

Chronobiologie:

Von der Pünktlichkeit des Lebens

Martin Meyer

Vielen Menschen ergeht es heutzutage wie einem Schichtarbeiter, wo die innere biologische Zeit und äußere Bedürfnisse oft nicht zusammenpassen. Der Mensch besteht aus unzähligen biologischen Uhren, welche fein orchestriert zu einem funktionierenden Ganzen dirigiert werden. Auf die Pünktlichkeit der inneren Uhr ist Verlass. Wir nehmen sie überall hin mit und sie synchronisiert sich immer mit den ändernden Umständen, aber nur langsam. Geben wir unseren inneren Uhren etwas Zeit sich anzupassen und achten wir auf einen stabilen Lebens-Rhythmus, der abgestimmt ist auf den äußeren Hell/Dunkel-Wechsel, sind wir gesünder und signifikant besser gelaunt.



Foto © Romolo Tavani – Shutterstock.com,
Graph Druckkula GmbH

Von Bakterien über Pilze und Pflanzen bis zum Menschen regeln sog. innere Uhren den täglichen Rhythmus des Lebens, wann es stoffwechselt, Blüten öffnet, schläft oder aktiv ist. Die Erdrotation zwingt irdischem Leben seit dessen Entstehung einen Licht-Dunkelwechsel auf. Nicht nur die Intensität und die Farbe des Lichts schwanken innerhalb von 24 Stunden, sondern auch Temperaturen auf der Erdoberfläche; teilweise so massiv, dass die Umgebung entweder vor Kälte erstarrt oder beinahe kocht. Als Antwort auf diese Herausforderung entwickelten sich biologische Uhren. Orga-

nismen, die nicht nur auf fluktuierende Umgebungsbedingungen reagieren konnten, sondern diese verinnerlichten und antizipierten, haben sich über die Jahrmillionen bis zum heutigen Tage durchgesetzt. Seit den 1980er Jahren sind die Gene und molekularen Bausteine biologischer Uhren bekannt, was 2017 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin geehrt wurde. Das Forschungsgebiet der Chronobiologie untersucht die Verbindung von Zeit und Leben.

Unabhängigkeit von äußeren Faktoren- endogene Rhythmik

In völliger Dunkelheit und Isolation von der Außenwelt gibt die innere Uhr den Takt an, und bestimmt so, wann es Zeit ist, aktiv zu sein, und wann geruht wird. Das heißt, dass nicht äußere Umweltfaktoren, sondern innere Faktoren für das Ticken der Uhr verantwortlich sind. Irgendwann geht aber dabei die **Synchronizität** mit dem Tageslauf der Außenwelt verloren, was beweist, dass der Rhythmus nicht nur eine Reaktion auf einen täglich wiederkehrenden äußeren Reiz war [1]. So zum Beispiel ist es genetisch vorprogrammiert, dass der Mensch am Tag wach ist [4]. Und er tut dies sehr pünktlich, auch wenn er keinen Wecker mehr hat und im Labor unter konstanten Bedingungen lebt, wo ihn keine äußeren Reize mehr beeinflussen. Interessanterweise entsprechen die Periodenlängen im Menschen nicht genau dem der Erdrotation, sodass er in der Laboranordnung tatsächlich jeden Tag etwa 10 Minuten später schlafen geht. Bei fehlenden äußeren Einflüssen läuft der **Schlaf/Wachrhythmus** frei, so wie er genetisch programmiert ist. Aber jeder Mensch ist anders. Entweder ist der innere Rhythmus etwas länger als 24 Stunden oder ein wenig kürzer. Das Spektrum im Menschen reicht von ca. 23,5 Stunden bis 25 Stunden. Im Schnitt sind es aber etwa 24,15 Stunden [10]. Es sind also circadiane Periodenlängen von ungefähr 24 Stunden (lat. circa «ungefähr» und lat. dies «Tag»), die unseren Tagesablauf maßgebend mitbestimmen.

