

Das Leben im Zeitraum Tag

Till Roenneberg¹ und Martha Merrow²

¹ Zentrum für Chronobiologie, Institut f. Med. Psychologie, Goethestr. 31, D-80336 München, D

² Rijksuniversiteit Groningen, Department of Behavioural Biology, Kerklaan 30, 9750 AA Haren, NL

Die Ökologie der Zeit

Eine der wichtigsten Bedingungen für das Überleben ist eine in Raum und Zeit voraussagbare Umwelt. Beispiele für voraussagbare Zeitstrukturen sind Ebbe und Flut, Tag und Nacht, Voll- und Neumond oder Sommer und Winter. Sie stellen die vier wichtigsten Zyklen in unserer Umwelt dar, mit Periodenlängen von 12.5 und 24 Stunden, sowie 28.5 und 365.25 Tagen. Als Konsequenz dieser im Laufe des Lebens eines Organismus unveränderten Zyklen entstehen auch zeitliche Strukturen, die Organismen selbst gestalten. Raubvögel der Küstenregionen, zum Beispiel, richten ihre Raubflüge nach dem Verhalten der Tiere, die ihnen als Nahrung dienen, und deren Verhalten wiederum eng an die Gezeiten gekoppelt ist. Insekten orientieren ihre Sammelflüge oft nach dem Öffnen der Blüten, das sowohl durch den täglichen und jährlichen Verlauf der Sonne, aber auch durch die Temperatur bestimmt wird. Das Zusammenspiel zwischen geologischen und biologischen Zeiträumen spannt eine zeitliche Ökologie auf, die ähnliche Anforderungen und Chancen bietet, wie wir sie aus der räumlichen Ökologie kennen¹.

Um das Überleben in diesen voraussagbaren Strukturen optimal 'planen' zu können, brauchen Lebewesen ein 'inneres Wissen' über Zeiträume. So wie unser Gehirn ein inneres (endogenes) Bild vom Raum und seinen Details aufbaut (nur deshalb können wir uns zum Beispiel rasch umdrehen und sofort wieder zurechtfinden²), so verfügen praktisch alle Lebewesen auch über ein endogenes 'Bild' von Zeiträumen. Diese Aufgabe kommt den biologischen 'Uhren' zu³.

¹ Vgl. Serge Daan: "Adaptive daily strategies in behavior", in: J. Aschoff (Hg.), *Biological Rhythms*, 4, Plenum Press, New York London, 1981, S. 275-298; Till Roenneberg: "Lebensräume und Zeiträume - vom ökologischen Rhythmus der Zeit", in: *Universitas* 3 (1992), S. 236-245; Till Roenneberg und Martha Merrow: "Über Leben in Zeiträumen", in: *Politische Ökologie* 57/58 (1999), S. 1-10

² Vgl. Till Roenneberg: "Zeiträume, innere Uhren und Zeitgeber", in: *du* 10 (1997), S. 01.00-01.06

³ Vgl. Jürgen Aschoff: "Biological Rhythms", in: Jürgen Aschoff (Hg.), *Biological Rhythms*, 4, Plenum Press, New York & London, 1981, S. 1-10; Colin S. Pittendrigh: "Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher", in: *Annu. Rev. Physiol.* 55 (1993), S. 17-54

Entrainment - das 'Stellen' der inneren Uhr

Tageszeitlich strukturierte Prozesse sind nur in seltenen Fällen direkte Reaktionen auf Licht und Dunkel oder Wärme und Kälte, sie werden vielmehr von der biologischen Tagesuhr programmiert, die selbst durch einen komplizierten Mechanismus ('Entrainment') mit der Umwelt synchronisiert wird. Die eigenständige, endogene Natur der Tagesrhythmik zeigt sich deutlich, wenn man in Versuchen alle tageszeitlichen Informationen ausschließt: Die innere Uhr schwingt mit ihrer eigenen Periode weiter (zwischen 19 und 27 Stunden, je nach Bedingung und Organismus). Aus diesem Grund wird die biologische Tagesrhythmik auch als 'circadian' (ungefähr ein Tag) bezeichnet⁴. Der französische Astronom De Mairan, war der erste, der die relative Unabhängigkeit der inneren Uhr von Lichtveränderungen entdeckte. Er konnte beobachten, dass die täglichen Blattbewegungen einer Mimose auch im Dauerdunkel seines Schreibtisches weiter ihren täglichen Lauf nahmen⁵.

Circadiane Uhren werden täglich durch Signale der Umwelt ('Zeitgeber', meist Licht) gestellt. Dabei verhalten sie sich wie mechanische Oszillatoren: Je nachdem, wann ein Zeitgeber-Signal den freien Lauf der inneren Uhr 'stört', reagiert sie verschieden: mal gar nicht, mal durch Vorstellen, mal durch Nachstellen. Diese differenzierten Antworten eines Oszillators lassen sich durch eine 'Phasen-Response-Charakteristik' (PRC) beschreiben und gut am Beispiel einer frei schwingenden Schaukel erklären (Abb. 1). Jeder Schubs hat eine andere Wirkung, je nachdem, ob die Schaukel auf einen zukommt oder sich von einem weg bewegt, ob sie gerade schnell schwingt oder an ihrem Wendepunkt für den Bruchteil einer Sekunde stehen bleibt. Der wichtigste 'Schubs' für die innere Uhr ist Licht. 'Sieht' sie Licht, wenn ihr inneres Zeitsystem auf Morgen und Vormittag eingestellt ist, so wird die circadiane Uhr vorgestellt, während Licht gegen den subjektiven Abend hin die Uhr nachstellt. Dieses komplexe Antwortverhalten der inneren Uhr (Entrainment), ermöglicht eine genaue Synchronisation an die 24-stündige Erdumdrehung, unabhängig davon, ob der ungestörte, innere Tag (die freilaufende circadiane Rhythmik) etwas länger oder etwas kürzer als 24 Stunden ist.

