

Metronome, die den Tag regieren

Wie unterschiedlich die innere Uhr von Menschen ticken kann, dafür ist Ludwig II. von Bayern ein eindrucksvolles Beispiel: Historischen Quellen zufolge ging der Monarch üblicherweise nachts seinen Regierungsgeschäften nach, den Tag dagegen verschlief er weitgehend. Ob der Märchenkönig unter einer Störung litt, die seinen Schlaf-Wach-Rhythmus durcheinandergebracht hat, darüber kann zwar auch **Gregor Eichele** nur spekulieren. Zusammen mit seinem Team am **Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie** in Göttingen hat er aber viele neue Erkenntnisse darüber gewonnen, wie die natürlichen Taktgeber unseres Körpers funktionieren.

TEXT **KLAUS WILHELM**

Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist untrennbar mit unserer inneren Uhr verbunden“, sagt Gregor Eichele, der am Göttinger Max-Planck-Institut die Abteilung „Gene und Verhalten“ leitet. Eichele weiß aus eigener Erfahrung, wie stark sich die innere Uhr auf das Wohlbefinden auswirken kann. Schließlich ist er selbst jahrelang regelmäßig zwischen Deutschland und den USA hin- und hergependelt. Die zirkadiane Uhr ist seit Langem eine seiner wissenschaftlichen Leidenschaften.

Dass Schlaf und innere Uhr eng miteinander zusammenhängen, das spüren Millionen von Menschen tagtäglich, wenn sie als Flugreisende innerhalb von wenigen Stunden mehrere Zeitzonen durchqueren. Eine häufige Folge: Die innere Uhr gerät aus dem Takt. Manche Menschen klagen bereits über Schlafstörungen, wenn nur die Uhr von der Sommerzeit um eine Stunde zurückgestellt wird. Selbst bei vermeintlich so geringfügigen Umstellungen kann es einige Tage dauern, bis die äußere und die innere Uhr wieder synchron laufen und die Betroffenen wie gewohnt schlafen.

„Obwohl Schlaf und innere Uhr miteinander zusammenhängen, sind sie grundverschieden: Während der Schlaf eine Leistung des ganzen Organismus darstellt, ist die innere Uhr eine Eigenschaft einzelner Zellen“, betont Gregor Eichele. Gleichzeitig beeinflussen sich beide gegenseitig. Ein Beispiel: Die Nervennetze und Substanzen, die den Schlaf regulieren, stehen unter Kontrolle der zirkadianen Uhr mit ihrem 24-Stunden-Rhythmus. Diese ist somit verantwortlich dafür, dass wir zur richtigen Zeit einschlafen können.

INNERE UHR GEHT ETWAS NACH

Der Begriff „zirkadian“ leitet sich ab von lateinisch *circa* (ungefähr) und *dies* (Tag). Er drückt aus, dass die innere Uhr nur annähernd im 24-Stunden-Takt schwingt. Ein Mensch kann zum Beispiel eine zirkadiane Uhr mit einem Rhythmus von 24,7 Stunden haben. Würde er über mehrere Wochen in einem gleichbleibend beleuchteten Raum leben, begänne er also täglich 42 Minuten später zu schlafen als am jeweiligen Vortag. Erst die Umweltbedingungen – an erster Stelle das Licht – kalibrieren

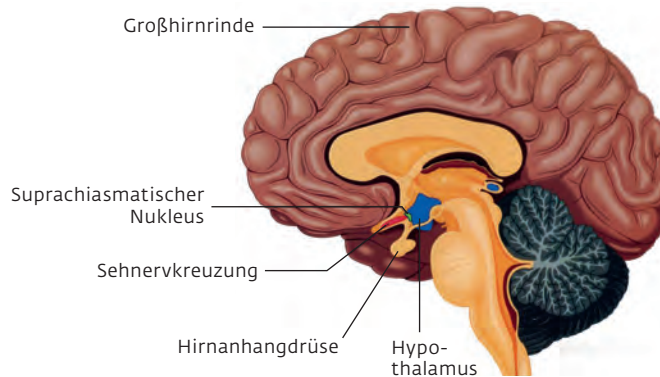
als Zeitgeber die innere Uhr immer wieder auf genau 24 Stunden.

