreflex. Vor allem aber helfen sie dem zentralen Dirigenten der inneren Uhren, seine Eigenrhythmik an die äußere Zeit anzupassen. Der Dirigent sitzt im Zwischenhirn: Der suprachiasmatische Nucleus, kurz SCN, besteht aus einer paarigen Ansammlung von etwa 20000 rhythmisch aktiven und elektrisch gekoppelten Nervenzellen. Senden die Melanopsin-Zellen der Netzhaut an den SCN eindeutige Daten – helle Tage, dunkle Nächte –, so gelingt es diesem gut, seinen Eigenrhythmus auf genau 24 Stunden zu takten.

Diesen Takt überträgt der SCN dann in den Organismus: Gegen Ende der Nacht löst er die Ausschüttung des Hormons CRH aus und kurbelt so den Stresshormonspiegel an. Abends befiehlt er der Zirbeldrüse, das Nachthormon Melatonin auszuschütten. Und über seine Kontrolle der Körperkern-temperatur, die spätnachts rund ein Grad geringer ist als nachmittags, versorgt er die Organe mit einem indirekten permanenten Zeitsignal.

DAS MOLEKULARE UHRWERK

Das Licht gilt als der zentrale Zeitgeber des Menschen. Lichtduschen am Vormittag – beispielsweise der gemütliche Gang ohne Sonnenbrille zu Fuß zur Arbeit – zählen dabei doppelt, sagt Dieter Kunz: „Morgendliches Licht macht akut wach, und es verstärkt die Ausschläge der inneren Uhren.“ Sein Kollege Christian Cajochen vom Universitätsklinikum Basel konnte sogar zeigen, dass man das gezielte Anstoßen der biologischen Pendel therapeutisch nutzen kann: „Depressiven Patienten hilft es enorm, wenn man sie morgens für sieben Stunden ins Freie schickt.“ Und wer nicht nach draußen komme, könne sich zum Beispiel eine Lichttherapielampe auf den Schreibtisch stellen.

Doch wie viele innere Uhren besitzt der Mensch überhaupt? Und wie funktionieren sie? „Jede unserer Zellen ist ihre eigene innere Uhr“, antwortet Paolo Sassone-Corsi von der University of California in Irvine, USA. Im Körper ticken Billionen Uhren vor sich hin. Verantwortlich dafür sind etwa zwölf sogenannte Uhren-Gene, die im Zusammenspiel mit mindestens 20 Modulatoren ein hochkomplexes molekulares Uhrwerk bilden.

KOMPAKT

- Rund ein Dutzend Gene und 20 Modulator-Substanzen halten die Billionen Uhren in Gang, die in unserem Körper ticken.
- Sie steuern die zeitgerechte Ausschüttung von Verdauungsenzymen, Wachstumshormonen und anderen Stoffen im Tagesverlauf.
- Unsere inneren Uhren sind leicht störrisch – durch Lichtmangel, Schichtarbeit und starre Arbeitszeiten.
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Übergewicht und Diabetes können die Folge sein.

Er kennt sich aus mit den inneren Uhren bei Mensch und Tier: Till Roenneberg, Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, ist Deutschlands bekanntester Chronobiologe. Seit Jahren kämpft er für eine Arbeitswelt, die mehr Rücksicht auf Morgenmuffel nimmt, und für einen späteren Schulanfang im Interesse der Kinder. Auch die Zeitumstellung zweimal im Jahr kritisiert der mediengewandte Wissenschaftler, weil sie zu Schlafstörungen und Übermüdung führen kann.



Uhren-Gene enthalten den Code für Eiweiße, die das Ablesen anderer Gene auslösen oder beenden. „Transkriptionsfaktoren“ nennen die Genetiker solche Stoffe. Im Zusammenspiel mit anderen Uhren-Eiweißen und nach einer biochemisch bedingten Zeitverzögerung schwächen sie ihre eigene Produktion ab. Stimmen alle Stellgrößen, kommt es zu stabilen rhythmischen Schwankungen: Die Konzentrationen der beteiligten Stoffe steigen und sinken in einem konstanten Takt. Dabei werden die Höhe der Pendel-Ausschläge (Amplitude), deren Häufigkeit (Frequenz) und ihr zeitlicher Bezug zueinander (Phase) über die zahlreichen Modulatoren geregelt, die zum Teil wiederum abhängig von äußeren Signalen sind.