⁴ Vgl. Franz Halberg: "Physiologic 24-hour periodicity: General and procedural considerations with reference to the adrenal cycle", in: Z. Vit. Horm. Ferm. 10 (1959), S. 225-296

⁵ Vgl. Jean Jacques d'Ortous De Mairan: "Observation botanique", in: Histoire de l'Academie Royale des Science (1729), S. 35-36

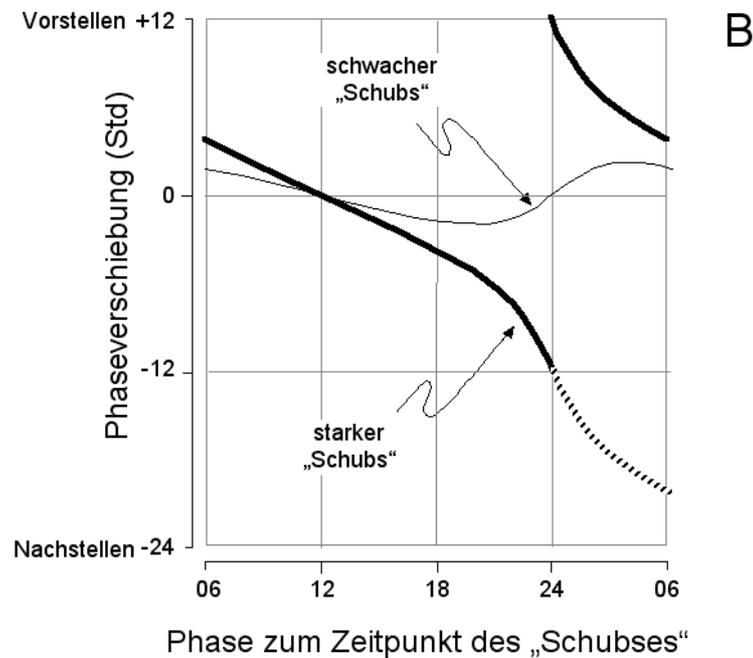
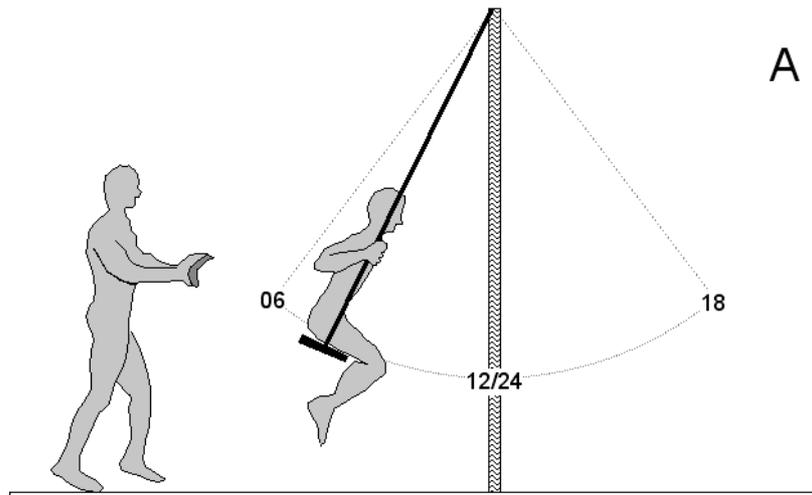


Abbildung 1: Wie alle Oszillatoren reagiert auch die innere Uhr zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich auf "Stör"-Reize, die im Falle der inneren Uhr 'Zeitgeber' genannt werden. Dies lässt sich am Beispiel einer Schaukel veranschaulichen. Je nachdem, wann man die Schaukel schubst (A), wird ihre Schwingung vor- oder nachgestellt. Diese differenzierten Antworten der inneren Uhr auf Zeitgeber-Signale (meist Licht) lassen sich durch eine 'Phasen-Respons-Charakteristik' (PRC, Abb. 1B) beschreiben⁶. Analog zum 'Schubs' einer Schaukel können also Lichtveränderungen (z.B. Sonnenauf- und -untergang) die innere Uhr vorstellen. Auch die Stärke des Störsignals führt bei allen Oszillatoren zu verschiedenen Reaktionen. Hellere Lichtsignale vorstellen die innere Uhr mehr (dicke Linie) als schwächere (dünne Linie).

⁶ Vgl. Till Roenneberg, Serge Daan und Martha Merrow: "The art of entrainment", in: J. Biol. Rhythms 18 (2003), S. 183-194

Chronotypen

Das Zusammenspiel zwischen dem "Entrainment"-Mechanismus und der Länge des inneren Tages führt dazu, dass sich verschiedene circadiane Uhren unterschiedlich in den 24-Stunden Tag einbetten. Innere Uhren, die schneller schwingen als 24 Stunden müssen täglich nach-, langsame Uhren täglich vorgestellt werden. Dies führt unweigerlich dazu, dass sich die inneren Uhren verschiedener Individuen zu unterschiedlichen Zeiten dem Licht aussetzen, um stabil an den 24-Stunden Tag synchronisiert zu werden. Wie die PRC in Abbildung 1B zeigt, wird die innere Uhr vor allem durch Licht in der zweiten Hälfte ihrer inneren (subjektiven) Nacht oder während des frühen subjektiven Morgens vorgestellt, während Licht am subjektiven Abend die Uhr nachstellt. Eine innere Uhr, die auf Grund ihrer langsamen endogenen Periodik vorgestellt werden muss, kann daher nur stabil synchronisiert werden, wenn sie gegenüber der Außenwelt 'spät dran ist', und so zu den 'vorstellenden' Zeiten Licht ausgesetzt ist. 'Schnelle' Uhren sollten hingegen gegenüber der Außenwelt 'früh dran sein', so dass sie durch Morgenlicht nicht noch zusätzlich beschleunigt, sondern dafür durch Abendlicht gebremst werden.