Dieses umständlich anmutende System existiert, weil der tägliche Wechsel von Tag und Nacht nicht ausreicht, um die Abläufe in unserem Körper im Takt zu halten. Das wird beim Blick auf den Hell-Dunkel-Rhythmus unseres modernen Lebens sofort klar: Wenn unsere physiologischen Rhythmen allein eine Reaktion auf die An- oder Abwesenheit von Licht wären, dann hätte jeder verlängerte Abend mit all seinen künstlichen Lichtquellen katastrophale Auswirkungen auf unseren Stoffwechsel und den Schlaf-Wach-Rhythmus. Stattdessen signalisiert unsere innere Uhr, dass es sich hierbei um falsche äußere Zeitsignale handelt, und hält so den Organismus zeitlich stabil.

Entstanden ist die zirkadiane Uhr wahrscheinlich gleich zu Anbeginn der Evolution. Schon die allerersten Einzeller in den Urmeeren profitierten möglicherweise davon, wenn sie den Sonnenaufgang antizipieren und rechtzeitig in tiefere Wasserschichten abtauchen konnten. So entgingen sie der damals noch weitgehend ungefiltert auf die Erde treffenden UV-Strahlung der Son-



Der Lebensrhythmus der meisten Tiere folgt einer inneren Uhr. Der Taktgeber einer Maus beispielsweise ist von Natur aus so eingestellt, dass das Tier nachts aktiv ist und tagsüber ruht.



Links Gregor Eichele ist fasziniert von Uhren – insbesondere von den inneren Uhren, die die Abläufe in unseren Zellen und Organen im Takt halten. Dabei hat er wichtige Elemente des Räderwerks aus Molekülen aufgeklärt, das dem zirkadianen Rhythmus von Zellen zugrunde liegt.

Oben Der suprachiasmatische Nukleus ist der oberste Taktgeber im menschlichen Gehirn. Der rund einen Millimeter große Kern liegt oberhalb der Kreuzung der beiden Sehnerven und erhält von diesen über die Augen Informationen zu den Lichtverhältnissen. Auch die Hirnanhangdrüse beeinflusst mit ihren Hormonen die inneren Uhren des Körpers.

ne. In der Finsternis der Tiefsee signalisierte die Uhr den Mikroben dann wieder, wann es Zeit zum Auftauchen war.

Einmal in der Welt, haben fast alle Lebewesen das innere zirkadiane Uhrwerk beibehalten: Für Pflanzen ist es sinnvoll, dass sie nur tagsüber Fotosynthese betreiben. Bei tagaktiven Säugtieren wie dem Menschen steigt die Körpertemperatur bereits vor dem Aufwachen. Am Morgen erreicht die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol ihren Höhepunkt und kurbelt so die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit an. Auch Stoffwechsel, Muskelspannung, Nierenfunktion und Konzentrationsfähigkeit schwanken im Laufe eines Tages.

Jede einzelne Zelle, jedes Gewebe, jedes Organ bis hin zum Gesamtorganismus besitzt ein molekulares Uhrwerk – egal ob in Leber oder Niere, Herz oder Darm, Immunsystem oder Haut. „Wir verfügen also über einen regelrechten Uhrenladen“, erklärt Eichele – als Schweizer gewissermaßen prädestiniert für die Analyse solcher Instrumente. Damit all die Uhren immer dieselbe Zeit anzeigen, müssen sie permanent untereinander synchronisiert werden, jede einzelne Zelluhr ebenso wie die

Organuhren – und der gesamte Organismus mit dem 24-Stunden Hell-Dunkel-Zyklus der Umwelt.

Die wichtigste Uhr sitzt im Gehirn, im sogenannten suprachiasmatischen Nukleus. In diesem Kern sammeln sich beim Menschen 50 000 eng miteinander verknüpfte Nervenzellen, die mit Neuronen diverser anderer Hirnregionen verschaltet sind. Über feine Nervenfasern empfängt der Kern Signale von spezialisierten Sinneszellen in den Augen. Trifft Licht auf ein lichtempfindliches Pigment in den Sinneszellen der Netzhaut, bilden diese ein elektrisches Signal und übermitteln es an den suprachiasmatischen Nukleus.