Die Uhren-Gene haben die Zellen fest im Griff. „Bis zu 15 Prozent aller Gene einer Zelle schwingen in ihrer Aktivität im Tages-

verlauf auf und nieder“, weiß Sassone-Corsi. Welche dies sind, hänge vom Gewebe ab. Letztlich unterwerfen sich etwa 90 Prozent aller menschlichen Gene irgendwo im Körper dem Diktat einer inneren Uhr. „Eigentlich ist fast alles rhythmisch“, sagt Achim Kramer, Experte für Uhren-Gene an der Charité in Berlin. Fast alle genetische Aktivität pulsiere auf und nieder. Doch während man früher dachte, die molekularen Pendel würden die Zellfunktionen direkt steuern, kommt derzeit die „Epigenetik“ ins Spiel – der „zweite Code“ in unserem Körper, der Gene an- und abschalten kann (bild der wissenschaft 3/2011, „Die Auferstehung des Monsieur Lamarck“).

Epigenetische Modifikationen können ganze Gen-Aktivitätsmuster einfrieren. Doch diese Muster verändern sich offenbar in fast allen Zellen im 24-Stunden-

Takt. Verantwortlich ist ein zentrales epigenetisches Schaltersystem, der Histon-Code. Acht Histon-Eiweiße bilden Kügelchen, um die sich der DNA-Faden mehr oder weniger fest aufwickelt. Ist diese Bindung stark, sind die benachbarten Gene nicht aktivierbar, ist sie locker, können diese abgelesen werden. Mithilfe von Enzymen verändert die Zelle die Biochemie einzelner Histone und kontrolliert damit ihre Gene. Und genau diese Enzyme sind offensichtlich auch Partner der Uhren-Eiweiße.

UMBAU IM ZELLKERN

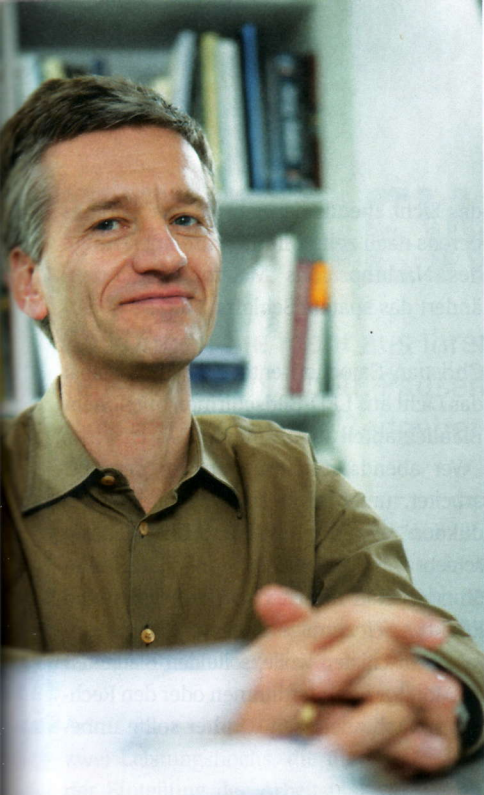
Praktisch bei allen Lebensformen – Säugtieren, Insekten, Pflanzen und Pilzen – machen die inneren Uhren gemeinsame Sache mit Histonmodulatoren. Die Uhr-Proteine heften sich zum Beispiel an Stoffe, die Methylgruppen an die Eiweißkügelchen anlagern oder Acetylgruppen von Histonen entfernen. Dadurch wird das DNA-Eiweiß-Gemisch im Zellkern, das sogenannte Chromatin, permanent umgebaut und mit ihm das Gen-Aktivitätsmuster im Tagesakt verändert.

Weil die epigenetischen Enzyme spezifisch arbeiten, sind immer nur jene Gene im Spiel, die eine Zelle tatsächlich braucht. Die Leber produziert zum Beispiel nur dann Verdauungsenzyme, wenn sie mit einer Nahrungsaufnahme rechnen kann. So entdeckte der Endokrinologe Dan Feng aus Philadelphia, USA, dass in Leberzellen von Mäusen am Tag, wenn die Tiere fast nur schlafen, der Histonmodulator HDAC3 zusammen mit dem Uhren-Eiweiß „Rev-erb alpha“ 14000 Gene abschaltet. Nachts, während der Aktivitäts- und Fressphase der Tiere, fehlt das Uhren-Eiweiß, und bis auf 100 Gene sind alle zuvor stumm geschalteten Gene aktivierbar. Störte Feng das System, lief der Stoffwechsel der Mäuse aus dem Ruder. Sie bekamen eine Fettleber. Schon länger ist bekannt, dass Mäuse, die nur gegen ihren inneren Rhythmus fressen dürfen, trotz gewöhnlicher Kalorienzufuhr übergewichtig werden und ein erhöhtes Risiko für Diabetes haben. Überträgt man dieses Szenario auf den Menschen, versteht man gut, warum Schichtarbeiter so oft unter Stoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Krankheiten leiden. Und man versteht, wie wichtig Essen zur rechten Zeit ist.