Da die Eigenschaften der inneren Uhr von Genen beeinflusst werden, ebenso wie viele andere biologischen Funktionen, ist auch die individuelle innere Tageslänge verschiedener Menschen unterschiedlich. Die meisten Menschen zeigen in zeitlicher Isolation eine innere Rhythmik zwischen 24 und 25 Stunden, wenige Menschen haben ein circadianes System, dessen innerer Tag kürzer ist als 24 Stunden. Diese unterschiedlichen Uhrengeschwindigkeiten führen zu verschiedenen 'Chronotypen', deren verschiedene Schlafzeiten in der Bevölkerung in Form einer Glockenkurve verteilt sind (Abb. 2A). Die individuelle Charakteristik der jeweiligen inneren Uhr lässt nach den oben beschriebenen Prinzipien manche Menschen sehr früh schlafen und aufwachen ('Lerchen'), manche sehr spät ('Eulen') und viele im Bereich dazwischen.

Der Zeitpunkt, zu dem ein Mensch schläft, ist unabhängig von seinem Schlafbedürfnis. Unter den Frühschläfern gibt es ebenso viele Kurz- oder Langschläfer wie unter den Spätschläfern. Ebenso wie für die individuelle Schlafzeit existiert für das individuelle Schlafbedürfnis eine, wahrscheinlich auch genetisch bedingte, charakteristische Verteilung in der Bevölkerung (Abb. 2B).

Die genaue Lage der individuellen inneren Uhr innerhalb des 24-Stunden Tages hängt aber auch von der Intensität des Lichts ab, dem wir ausgesetzt sind, da das Ausmaß an Vor- oder Nachstellen der inneren Uhr, wie oben beschrieben, von der sogenannten 'Zeitgeberstärke' abhängt. Dies hat beispielsweise Konsequenzen für Landwirte und Büroangestellte, die im Laufe des Tages sehr unterschiedliche Mengen von Licht erhalten. Die Beleuchtungsstärke in Innenräumen erreicht selten mehr als 400 Lux (eine Maßeinheit für die Lichtintensität), während selbst bei bedecktem Himmel draußen bereits etwa 10.000 Lux und bei strahlendem Sonnenschein über 100.000 Lux erreicht werden.

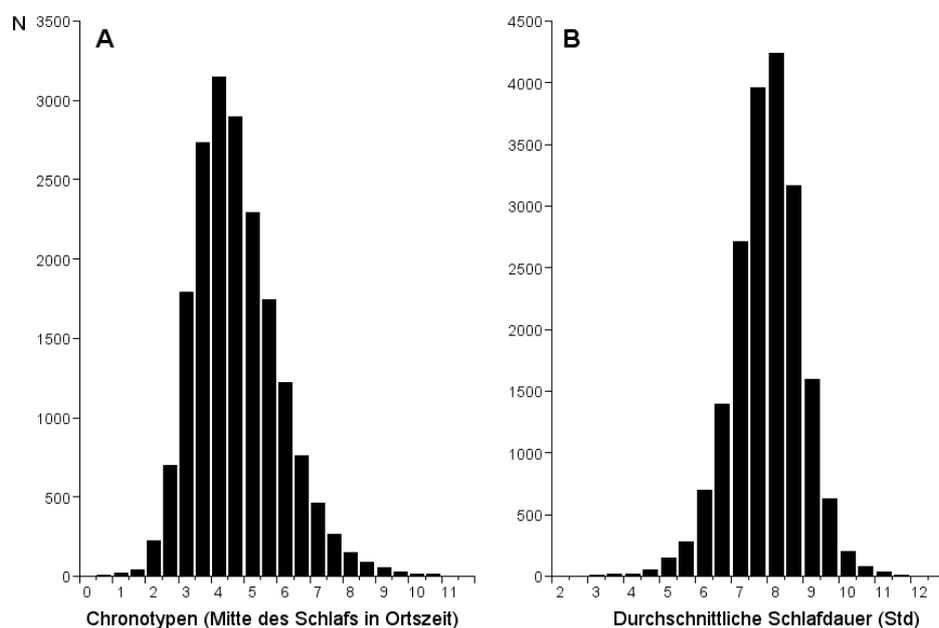


Abbildung 2: Verteilung der Schlafpräferenzen in der Bevölkerung: A: Verteilung des Schlafzeitpunkts bezogen auf die Schlafmitte. B: Verteilung der durchschnittlichen Schlafdauer⁷.

Theoretisch hängt die Lage der inneren Uhr, also der Chronotyp, auch von der Länge des Tages ab. Gibt man Versuchspersonen in zeitlicher Isolation einen 23-Stunden Tag vor, so werden Frühtypen zu Spättypen. Ebenso werden Spättypen zu Frühtypen, wenn man sie unter einem experimentellen 25-Stunden Tag leben lässt. Dies liegt ganz einfach daran, dass – je nach vorgegebener Tageslänge – die Uhr mehr oder