HIRNKERN GIBT DEN TAKT VOR

Ohne den suprachiasmatischen Nukleus verlieren beispielsweise Hamster ihren Tagesrhythmus. Wissenschaftler haben dies gemessen, indem sie den Tieren ein Laufrad in den Käfig stellten und die Umdrehungen des Rads als Maß für die Aktivität des Hamsters aufzeichneten. Normalerweise sind Hamster in erster Linie vor Sonnenauf- und nach Sonnenuntergang aktiv. Ohne suprachiasmatischen Nukleus betätigten

sie sich stattdessen sowohl tagsüber als auch nachts ähnlich häufig. Geschlafen haben die Tiere dagegen nicht mehr als üblich.

Dieser Befund legte den Schluss nahe, dass der Nukleus als oberster Taktgeber seine Informationen an alle anderen Uhren in den Zellen, Geweben und Organen des Körpers übermittelt und diese sowohl mit dem Tageslauf als auch untereinander synchronisiert. Doch nach jüngsten Versuchen wankt diese Theorie: Eicheles Team hat nämlich Mäuse genetisch so verändert, dass das wichtige Uhr-Gen *BMAL1* im suprachiasmatischen Nukleus inaktiv ist. Der Unterschied zu den Studien an den Hamstern: Die Verbindungen vom und zum Nukleus werden nicht gekappt, sondern bleiben bestehen. Der Theorie zufolge müsste in der inneren Uhrenwelt der Tiere trotzdem ein Chaos ausbrechen.

Tut es aber nicht! „Es hat sich gezeigt, dass die anderen zirkadianen Uhren auch ohne die Zentraluhr im suprachiasmatischen Nukleus im Takt bleiben“, erklärt Eichele – zumindest unter der Bedingung, dass sich Helligkeit und Dunkelheit im 24-Stunden-Takt abwechseln. Fehlt den Mäusen das Uhr-Gen und leben sie dazu noch in

permanenter Dunkelheit, entsteht dagegen Unordnung: Sie haben dann Probleme, ihre inneren Uhren im Gleichtakt zu halten.

Der Körper braucht also zwingend den natürlichen Hell-Dunkel-Wechsel als Zeitgeber. Nahrungsaufnahme kann die zirkadiane Uhr zwar auch auf exakt 24 Stunden eichen – sie führt aber nur zu halbwegs synchronen inneren Zeitmessern.

Offenbar ist das Uhrensystem organisiert wie ein föderaler Staat, den die einzelnen Landesregierungen am Laufen halten können, auch wenn die Bundesregierung mal schwächelt. „Dieses System ist letzten Endes stabiler als ei-

nes, das sich ausschließlich auf den suprachiasmatischen Nukleus verlässt“, sagt Eichele.

Doch wie synchronisieren sich die inneren Uhren ohne den zentralen Schrittmacher im Gehirn? Eine Möglichkeit ist, dass die Körperuhren Hell-Dunkel-Informationen aus dem suprachiasmatischen Nukleus erhalten, denn Forscher haben belegt, dass Licht über das vegetative Nervensystem Uhr-Gene in Organen wie etwa der Leber aktivieren kann.

Fehlt der Nukleus, versiegen auch die Lichtsignale, die von den Augen in den Körper wandern. So kann das Licht das vegetative Nervensystem nicht mehr

beeinflussen – und infolgedessen auch nicht die Körperuhren. Da die Göttinger Wissenschaftler nicht den kompletten Nerven kern ausschalten, sondern nur ein einzelnes Uhr-Gen, können die Lichtsignale über den Nukleus weiter die übrigen Uhren im Körper erreichen und synchronisieren. Offenbar müssen die Signale nicht in seinen Uhrzellen vorverarbeitet werden.