Verschiebbarkeit der Periodenposition und Periodenlängen

Außerdem können endogene biologische Rhythmen verschoben werden. Sie ändern aber deshalb ihre Periodenlänge nicht. Reist der Mensch schnell und weit genug über Zeitzonen hinweg, leiden wir plötzlich unter Jetlag. Wir wachen mitten in der Nacht auf, sind vielleicht hungrig und der Tag könnte nun eigentlich beginnen. Nicht die Länge des inneren Rhythmus änderte, sondern der ganze Rhythmus ist verschoben und läuft zeitversetzt im Vergleich zur Außenwelt zuverlässig weiter, bis die innere Uhr ihren Takt neu positioniert hat und an die lokale Zeit angleicht.

Ein biologisches Uhrwerk muss, um synchron zu bleiben, mit seiner Außenwelt kommunizieren, damit es die Position seines Rhythmus täglich neu einstellen kann.

Es braucht einen Zeitgeber. Für den Menschen ist es Tageslicht, welches über die Augen das gesamte Innenleben mit dem Licht/Dunkelwechsel der Außenwelt justiert [22]. Aber auch soziale Interaktionen und **Nahrungsaufnahme** können als Zeitgeber fungieren [14]. So zum Beispiel ist die Stoffwechselaktivität der Leber stark über den Zeitplan der Nahrungsaufnahme beeinflussbar.

Ohne dass wir unseren inneren Rhythmus tag täglich neu mit der Umwelt abgleichen, wären wir bald nicht mehr synchron mit der Außenwelt. So ergeht es manchen blinden Menschen. Ist die Lichtwahrnehmung nicht vorhanden oder defekt, kann die innere Zeit nicht mehr mit der äußeren abgeglichen werden. In der Folge läuft der innere Rhythmus frei. Viele blinde Menschen würden ohne die antrainierten sozialen Gepflogenheiten daher jeden Tag zu einer etwas späteren oder früheren Stunde Schlafen gehen. Da sie aber nicht mehr innen mit außen abgleichen können, beginnt der Schlaf/Wach-Rhythmus auseinanderzufallen. Fehlen die äußeren

Zeitgeber, ähnlich wie unter der vorher genannten Laborbedingung, läuft das System frei in seiner eigenen Taktlänge pünktlich und ungehindert weiter. Regelmäßigkeit scheint für das Zusammenspiel im menschlichen Organismus ein zentrales Element zu sein. Neben circadianen Rhythmen finden sich im menschlichen Organismus auch Periodenlängen von gerade Mal ein paar Millisekunden oder solche die sich über ein ganzes Jahr erstrecken. Zu den kürzesten **Periodenlängen** gehören Beta Frequenzen von 12,5-30 Herz (33-80 Millisekunden) produziert von Nervenzellen, welche wir im EEG während des Wachzustandes beobachten. Oder der Rhythmusgenerator im Sinusknoten des Herzens tickt mit einer Frequenz von ungefähr 1 Herz (1 Sekunde). Aber auch länger als einen Tag dauernde Periodenlängen wie zum Beispiel der Menstruationszyklus der Frau sind wichtige Rhythmen. Es gibt Hinweise, dass der Mensch ähnlich wie einige marine Lebewesen vom lunaren circa 29,5 Tage dauernden Zyklus beeinflusst wird. Während des Mondzyklus verändern sich EEG, Einschlaf- und Aufwachzeiten und Totale Schlafzeit und sogar Melatonin-Werte [7]. Die Komplexität biologischer Rhythmen ist enorm. Deren Zusammenspiel und Durcheinander, das entsteht, wenn plötzlich Unregelmäßigkeit den Tag bestimmt, beginnen wir langsam zu verstehen.