⁷ Vgl. Till Roenneberg, Anna Wirz-Justice und Martha Merrow: "Life between clocks - daily temporal patterns of human chronotypes", in: J. Biol. Rhythms 18 (2003), S. 80-90 und Till Roenneberg, Ying Tan, Zdravko Dragovic, Jan Ricken, Tim Kuehnle und Martha Merrow: "Chrono-ecology from fungi to humans", in: K. Honma und S. Honma (Hg.), Working in the 24 hour environment - gene mechanisms and human life, Hokkaido Univ. Press, Sapporo, in press, 2004

weniger stark vor- oder nachgestellt werden muss, um mit dem jeweiligen Tag synchron zu laufen. Da sowohl die individuelle, innere Tageslänge als auch die PRC gleich bleiben, muss die innere Uhr eine andere Phasenlage gegenüber dem Lichtsignal einnehmen. Obwohl wir auf der Erde immer an einen 24-Stunden Tag synchronisiert werden, können wir dennoch für kurze Zeit erleben, wie sich unserer Chronotyp ändert. Fliegen Spättypen nach Westen über mehrere Zeitzonen hinweg (zum Beispiel von Berlin nach Washington), so wachen sie für ein paar Tage früh auf, bis sich die innere Uhr an die neue Zeitzone angepasst hat (sie braucht etwa jeweils einen Tag für jede Stunde Zeitverschiebung). Dementsprechend können Frühtypen für einige Tage länger in den Morgen hinein schlafen, wenn sie einen Flug in der Gegenrichtung hinter sich haben.

Chronotyp und Alter

Es gibt jedoch auch natürliche Gründe für Veränderungen des Chronotyps. Im Laufe unseres Lebens ändern sich nämlich die Zeiten, zu denen wir am liebsten schlafen. Während Kinder meist relativ frühe Chronotypen sind (auch hier zeigen sich bereits individuelle Unterschiede), verspäten sich unsere Schlafpräferenzen im Laufe der Pubertät und der Adoleszenz. Sie erreichen den 'Höhepunkt' des Spätschlafens um die 20 herum (Abb. 3A). Im Laufe des Erwachsenenalters verschieben sich die Schlafpräferenzen dann wieder langsam zu früheren Zeiten hin. Wie bei den meisten anderen biologischen Entwicklungsstadien entwickeln sich auch in diesem Falle Mädchen und Frauen schneller als Jungen und Männer (Abb. 3B). Junge Frauen erreichen ihren spätesten Schlafzeitpunkt mit 19.5 Jahren während Männer diesen erst mit fast 21 erreichen. Aus diesem Grund sind im statistischen Mittel Männer auch etwas spätere Chronotypen als Frauen. Interessanter Weise nähern sich die Geschlechter zunehmend aneinander an und können ab dem Alter von ungefähr 50 nicht mehr unterschieden werden. Dieses Alter entspricht dem durchschnittlichen Alter, zu dem Frauen ins Klimakterium kommen.

Die Gründe für diese charakteristische Verschiebung des Chronotyps mit dem Alter sind noch nicht bekannt. Es spricht jedoch viel dafür, dass auch diese Verschiebungen biologische Ursachen haben. Möglicherweise stellen die charakteristischen, Altersbedingten Verschiebungen der Schlafpräferenzen sogar den ersten biologischen Marker für das Ende der Adoleszenz dar.

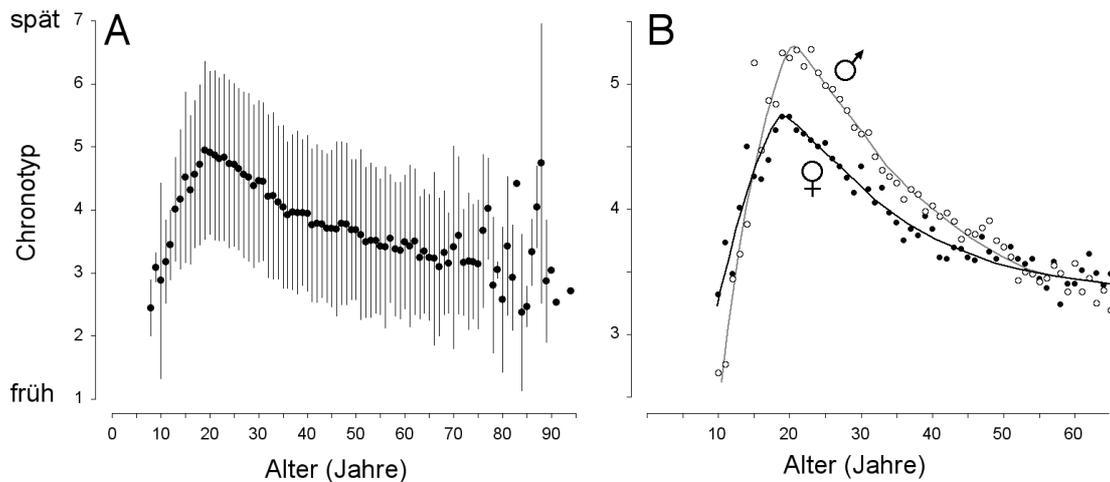


Abbildung 3: (A) Veränderungen des Chronotyps im Laufe der Entwicklung. Im Durchschnitt sind Kinder frühere Chronotypen im Vergleich zu jungen Frauen und Männern. Die zunehmende Verspätung im Laufe der Pubertät und der Adoleszenz kehrt sich um die 20 herum um, so dass Erwachsene im Laufe ihres Lebens immer früher schlafen. Wie andere biologische Entwicklungen, verläuft auch diese Charakteristik verschieden bei Frauen und Männern (B).⁸

Unter diesen Gesichtspunkten müssen die herkömmlichen Schulanfangszeiten auf den Prüfstand gestellt werden. Ein Schulbeginn um 8:00 Uhr (in manchen Fällen sogar noch früher) ist für Jugendliche nicht besonders sinnvoll: Zum einen bekommen die Schülerinnen und Schüler nicht genug Schlaf (ihre innere Uhr lässt sie einfach nicht früh genug einschlafen) und zum anderen können sie sich in den ersten Unterrichtsstunden nicht ausreichend konzentrieren. Der sich im Laufe der Woche ansammelnde Schlafmangel beeinträchtigt darüber hinaus die Fähigkeit, das Erlernete im Schlaf zu festigen⁹. Der landläufige Glaube, Jugendliche bräuchten nur weniger in Diskotheken gehen, um morgens leichter aus dem Bett zu kommen, könnte sich als teilweise unbegründet erweisen. Eventuell gehen Jugendliche unter anderem auch deshalb bis spät in die Nacht Tanzen, da sie in diesem Alter aus biologischen Gründen erst sehr spät müde werden.