Es ist aber auch möglich, dass andere wichtige Uhren im Gehirn direkt für den suprachiasmatischen Nukleus einspringen und die Körperuhren gleichschalten. Eine Kandidatin dafür wäre die Hirnanhangdrüse. Sie erhält ebenfalls die Lichtsignale aus den Augen. >

REGULIEREN FLIMMERHÄRCHEN IM GEHIRN UNSEREN SCHLAF?

Tief im menschlichen Gehirn verläuft ein Höhlensystem: vier „Ventrikel“ genannte Hohlräume, die durch Kanäle miteinander verbunden sind. In ihnen fließt die Hirnflüssigkeit. Sie enthält unter anderem Neuropeptide, die beispielsweise dafür sorgen, dass wir müde werden. Der an der inneren Uhr beteiligte suprachiasmatische Nukleus (siehe Text) liegt in der Nähe eines solchen Ventrikels. Wissenschaftler der Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie und für Dynamik und Selbstorganisation haben kürzlich herausgefunden, dass wimpernartige Fortsätze – sogenannte Zilien – auf den

Wandzellen der Ventrikel ihre Schlagrichtung und damit die Fließrichtung der Hirnflüssigkeit ändern können. Zu bestimmten Tageszeiten produzieren sie sogar Wirbel, die wie Barrieren wirken. Ob die Verteilung der Flüssigkeit und folglich die schlafauslösenden Neuropeptide tatsächlich einem zirkadianen Rhythmus folgen, steht noch nicht endgültig fest. Möglicherweise sind die Forscher mit ihrer Entdeckung einem völlig neuen Mechanismus auf der Spur, der nicht auf der Aktivität von Nervenzellen beruht, sondern rein auf der Aktivität der Wandzellen der Hirnventrikel.



Grafik: Regina Faubel, Hartmut Sebesse / MPI für biophysikalische Chemie

Die Drüse an der Unterseite des Gehirns schüttet das Hormon ACTH ins Blut aus, von wo aus es in die Nebennieren gespült wird, wo es die Ausschüttung von Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin auslöst.

Diese Stresshormone sind als wichtige Zeitgeber für die inneren Uhren bekannt. Eichele und sein Team haben entdeckt, dass die Mäuse mit defektem Uhr-Gen das Hormon Corticosteron im Tagesverlauf rhythmisch ausschütten – und zwar fast wie bei normalen Mäusen im Gleichtakt mit den anderen Körperuhren. Dieses Hormon entspricht dem Cortisol beim Menschen. „Fällt also der suprachiasmatische Nukleus als Taktgeber aus, synchronisiert womöglich Corticosteron die Körperuhren“, folgert Eichele. Das spräche dafür, dass

der innere Zeitmesser in den Nebennieren fast so bedeutend ist wie die Uhr im suprachiasmatischen Nukleus.

DER CHRONOTYP BESTIMMT, WANN MAN INS BETT GEHT

Aber nicht nur Licht, auch Schlaf beeinflusst die Uhren in den Geweben und Organen des Körpers. „Man muss dabei aber ungestört sein, darf keinen Stress haben und muss schlafen können, wann man will. Also entsprechend dem persönlichen Chronotyp, der bestimmt, ob man früh oder spät zu Bett gehen und eher kurz oder eher lang schlafen mag“, erklärt Henrik Oster von der Universität Lübeck, der bis Ende 2012 eine Forschungsgruppe am Göttinger Max-Planck-Institut geleitet hat.