Plastizität der endogenen Rhythmen

Ein zentrales und noch nicht ganz aufgeklärtes Kuriosum endogener biologischer Uhren ist deren **Temperaturresistenz**. Denn nach den thermodynamischen Gesetzen ist die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen temperaturabhängig. Dies trifft für biologische Uhren nicht zu. Hier scheinen Kompensationsmechanismen aktiv zu sein, welche grundlegende thermodynamische Gesetze aushebeln. Physiologische Temperaturschwankungen innerhalb eines Lebewesens vermögen die Dauer der zyklischen Gen-Aktivitäten und Proteinkonzentrationen im molekularen Uhrwerk nicht zu beeinflussen. Beim Menschen und Lebewesen mit nur geringen Körpertemperaturschwankungen ist dies nicht so zentral. Aber es ist erstaunlich, dass bei Cyanobakterien die Zykluslänge stets gleich bleibt, egal ob sie in der 30° warmen oder 60° heißen Umgebung leben [17]. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Natur biologischen

Rhythmen eine gewisse Robustheit einverleibt hatte, um das Überleben des jeweiligen Organismus zu sichern.

Von der Zelle zum Organismus und vice versa

Leberzellen, Nierenzellen [13], Pankreaszellen [19], Immunzellen und sogar reife rote Blutkörperchen [18] ohne Zellkern, aber auch Tumorzellen, bauen periodisch Stoffwechselprodukte auf und wieder ab, sodass jedes Organ seinen Rhythmus hat. Und wir wissen heute, dass es einen obersten Dirigenten gibt, der die Leber, den Pankreas und alle anderen Zell-Uhren mit sich und der Außenwelt synchronisiert. Eine Ansammlung von ca. 10 000 Zellen, paarig angelegt im vorderen Hypothalamus oberhalb der Sehkreuzung, steuert das gesamte Uhrensystem [12]. Der sog. Nucleus Suprachiasmaticus ist etwa so groß wie eine Erbse. Dieses kleine Hirngewebe steht mit der Außenwelt über die Netzhaut der Augen in Kontakt und synchronisiert innen mit außen. Ist das Licht genügend hell und

besitzt hohe Blauanteile, aktiviert es spezielle Nervenzellen der Netzhaut, die nur auf dieses Blaulichtspektrum empfindlich sind und mit dem eigentlichen Sehen von Farben und Gegenständen unserer Umwelt nichts zu tun haben. Die Information «es ist Tag» wird über den Sehnerv ans Gehirn weitergeleitet, wo die Position des Rhythmus angepasst wird und es diese Information an alle Zell-Uhren im restlichen Körper über Hormone (zum Beispiel Melatonin und Cortisol) und Nervenverbindungen kommuniziert. Aber nicht nur helles Tageslicht hat diese Fähigkeit, sondern eben jede Lichtquelle (z. B. LED-Lampen, TV, Tablets, große Smartphones), die genügend intensiv dieses Blaulichtspektrum abstrahlt.