Mehrere internationale Studien zeigten, dass schon eine Verschiebung des Schulbeginns um eine halbe Stunde zu weniger Verspätungen, deutlichen Leistungsverbesserungen

⁸ Vgl. Till Roenneberg, Tim Kuehnle, Jan Ricken, Miriam Havel, Angelika Guth und Martha Merrow: "A marker for the end of adolescence", in: *Curr. Biol.* in press December 29 2004 (2004), S.

⁹ Vgl. Till Roenneberg: "Für einen Schulbeginn um 9.00 Uhr", in: *Pluspunkt 4* (2003), S. 12-13

rungen und zu einer geringeren Krankheitsanfälligkeit führt¹⁰. Dennoch spielen diese klaren Ergebnisse bei der Gestaltung unseres täglichen Lebens bisher nur eine geringe Rolle.

Die Uhr im Gehirn

Die Kontrolle der circadianen Uhr betrifft die gesamte Organisation des Organismus auf allen Ebenen: Schlaf/Wach-Wechsel, Leistungsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit, Muskelkraft, Sensitivität der Sinnessysteme und Pupillenweite, oder das subjektive Empfinden der Zeit selbst, die Körpertemperatur, das Schmerzempfinden oder die Tätigkeit von Nieren, Magen und Darm¹¹. Die circadiane Rhythmik bestimmt den Stoffwechsel der Zellen und ihrer molekularen Bestandteile. Bei Säugetieren und beim Menschen wird die Tagesrhythmik durch zwei reiskorngroße Gehirnzentren koordiniert, den suprachiasmatischen nucleus (der SCN). Diese Gehirnerne sind unmittelbar über der Kreuzung der Sehnerven symmetrisch links und rechts von der Mittellinie des Gehirns angeordnet und erhalten direkt aus den Augen über die Sehnerven die zeitliche Lichtinformation der Außenwelt. Der SCN hat erstaunliche Eigenschaften. Wird er im Tierexperiment herausoperiert, so zeigen die betroffenen Tiere keine zusammenhängende Tagesrhythmik mehr. Werden die nuclei zwischen zwei Tieren, die unter anderen Licht-Dunkel-Bedingungen gehalten wurden, operativ vertauscht, so wird die ursprüngliche Synchronisation von einem in das andere Tier übertragen. Hält man zum Beispiel das eine Tier unter einem Licht-Dunkel-Wechsel nach zentraleuropäischer Zeit und das andere unter einem Licht-Dunkel-Wechsel, der New Yorker Ortszeit entspricht, so leiden nach der Kreuztransplantation beide Tiere unter Jet-lag, als ob sie jeweils in unterschiedliche Richtungen über den Atlantik geflogen wären.

Das Regelzentrum im SCN (auch 'Schrittmacher' genannt) kontrolliert über eine Nervenverbindung zum Beispiel die Ausschüttung des Hormons Melatonin durch die Zirbeldrüse (auch 'Pineal' oder 'Epiphyse' genannt). Melatonin ist ein körpereigenes

¹⁰ Vgl. M.A. Carskadon, A.R. Wolfson, C. Acebo, O. Tzischinsky und R. Seifer: "Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days", in: *Sleep* 21 (1998), S. 871-881

¹¹ Für eine Übersicht über das circadiane System, siehe: T. Roenneberg: "Biologische Rhythmen", in: E. Irle und J. Markowitsch (Hg.), *Enzyklopädie der Psychologie. Vergleichende Psychobiologie*, 7, Hofgrefe, Göttingen, 1998, S. 653-694

Signal für Dunkelheit. Über die nahe gelegene Hirnanhangsdrüse ('Hypophyse') nimmt das SCN Einfluss auf die Ausschüttung vieler anderer Hormone, deren Konzentrationen sich im Laufe eines Tages drastisch verändern können. So ist, zum Beispiel, unser Kortison-Spiegel morgens hoch, nimmt im Laufe des Tages kontinuierlich ab und steigt während der Nacht wieder an. Ähnliche Unterschiede zeigen auch zahlreiche Sexual- oder Wachstumshormone.

Das Auge der Uhr

Wenn wir an unser Auge denken, assoziieren wir Sehen, Erkennen und Lesen. Die Anatomie des Auges ist seit mehr als 100 Jahren gut erforscht. In der Netzhaut sitzen lichtempfindliche Rezeptorzellen, die Stäbchen für das farblose Dämmerungssehen und drei verschiedene Zapfentypen für das Farbsehen. Mit ihrer Hilfe können wir die Umwelt mit ihren genauen Details erkennen. Dieses Sehsystem ist auf Bildanalyse spezialisiert: Es besitzt eine hohe räumliche Auflösung, d.h., es hat auf Grund der hohen Rezeptordichte die Fähigkeit, das auf die Netzhaut projizierte Bild Punkt für Punkt 'abzutasten'. Es hat darüber hinaus eine hohe zeitliche Auflösung, d.h., die eingehenden Informationen werden sehr schnell erneuert, damit wir auch schnelle Bewegungen wahrnehmen können. Es verarbeitet vor allem Kontraste, so dass wir eine Zeitung sowohl unter Kerzenlicht als auch am Strand lesen können, obwohl die Lichtintensitäten sich tausendfach unterscheiden. Wichtig ist nur die relative Lichtintensität zwischen zwei nebeneinander liegenden Punkten. Das weiße Blatt ist bei Kerzenlicht eigentlich wesentlich weniger lichtstark als der schwarze Buchstabe am Strand und dennoch erscheint es unserem Sehsystem in beiden Fällen als schwarz und weiß.