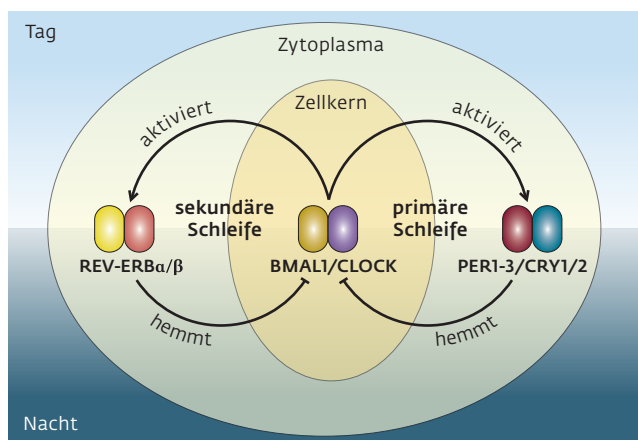
Seit seiner Zeit in Göttingen erforscht Oster mit seinen Kollegen, wie Schlaf, innere Uhr und Stoffwechsel zusammenhängen. Dabei haben sie beispielsweise beobachtet, dass bei gestörtem Schlaf die Leber- und Fettzellen von Mäusen nicht mehr synchron ticken. Ob sich auch die Rhythmik der Zellen anderer Organe wie der Nieren entkoppelt, versuchen die Wissenschaftler gerade herauszufinden.

Vieles deutet zudem darauf hin, dass ein gestörter Schlaf über die innere Uhr auch den Stoffwechsel durcheinanderbringen kann. So hat Oster mit seinen Kollegen am Max-Planck-Institut den Schlafrhythmus und damit auch die innere Uhr von Mäusen aus dem Takt gebracht: Die Forscher hielten die Tiere morgens vom Einschlafen ab, indem sie

Links Henrik Oster hält seine Mäuse unter genau kontrollierten Hell-Dunkel-Bedingungen. Die Käfige stehen in Schränken mit programmierbarer Beleuchtungsdauer und -intensität. So kann er den Schlaf-Wach-Rhythmus der Tiere steuern.

Rechts oben, unten Mäuse sind sehr neugierig, ihre Neugier hält sie sogar vom Schlafen ab. Deshalb enthalten die Käfige Gegenstände, die die Tiere noch nicht kennen und die sie ausgiebig erkunden können – eine besonders stressarme Form des Schlafentzugs.





Zwei Rückkopplungsschleifen steuern den zirkadianen Rhythmus einer Zelle durch ein Wechselspiel aus Genaktivierung und -hemmung: Die Proteine BMAL1 und CLOCK kurbeln jeden Morgen im Zellkern die Produktion von Cryptochrom(CRY)- und Period(PER)-Proteinen an. Diese lagern sich im Zellplasma zusammen und wandern im Verlauf des Nachmittags und Abends wieder zurück in den Zellkern, wo sie die BMAL1- und CLOCK-Proteine blockieren. Im Laufe der Nacht fällt die Menge an CRY und PER in der Zelle so weit ab, dass die Blockade von CLOCK und BMAL1 zu Ende geht und gegen Morgen eine neue Runde der CRY- und PER-Produktion beginnt. Dieser Kreislauf wird von einer weiteren Rückkopplungsschleife stabilisiert. Dabei stimulieren BMAL1 und CLOCK die Bildung von REV-ERB-Proteinen. Diese schalten dann im Verlauf des Tages die BMAL1- und CLOCK-Gene immer stärker ab. Dadurch geht auch ihre eigene Produktion wieder zurück, sodass am frühen Morgen BMAL1 und CLOCK erneut gebildet werden können.

den Tieren Spielzeug in die Käfige legten. Nach einigen Tagen zeigte sich, dass die Schlafstörung die innere Uhr peripherer Organe beeinflusst. Diese können dann wichtige Stoffwechselgene nicht mehr korrekt an- und abschalten.

Ein Beispiel für eine solche Stoffwechselstörung ist die sogenannte hormonsensitive Lipase. Normalerweise sorgt die zirkadiane Uhr dafür, dass dieses Fettzellenzym in der Schlafphase aktiv ist. Es baut dann gespeicherte Fette ab, die der Körper braucht, um die Zeit ohne Nahrung zu überbrücken. Da die Lipase bei Schlafstörungen aber nicht mehr so aktiv ist, werden kaum Fette in den Körper freigesetzt. „Weil unter diesen Umständen der Blutzuckerspiegel fällt, kommt es zu einem Energienotstand: Die Tiere bekommen Hunger“, sagt Oster. Die Mäuse beginnen also zu fressen, was ihren Schlaf erst recht stört. So entsteht ein Teufelskreis, in dessen Verlauf die Tiere immer mehr Gewicht zulegen. Dazu kommt, dass Hormone des Magens die Uhr der Leber verstellen, wenn die Mäuse in der eigentlichen Schlafzeit fressen. Dies führt dazu, dass der Leberstoffwechsel immer weiter entleitet.