DIE INNEREN UHREN IM KÖRPER DES MENSCHEN



Muskeln	
▲ Fettsäure-Aufnahme	▲ oxidativer Stoffwechsel
▲ Glukose-Verbrauch	
Fettgewebe	
▲ Fettneubildung	▲ Fettabbau
▲ Produktion von Adipoektin	▲ Leptin-Ausschüttung
Leber	
▲ Glykogen-Synthese	▲ Glukose-Neubildung
▼ Cholesterin-Synthese	▲ Glykogen-Abbau
▲ Gallensäure-Synthese	▲ Neubildung von Mitochondrien
Bauchspeicheldrüse	
▲▼ Insulin-Ausschüttung	▲ Glukagon-Ausschüttung



Dieter Kunz (links) von der Charité Berlin hat mit einem Feldversuch festgestellt, dass die Deutschen tagsüber zu wenig Licht abbekommen. Christian Cajochen (oben, Mitte, in seinem Basler Schlaflabor), wies nach, dass Licht am Vormittag gegen Depressionen hilft.

Für die sogenannten peripheren inneren Uhren, die sich nicht im Gehirn, sondern in Organen wie Darm, Bauchspeicheldrüse und Muskeln befinden, spielen das Licht und der SCN nur eine untergeordnete Rolle, weiß Achim Kramer. Aber: „Mit Essen zum richtigen Zeitpunkt kann ich möglicherweise die Amplitude der Uhren gezielt verstärken.“ Dieser Effekt lasse sich zum Beispiel auf Geschäftsreisen nutzen: „Wenn ich nur für vier Tage nach San Francisco fliege, dann esse ich dort halt nachts zu Mittag, damit sich meine peripheren inneren Uhren gar nicht erst umstellen.“

WIE DIE LEBER TICKT

Der Molekularbiologe Michael Hottiger von der Universität Zürich erforscht den Einfluss der Nahrung auf die innere Uhr der Leber: „Es gibt vermutlich gleich mehrere direkte Verbindungen zwischen dem Stoffwechsel und den inneren Uhren in peripheren Organen.“ An der Schnittstelle säßen Enzyme, die das Gen-Aktivitätsmuster in

der Leber regulieren. Denn sehr viele aktive Enzyme „hängen in ihrer Wirkung direkt von metabolischen Produkten ab“. Doch diese Stoffwechselprodukte, etwa NAD^+ und Acetyl-CoA, unterliegen nicht nur selbst dem Diktat einer inneren Uhr. Ihre Konzentration schwankt auch stark, wenn wir essen, was wiederum das molekulare Uhrwerk verändert. „So kann eine Mahlzeit zum falschen Zeitpunkt die inneren Uhren deutlich verstellen“, sagt Hottiger.

Dem vormittäglichen Gang ans Licht, wie ihn Dieter Kunz empfiehlt, sollte deshalb laut Hottiger ein energiereiches Frühstück vorangehen und ein großzügiges Mittag-

essen folgen. Das unterstütze den natürlichen Rhythmus ideal. Esse man dagegen spätabends noch einen Teller Nudeln, verschiebe sich der Rhythmus. „Die Leber hat dann das Gefühl, es sei helllichter Tag.“

Ein besserer Umgang mit den entscheidenden Zeitgebern Licht und Nahrung gilt also als effektives Mittel gegen Volkskrankheiten. Außerdem kann eine chronobiologisch orientierte Lebensumstellung Menschen helfen, ihre Leistungsfähigkeit zu steigern (mehr dazu im Beitrag „Zeit gewinnen“ auf S. 41). Die Grundlagenforschung liefert aber auch neue Ansatzpunkte für Medikamente, weiß Achim Kramer: „Substanzen, die sich

mauritus images/Alamy

Sie machen's richtig: New Yorker Bürger zieht es an sonnigen Frühlingstagen in den Central Park. Auch ein kräftiges Frühstück und ein großzügiges Mittagessen helfen, die inneren Uhren zu synchronisieren.



zum Beispiel an Rev-erb alpha binden, könnten eines Tages das gestörte innere Uhrwerk von Schichtarbeitern stabilisieren oder gegen einen Jetlag helfen.“