Für die innere Uhr sind diese Detailinformationen unwichtig – sie braucht nur die allgemeine Lichtintensität als Zeitgeber-Information zu messen und verwendet hierfür einen erst kürzlich entdeckten Lichtrezeptor¹², der die Lichtintensität über einen großen Bereich der Netzhaut erfasst und über lange Zeiträume hinweg integriert. Dieser so genannte 'nicht-visuelle' Lichtsinn bedient sich hierfür nicht spezialisierter Rezep-

¹² Vgl. R.J. Lucas, M.S. Freedman, M. Munoz, J. Garcia-Fernandez und R.G. Foster: "Non-rod, non-cone ocular photoreceptors regulate the mammalian pineal", in: Science 284 (1999), S. 505-507; M.S. Freedman, R.J. Lucas, B. Soni, M. von Schantz, M. Munoz, Z.K. David-Gray und R.G. Foster: "Non-rod, non-cone ocular photoreceptors regulate the mammalian circadian behaviour", in: Science 284 (1999), S. 502-504

torzellen, wie den Stäbchen und Zapfen, sondern hat seine lichtsensitiven Rezeptorproteine in den Verzweigungen ('Dendriten') spezieller Nervenzellen verteilt, die direkt in den SCN und in andere Gebiete des Gehirns projizieren. Ebenso wie im Falle der Stäbchen und Zapfen ist das Rezeptorprotein ein Opsin, das Melanopsin¹³.

Das Gehirn 'sieht' also die Zeit (in Form von sich verändernden Lichtintensitäten) mit anderen 'Augen' als den Raum. Dieser 'nicht-visuelle' Lichtsinn existiert höchst wahrscheinlich bei allen Säugetieren und ist für die Messung der allgemeinen Lichtintensität verantwortlich. Für die relative Unabhängigkeit des visuellen und des nicht-visuellen Lichtsinns gibt es erstaunliche Beispiele. In Nahen Osten lebt eine blinde Wühlmaus, deren ganzer Körper mit einem kurzen, schwarzen Fell bedeckt ist. Unter diesem liegen verkümmerte Augen, ohne Linse, Iris oder Glaskörper - zu keiner Raumwahrnehmung fähig. In ihrer nur rudimentären Netzhaut befinden sich jedoch immer noch die Lichtrezeptoren für das circadiane System.

Die Existenz zweier Lichtsinnessysteme erklärt auch den Befund, dass die circadiane Rhythmik mancher, aber nicht aller blinder Menschen 'frei' läuft, obwohl sie, wie andere Menschen, einem täglichen Beruf nachgehen. Dieser Freilauf ist vergleichbar mit dem gesunder Probanden, die im Experiment in zeitlicher Isolation (ohne Zeitgeber) leben. Dieser Zustand tritt bei allen Menschen auf, die beide Augen verloren haben, während die innere Uhr anderer Patienten, die zwar im visuellen Sinne vollkommen erblindet sind, aber noch eine Netzhaut besitzen, weiterhin durch Licht synchronisiert werden kann. Ein guter Test für die Funktionsfähigkeit des nicht-visuellen Lichtkanals ist die Unterdrückung des Hormons Melatonin. Dieses kann während der subjektiven Nacht, wenn es im Gegensatz zum subjektiven Tag produziert wird, akut durch Lichtreize unterdrückt werden. Diese Funktion hängt von einem intakten Melanopsin-System ab¹⁴. Der nicht-visuelle Lichtsinn ist wahrscheinlich nicht nur für die Synchronisation der inneren Uhr oder die Unterdrückung des Hormons Melatonin verantwortlich. Auch die Reaktion der Pupillen auf Lichtveränderungen scheint von

¹³ Vgl. S. Hattar, H.W. Liao, M. Takao, D.M. Berson und K.W. Yau: "Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity", in: *Science* 295 (2002), S. 1065-1070; R.J. Lucas, S. Hattar, M. Takao, D.M. Berson, R.G. Foster und K.-W. Yau: "Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice", in: *Science* 299 (2003), S. 245-247

¹⁴ Vgl. R. L. Sack, A. J. Lewy, M. L. Blood, L. D. Keith und H. Nakagawa: "Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: Incidence and clinical significance", in: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75 (1992), S. 127-134

diesem System kontrolliert zu werden¹⁵. Noch wissen wir sehr wenig über die verschiedenen Gehirnfunktionen, die ebenso wie die innere Uhr durch den nicht-visuellen Lichtsinn beeinflusst werden. Die Tatsache, dass sich mit Hilfe von Licht (als Medikament) die Symptome zahlreicher Krankheiten vermindern lassen (zum Beispiel saisonale Depressionen¹⁶), spricht allerdings dafür, dass wir erst die Spitze eines Eisberges bezüglich Licht und Gesundheit kennen.