Kann der Körper dieses Stoffwechselchaos irgendwie kompensieren? Die Antwort: unter bestimmten Umständen! Osters Team hat Mäuse beim Schlafen gestört und ihnen nur während ihrer normalen Wachphase Zugang zu Nahrung gewährt. Dann aber konnten sie so viel fressen, wie sie wollten. „Das hat die Aktivierung der Uhr-Gene in der Leber normalisiert“, sagt Oster. „Wann gegessen wird, scheint also ein ganz wichtiger Faktor bei der

Entwicklung von Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen zu sein.“

Die Lübecker Forscher haben ebenfalls beobachtet, dass Uhr-Gene auch beim Menschen nach Schlafentzug Veränderungen im Stoffwechsel hervorrufen. Ob daraus aber wirklich Adipositas und Diabetes entstehen können, ist noch nicht belegt. Studien an Schichtarbeitern deuten allerdings darauf hin.

Die Experimente mit den Mäusen zeigen jedenfalls eindeutig, dass die richtige Taktung von Schlaf und Nahrungsaufnahme viele entgleiste Stoffwechsel-

vorgänge ausgleichen, vielleicht sogar teilweise rückgängig machen kann.

Nicht nur deshalb glaubt Oster, dass die Stabilisierung der inneren Rhythmik ein wichtiger Faktor bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen sein kann. Schließlich folgen all diese Erkrankungen einem starken Tagesrhythmus und lassen sich durch Stress beeinflussen. Schlaf spielt dabei eine wichtige Rolle: „Wer ausreichend schläft, und dies auch zur richtigen Zeit“, meint Oster, „ist weniger anfällig für diese Erkrankungen.“

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Schlaf und innere Uhr hängen eng miteinander zusammen: Gerät die innere Uhr aus dem Tritt, können Schlafprobleme die Folge sein. Und wer schlecht oder unregelmäßig schläft, stört auch seine innere Uhr.
- Zellen und Organe folgen einer eigenen inneren Uhr. Der suprachiasmatische Nucleus, eine Ansammlung von Nervenzellen im Gehirn, ist ein zentraler Taktgeber für andere Uhren des Körpers. Diese funktionieren aber auch ohne ihn. Manche von ihnen erhalten dabei direkt Hell-Dunkel-Informationen über die Augen.
- Schlafstörungen können möglicherweise Stoffwechselerkrankungen auslösen, indem sie die Aktivität von Uhr-Genen durcheinanderbringen. Dadurch können Stoffwechselvorgänge in Unordnung geraten.

GLOSSAR

Nucleus: Ansammlung von Nervenzellen innerhalb des zentralen Nervensystems. Die Zellen eines Nucleus haben meistens dieselben oder zumindest ähnliche Aufgaben. Die Nuklei stellen neben der Anordnung in Schichten eine weitere Form dar, wie Nervenzellen im Gehirn angeordnet sein können. Im Wirbeltiergehirn gibt es mehrere Hundert solcher Kerne in tiefer gelegenen Bereichen. Sie sind dort umgeben von der sogenannten weißen Substanz, in der die Nervenfasern verlaufen.

Zirkadianer Rhythmus: Manche biologischen Vorgänge laufen in einem Rhythmus von ungefähr 24 Stunden ab. Gesteuert wird dieser Takt von Genen, die mit ihrer Aktivität Stoffwechselprozesse in Zellen und Organen bis hin zum Gesamtorganismus beeinflussen und damit auch Verhaltensweisen kontrollieren. Die Rhythmik ist selbsterregend, braucht also keine äußeren Taktgeber. Externe Einflüsse können den Takt der Körperuhren jedoch neu eichen. Bei tagaktiven Organismen ist der zirkadiane Rhythmus meist etwas länger als 24 Stunden, bei nachtaktiven etwas kürzer (Aschoff-Regel).