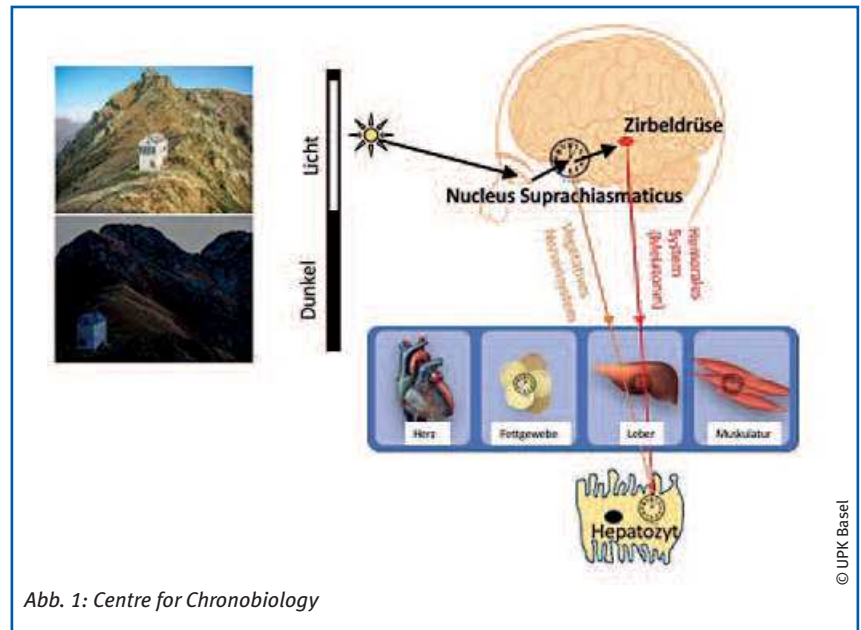


Abb. 1: Centre for Chronobiology

© UPK Basel

Äußere versus innere Synchronizität

In der heutigen Zeit, wo künstliches Licht 24 Stunden lang unser Leben erhellt, ist es nicht verwunderlich, dass der Mensch und alle in seiner Nähe lebenden Lebewesen oft zur falschen Zeit Licht ausgesetzt sind. Dieser Umstand besitzt das Potenzial, den inneren Rhythmus zu verschieben [9]. Somit können wir das «näb de Schueh» (d.h. neben sich stehen, neben der Spur sein, durch den Wind sein) wie es im schweizer Dialekt heißt, wörtlich nehmen. Mit der ständig ändernden Lichtintensität und Tagesaktivitäten ändern sich auch Essenszeiten. In der Folge ist das gesamte Verdauungssystem sich ständig ändernden Bedingungen ausgesetzt. Und gleiches trifft auf soziale Interaktionen zu. Daher ist es nicht erstaunlich, dass sich zum Beispiel der Stoffwechselrhythmus der Leber von seiner Position im inneren Taktgefüge lösen kann, sodass er plötzlich zum Rest des Körpers verschoben läuft [21].

Tiermodelle, welche Schichtarbeit simulieren, weisen darauf hin, dass zusätzlich zum verschobenen inneren Rhythmus, auch Organe untereinander asynchron werden können [2]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die fein abgestimmte Produktion von Glucose auf die pankreatische Insulinproduktion sowie auf die Insulinresistenz von peripheren Zellen desynchronisieren läßt. Aber nicht nur das. Es scheint sogar innerhalb eines Organs möglich, dass sich biochemische Prozesse desynchronisieren lassen [20]. Somit ist das Durcheinander komplett. Wie aber diese pathophysiologischen Modelle auf den Menschen anzuwenden sind, und ob dies die fehlenden Erklärungsmodelle sind, welche Übergewicht und Herz-Kreislaufkrankungen miterklären, ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Schichtarbeit und asynchrone biologische Rhythmen

Biologische Rhythmen prägen unsere gesamte Physiologie, von der genetischen Ebene über komplexe metabolische und elektrophysiologische Prozesse, bis hin zu unserem Verhalten. Alles zu seiner Zeit! Unsere innere Uhr gibt dem Menschen klar vor, nachts zu schlafen. Dies hat sich in unserer genetisch definierten Konstitution bis heute nicht geändert. Nur die gesellschaftlichen und kulturellen Anforderungen ändern sich im Laufe der Geschichte. Und der Mensch passt sich an, so gut er eben kann. Heute ist in unserer zunehmend rastlosen 24 Stunden-/7 Tage-Welt Nachtarbeit und wechselnde Schichtarbeit nicht mehr wegzudenken.

Laut einem Bericht aus dem Staatssekretariat für Wirtschaft (SECO) von 2013 arbeiten in der Schweiz ca. 20 % der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer im Schichtbetrieb, Tendenz steigend, und ein großer Anteil davon auch nachts [23]. Schichtarbeiter wechseln je nach Schichtplan während der Woche mehrmals die Schicht. An den Wochenenden ändern sie häufig ihren Schlaf-Wachrhythmus erneut, um ihre sozialen Kontakte zu pflegen. Am Montag beginnt die Arbeitswoche vielleicht mitten in der Nacht. Und es beansprucht meistens noch etwas Zeit vom Bett bis zum Arbeitsort. Zwei Tage später verschieben sie ihren Rhythmus in die Mittelschicht mit Arbeitsbeginn ungefähr 8 Stunden später, um dann nach zwei Tagen für den Spätdienst anzutreten, wofür sie ihren Schlaf-Wach Rhythmus wieder um 8 Stunden verschieben. Was ist das Problem?