Die innere Uhr und ihre Gene

Wie alle biologischen Funktionen und Merkmale wird auch das circadiane System von Genen gesteuert. Einige dieser so genannten 'Uhrgene' wurden bereits identifiziert, dennoch geht die circadiane Forschung davon aus, dass noch viel mehr Gene an diesem tageszeitlichen Programm beteiligt sind. Wichtige Gene, die an der Generierung und Kontrolle der endogenen Tagesrhythmik beteiligt sind, wurden in zahlreichen Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren gefunden. Diese Uhrgene tragen entsprechende englische Namen, wie *period*, *timeless*, *frequency*, *tau* (so wird die circadiane Periodenlänge bezeichnet), *clock*, *early flowering*, *double-time*, *andante*, etc.. Je nachdem wie nah oder fern Organismen entwicklungsgeschichtlich verwandt sind, desto unterschiedlicher sind die Gene, aus denen der jeweilige Organismus seine circadiane Uhr baut¹⁷. Während bei allen Säugern, inklusive dem Menschen, das molekulare Uhrwerk aus Proteinprodukten praktisch der gleichen Gene gebaut ist, verwenden Insekten zwar ähnliche Gene, aber mit etwas unterschiedlichen Funktionen innerhalb des molekularen Uhrwerks. Gänzlich andere Gene verwenden Pflanzen. Auch Pilze und Blaualgen (eigentlich Photosynthese-betreibende Bakterien) verwenden jeweils wieder andere Gene, die mit keinem der Uhrgene der anderen Organismengruppen verwandt zu sein scheinen. Allerdings ist die Funktionsweise der jeweiligen Uhrgene in allen bisher untersuchten Organismen sehr ähnlich. In allen bisher untersuchten Systemen bilden die Gene und ihre Proteinprodukte eine negative Rückkopplungsschleife. Ein Uhrgen wird abgelesen (durch Transkription wird aus der

¹⁵ Vgl. R.J. Lucas, S. Hattar, M. Takao, D.M. Berson, R.G. Foster und K.-W. Yau: "Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice", in: *Science* 299 (2003), S. 245-247

¹⁶ Vgl. A. Wirz-Justice, P. Graw, K. Kräuchi und H.-R. Wacker: "Seasonality in affective disorders in Switzerland", in: *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 418 (2003), S. 92-95

¹⁷ Vgl. Michael W. Young und Steve A. Kay: "Time zones: a comparative genetics of circadian clocks", in: *Nature Reviews Genetics* 2 (2001), S. 702-715

DNS eine RNS gebildet), die RNS wird aus dem Zellkern geschleust und an den Ribosomen wird die kodierte Information in eine Eiweiß-Sequenz (ein Protein) übersetzt. Das resultierende Uhrenprotein koppelt sich an andere Uhrenproteine und wird in Paaren wieder zurück in den Zellkern geschleust, wo es das Ablesen seines eigenen Gens hemmt. Da alle Stoffe in der Zelle nicht nur regelmäßig produziert sondern auch abgebaut werden, verschwinden nun mit der Zeit die gebildeten RNS und Proteinmoleküle, so dass schließlich keine Transkriptions-hemmenden Proteine mehr vorhanden sind und der Zyklus von neuem beginnen kann. Obwohl diese Modellvorstellung über die Generation der circadianen Rhythmik auf molekularer Ebene sicherlich der Realität sehr nahe kommt, zeigen immer mehr experimentelle Ergebnisse¹⁸ und theoretische Modelle¹⁹, dass an diesem molekularen Uhrwerk noch viele andere Gene beteiligt sein müssen.

Die vielen Uhren des Körpers

Der SCN ist nicht die einzige innere Uhr im Körper. Jede einzelne, kernhaltige Zelle ist potentiell dazu fähig, einen 24-Stunden Rhythmus zu generieren. Wenn Leber-, Muskel-, oder Nierengewebe in einer Petrischale in Kulturlösung gehalten werden, so kann man ihre jeweilige innere Tagesrhythmik weiterhin beobachten. Die wichtige Rolle des SCN liegt in der Koordination der vielen Gewebe- und Zell-Uhren. So wie die Sonne den SCN synchronisiert, so synchronisiert dieser die vielen circadianen Uhren des Körpers. Der "Sinn" der inneren Uhr ist vergleichbar mit einer Uhr, die in einem Raum an der Wand hängt. Sie stellt vor Ort und Stelle die Zeit dar, nützt aber nur, wenn sie mit der Uhr der Außenwelt synchron verläuft. Die Uhr im SCN ist vergleichbar mit einer lichtempfindlichen Uhr in einem Raum mit Außenfenstern, die durch das einströmende Licht gestellt wird. Die Fenster sind in dieser Metapher die Augen. Die Zellen der Leber sind jedoch vergleichbar mit fensterlosen Räumen oder tiefen Höhlen, da sie keine Nervenbindung an die im Auge gesammelten Lichtin-

¹⁸ Vgl. K. Shimomura, S.S. Low-Zeddies, D.P. King, T.D. Steeves, A. Whiteley, J. Kushla, P.D. Zemenides, A. Lin, M.H. Vitaterna, G.A. Churchill und J.S. Takahashi: "Genome-wide epistatic interaction analysis reveals complex genetic determinants of circadian behavior in mice", in: *Genome Res.* 11 (2001), S. 959-980; N. Salathia, K. Edwards und A.J. Millar: "QTL for timing: a natural diversity of clock genes", in: *TIGS* 18 (2002), S. 115-118; P. Michael Todd, Patrice A. Salome, Hannah J. Yu, Taylor R. Spencer, Emily L. Sharp, Mark A. McPeck, José M. Alonso, Joseph R. Ecker und C. Robertson McClung: "Enhanced fitness conferred by naturally occurring variation in the circadian clock", in: *Science* 302 (2003), S. 1049-1053

¹⁹ Vgl. T. Roenneberg und M. Merrow: "Life before the clock - modeling circadian evolution", in: *J. Biol. Rhythms* 17 (2002), S. 495-505

formationen besitzen (dies gilt auch für alle anderen Organe). Der Stoffwechsel jeder Körperzelle muss jedoch ebenso 'wissen', welche Tageszeit es gerade geschlagen hat wie die Zellen im SCN. Nur so können die vielen verschiedenen Prozesse zeitlich auf einander abgestimmt werden. Das Stellen der 'Höhlen-Uhren' übernimmt das SCN, indem es entweder über Nervenverbindungen oder durch im Blut zirkulierende Botenstoffe die vielen zellulären Uhren im Körper synchronisiert.