MEIST ERST ABENDS IN HOCHFORM

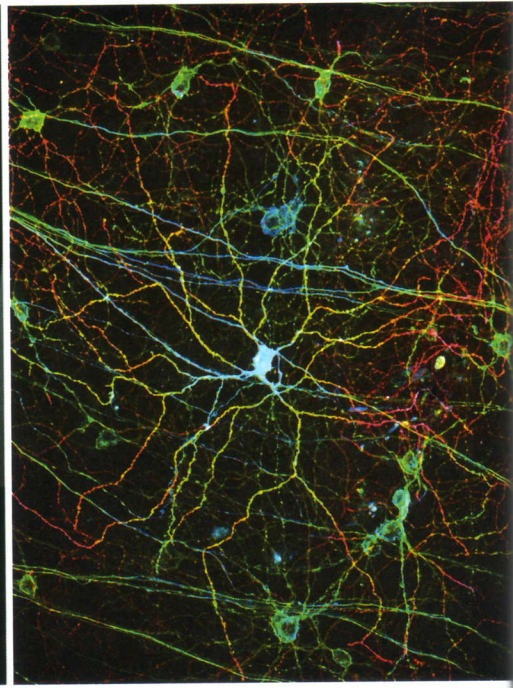
Doch vorerst müssten wir selbst unser Leben wieder besser mit den inneren Rhythmen in Einklang bringen. Auch hier hat die Chronobiologie Überraschungen parat. „Wir müssen viel, viel mehr individualisieren“, fordert Deutschlands bekanntester Chronobiologe, Till Roenneberg von der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität. Er erforscht die menschlichen Chronotypen, also das individuell verschiedene innere Tempo, das weitgehend vom

Prozent der Normalbürger ein Problem mit den üblichen Arbeitszeiten von 9 bis 17 Uhr. „Diese Menschen werden wegen ihrer inneren Uhren abends nicht rechtzeitig müde und müssten morgens eigentlich länger schlafen“, sagt Roenneberg. Das Resultat sei ein „sozialer Jetlag“, den man auch am Wochenende kaum ausgleichen könne. Der Ausweg liegt auf der Hand: „Warum kann man die Arbeitszeiten nicht stärker flexibilisieren?“ Wenn alle so lange schlafen dürften, dass sie ohne Wecker aufstehen könnten, profitierten Arbeitgeber und Angestellte gleichermaßen. Denn die Menschen würden mehr leisten, weniger Fehler machen und hätten mehr von ihrer Freizeit.

das Licht abends dagegen zu kalt, sorgt es bereits nach zehn Minuten für einen Abfall des Nachthormons Melatonin und verändert das spätere Schlafmuster.

Christian Cajochen entdeckte, dass selbst das Licht aus LED-Bildschirmen mit hohem Blaulichtanteil auf die inneren Uhren wirkt. „Wer abends fünf Stunden vor dem PC arbeitet, unterdrückt seine Melatonin-Produktion“, sagt der Basler Forscher, „das verschiebt das Müdewerden um bis zu eine Stunde.“ Nachtarbeiter könnten sich diesen Effekt gezielt zunutze machen. Wer dagegen rasch einschlafen wolle, solle den Blauanteil im Monitor herunterdimmen oder den Rechner einfach auslassen. Und er sollte unbe-

ddn images/dapd/D. Hecker; S. Panda, Salk Institute for Biological Studies and Dr. James Fitzpatrick, Waitt Advanced Biophotonics Center



Lichtdusche inklusive: Im „Energie Café“ in Bremen (links) kann man auch im dunklen Winter die Stimmung aufhellen lassen. Melanopsin-Zellen (rechts) sind lichtempfindliche Sensoren der Netzhaut. Sie helfen, die innere Uhr zu stellen, wirken aber auch beim Sehen mit.

Alter und den geerbten Uhren-Genen abhängt. Das Schichtarbeitsproblem lässt sich laut Roenneberg drastisch lindern, wenn man die inneren Uhren berücksichtigt: „Frühtypen, die morgens ohnehin nicht lange schlafen können, übernehmen die Frühschicht, Spätypen die Nachtschicht.“ Und: „Spätschichten belasten sowieso fast niemanden.“ Die große Mehrheit der Menschen ticke so langsam und gehe so wenig ans Licht, dass sie erst abends zur Hochform auflaue. Demgegenüber hätten 93

Für wen solche Forderungen utopisch klingen, der muss kleiner anfangen, etwa mit der Wahl des Leuchtmittels. So scheint der Anteil des Blaulichts im Wellenlängenbereich um 480 Nanometer besonders wichtig für das innere Uhrwerk zu sein, da die Melanopsin-Zellen vor allem darauf ansprechen. „Morgens ist kaltweißes Licht mit einem hohen Blaulichtanteil gut. Abends sollte es warmweiß sein, etwa von einer Kerze oder Glühbirne“, entwirft Dieter Kunz ein ideales Beleuchtungsprofil. Ist

dingt im Dunkeln Zähne putzen. Dieter Kunz staunte nämlich nicht schlecht, als er die Brillenträger-Studie auswertete: Der hellste Moment am ganzen Tag war meist der abendliche Blick in den besonders hell erleuchteten Badezimmerspiegel. ■



PETER SPORK schreibt nicht nur oft und gerne über Chronobiologie, er hält auch gut besuchte Vorträge zum Thema innere Uhren.