Es zermürbt die gute Laune und den Körper. Aber es ist natürlich mehr als nur anstrengend! Denn der Wechsel vom Frühdienst in den Mitteldienst ist fürs Gehirn eines Schichtarbeiters rasch vollzogen, aber für den Rest des Körpers «leider» nicht [28]. Schichtarbeiter sind im Vergleich zur normalen Bevölkerung oft wach, wenn für ihre innere Uhr Nacht ist. Sie müssen schlafen, wenn es ihnen ihr innerer Rhythmus eigentlich nicht erlaubt. Sie schlafen deshalb häufig zu wenig. Sie essen zu Zeiten, wo ihr Verdauungssystem nicht darauf eingestellt ist. Eine Regelmäßigkeit in sozialen Kontakten ist praktisch aufgehoben und schwanken meistens ebenso wie die physiologischen Prozesse unvorhersehbar hin und her. Schichtarbeiter sind ständig mit der Außenwelt asynchron. Sie leiden unter einem permanenten Jetlag.

Diese ständige Asynchronität mit dem Rhythmus der Außenwelt läßt den Schluss zu, dass Jahre lange Schichtarbeit Folgen für die Gesundheit birgt [5]:

- ▶ Übergewicht [29]
- ▶ Herz-Kreislaufkrankungen [30]
- ▶ Diabetes [3]
- ▶ Krebserkrankungen [24]
- ▶ Erschöpfungszustände [31]
- ▶ Insomnie [31]
- ▶ Depressionen [16]

Was können wir tun, um synchron zu bleiben?

Die Antwort ist ziemlich einfach. Regelmäßigkeit in allem, was wir tun. Und wenn wir etwas tun, dann zum richtigen Zeitpunkt - sei es nun Schlafen oder Essen. Gleichbleibende Zeiten und genügend Zeit im Freien, damit wir mithilfe von Sonnenlicht im Rhythmus bleiben. Aber mit **Chronotherapie** ist es bereits möglich, den Dirigenten, also das erbsengroße kleine Hirngebiet im Hypothalamus zu beeinflussen. Und zwar mit Licht oder Melatonin. Licht und Melatonin zur richtigen Zeit stabilisiert oder verschiebt den inneren Rhythmus. Es ist möglich, mit einem **Lichtimpuls** zum richtigen Zeitpunkt am Abend das System bis zu ca. drei Stunden akut nach hinten zu verschieben, sodass die innere Uhr am Tag nach der Behandlung zwei Stunden später als am Vortag auf Nacht umschaltet [27]. Dies ist auch der Grund, weshalb es mehrere Tage dauert, bis wir das Gefühl von Jetlag überwunden haben, wenn wir zum Beispiel nach Osten reisen. Aber auch eine Vorverschiebung mit einem gezielten Lichtimpuls zur richtigen Zeit am Morgen ist möglich um ein oder zwei Stunden. Irgendwie hat es die Natur aber so vorgesehen, dass sich die Nachtverschiebung einfacher vollzieht und eine Reise nach Osten weniger lang Jetlag verursacht.

Das aktuelle Therapiekonzept für desynchrone Schichtarbeiter basiert auf der Erkenntnis, dass es möglich ist, den inneren Rhythmus in Position zu halten, ihn zu stabilisieren, um die ständigen Verschiebungen bei häufigen Schichtwechsel zu minimieren [25]. Andererseits ist es möglich, den inneren Rhythmus mit dem Schlaf-Wachrhythmus parallel zu verschieben, sodass bei ständiger Nachtarbeit auch die innere Uhr eine Tag-Nachtumkehr vollzieht. Dies ist aber nur unter strikter Lichtvermeidung am Tag möglich und bei konsequenter Umstellung des Lebensrhythmus, was eine große Herausforderung für sich darstellt. Da aber Sonnenlicht für uns Menschen nicht nur als Zeitgeber fungiert, sondern verschiedene physiologische Funktionen hat, und unabhängig von der Tageszeit auf unsere Psyche positiv einwirkt, ist diese komplette Umstellung sehr wahrscheinlich nicht auf Dauer umsetzbar. **Chronobiologische Therapiekonzepte** haben außerdem bei psychiatrischen Erkrankungen wie den affektiven Störungen [15] und Psychosen große klinische Relevanz [6]. So ist eine feste auf den Patienten angepasste Tagesstruktur und ein entsprechender Schlaf-Wachrhythmus bei Depressionen [8,11], bipolaren Erkrankungen [26] und Psychosen neben Medikamenten eine zentrale Therapiekomponente.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Autor

Dr. med. Martin Meyer

Centre for Chronobiology
Psychiatric University Clinics
Wilhelm Klein-Straße 27

CH - 4002 Basel

Fax: + 41 61 325 55 56

E-Mail: martin.meyer@upkbs.ch

<http://www.chronobiology.ch>

Literatur

- [1] Aschoff J. Circadian Rhythms in Man. *Science* 1965;148(3676):1427-1432.
- [2] Atger F, Mauvoisin D, Weger B et al. Regulation of mammalian physiology by interconnected circadian and feeding rhythms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:42.
- [3] Bescos R, Boden MJ, Jackson ML et al. Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol* 2018.
- [4] Blum ID, Bell B, Wu MN. Time for bed: Genetic mechanisms mediating the circadian regulation of sleep. *Trends Genet* 2018.
- [5] Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol* 2014;62(5):292-301.
- [6] Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A et al. Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011;198(4):269-276.
- [7] Cajochen C, Altanay-Ekici S, Münch M et al. Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Curr Biol* 2013;23(15):1485-1488.
- [8] Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med* 2009;10(5):505-514.
- [9] Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N et al. Rapid resetting of human peripheral clocks by phototherapy during simulated night shift work. *Sci Rep* 2017;7(1):16310.
- [10] Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284(5423):2177-2181.
- [11] Frey S, Birchler-Pedross A, Hofstetter M et al. Young women with major depression live on higher homeostatic sleep pressure than healthy controls. *Chronobiol Int* 2012;29(3):278-294.
- [12] Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci* 2018.
- [13] Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med* 2018.
- [14] Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ et al. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1998;274(4 Pt 2):R991-996.
- [15] Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD et al. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73(1):56-63.
- [16] Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int* 2011;28(9):771-778.
- [17] Narasimamurthy R, Virshup DM. Molecular mechanisms regulating temperature compensation of the circadian clock. *Front Neurol* 2017;8:161.
- [18] O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011;469(7331):498-503.
- [19] Perelis M, Ramsey KM, Marcheva B et al. Circadian transcription from beta cell function to diabetes pathophysiology. *J Biol Rhythms* 2016;31(4):323-336.
- [20] Qian J, Scheer FAJL. Circadian system and glucose metabolism: Implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(5):282-293.
- [21] Reinke H, Asher G. Circadian clock control of liver metabolic functions. *Gastroenterology* 2016;150(3):574-580.
- [22] Roenneberg T, Kantermann T, Juda M et al. Light and the human circadian clock. *Handb Exp Pharmacol* 2013;(217):311-331.
- [23] Schwaninger U. Schichtarbeit: Informationen und Tipps. SECO 2013; www.bundespublikationen.admin.ch; Arbeitsbedingungen: www.seco.admin.ch.
- [24] Schwarz C, Pedraza-Flechas AM, Lope V et al. Gynaecological cancer and night shift work: A systematic review. *Maturitas* 2018;110:21-28.
- [25] Shanahan TL, Zeitzer JM, Czeisler CA. Resetting the melatonin rhythm with light in humans. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):556-567.
- [26] Sit DK, McGowan J, Wiltrout C et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175(2):131-139.
- [27] St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB et al. Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol* 2012;590(13):3035-3045.
- [28] Stone JE, Sletten TL, Magee M et al. Temporal dynamics of circadian phase shifting response to consecutive night shifts in healthcare workers: role of light-dark exposure. *J Physiol* 2018;40(1):e314-e315.
- [29] Sun M, Feng W, Wang F et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev* 2018;19(1):28-40.
- [30] Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW et al. Social jetlag, chronotype and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4612-4620.
- [31] Booker LA, Magee M, Rajaratnam SMW et al. Individual vulnerability to insomnia, excessive sleepiness and shift work disorder amongst healthcare shift workers. A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.03.005.