Die Koordination verschiedener Körperfunktionen wird teilweise direkt über das Ein- und Ausschalten von Genen zu bestimmten Tages- und Nachtzeiten geregelt. Das Genom des Menschen besitzt zwischen 20.000 und 25.000 Genen. Dieser Gen-satz liegt in praktisch jeder Zelle des Körpers im Zellkern vollständig vor, auch wenn nicht alle Gene in jeder Zelle 'benutzt' werden. 300 bis 400 dieser Gene werden sowohl im SCN und in der Leber tagesrhythmisch an- und ausgeschaltet²⁰. Allerdings sind es jeweils verschiedene Gene – nur etwa 30 von ihnen sind in beiden Geweben rhythmisch. Diese Zahlen lassen zunächst vermuten, dass nur ein sehr kleiner Anteil des menschlichen Genoms unter der Kontrolle der circadianen Uhr steht. Bedenkt man allerdings, dass in jedem der vielen verschiedenen Organe und Gewebe ein verschiedener Satz von Genen rhythmisch kontrolliert wird, so kann man hochrechnen, dass ein Drittel unserer Gene tagesrhythmisch kontrolliert werden.

Durch diese und andere Kontrollmechanismen werden Enzyme aktiviert oder deaktiviert, Hormone produziert oder nicht produziert. Zwei verschiedene Individuen sind sich zur gleichen Tageszeit biochemisch ähnlicher als ein und dasselbe Individuum mit sich selbst im Abstand von 12 Stunden. Die strenge Kontrolle der inneren Tagesuhr können wir im Alltag leicht erkennen. Bei Reisen über Zeitzonen erfahren wir, wie lange die Umstellung des körpereigenen Zeitprogramms dauert, und Schichtarbeiter leiden unter den Folgen, 'gegen' die innere Uhr zu leben. Die meisten Menschen werden nach Genuss von Alkohol während des Tages müde, verspüren diese Auswirkung jedoch nicht am Abend. Wenn wir tagsüber mehrere Stunden nichts essen, entwickeln wir großen Hunger, wenn wir jedoch nach 8 Stunden Schlaf aufstehen, haben wir kein Verlangen nach Schweinebraten.

²⁰ Vgl. S. Panda, M.P. Antoch, B.H. Millar, A.I. Su, A.B. Schook, M. Straume, P.G. Schultz, S.A. Kay, J.S. Takahashi und J.B. Hogenesch: "Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock", in: *Cell* 109 (2002), S. 307-320

Probleme bei der Synchronisation

Nur eine stabil synchronisierte Uhr ermöglicht ein an die Veränderungen der Umwelt optimal angepasstes Zeitprogramm, das die nötigen Voraussagen und Maßnahmen auf physiologischer Ebene treffen kann. Nur genau synchronisierte circadiane Uhren ermöglichen es Organismen, sich vor Feinden zu schützen, die richtige Himmelsrichtung zur Futterquelle einzuschlagen oder den Körper auf das nahende Aufstehen oder Einschlafen vorzubereiten. Eine ausreichende Synchronisation der inneren Uhr kann aus zahlreichen Gründen gestört sein, zum Beispiel bei manchen blinden Menschen, deren circadiane Rhythmik frei läuft (siehe 'Das Auge der Uhr'). Ähnlich freilaufende circadiane Rhythmen kommen jedoch auch bei sehenden Menschen vor. Ein Grund hierfür kann in einer gestörten Weiterleitung der Lichtinformationen zum Schrittmacherzentrum im SCN liegen, oder eine gestörte Weiterleitung der Signale des SCN an andere Organe und Gewebe, oder ganz einfach ein Leben unter so schwachen Zeitgebern, dass eine Synchronisation der circadianen Uhr mit der Umwelt nicht mehr gewährleistet wird. Abbildung 4 zeigt die täglichen Aufwachzeiten einer Patientin, die über mehrere Jahre beruflich toxischen Stoffen ausgesetzt war.

Die daraufhin im Verlauf von Jahren progressiv auftretenden Folgen dieses neurotoxischen Syndroms reichten von anfänglichen Koordinationsschwierigkeiten, sensorischen Überempfindlichkeiten und Krämpfen bis hin zur Unfähigkeit, Arme und Beine selbstständig zu bewegen, Sprachverlust und einer dauerhaften Bettlägerigkeit. Lange, bevor es zu den starken Beeinträchtigungen der Motorik kam, traten zunehmend Schwierigkeiten in der Kontrolle des Schlaf-Wach-Rhythmus auf. Langjährige genaue Aufzeichnungen der Einschlaf- und Aufwachzeiten zeigen deutlich, dass diese zeitlichen Schwierigkeiten auf eine nicht mit der Umwelt synchronisierte circadiane Rhythmik zurückzuführen sind. Die weit gestreuten neuronalen Schädigungen betreffen offensichtlich nicht den Schrittmacher der inneren Uhr im SCN, da die Tagesrhythmik robust weiter schwingt. Sie betreffen höchst wahrscheinlich die Weiterleitung der Lichtinformation vom Auge zum SCN, könnten aber auch eine Störung der Signale betreffen, mit deren Hilfe das SCN die restlichen Uhren im Körper synchronisiert, also auch die neuronalen Zentren, die den Schlaf kontrollieren. Wie im Falle der frei laufenden Uhren blinder Menschen, könnte der Tagesrhythmus dieser Patientin möglicherweise durch all-abendliche Gaben des Hormons Melatonin wieder an den

24-Stunden Tag synchronisiert werden²¹.

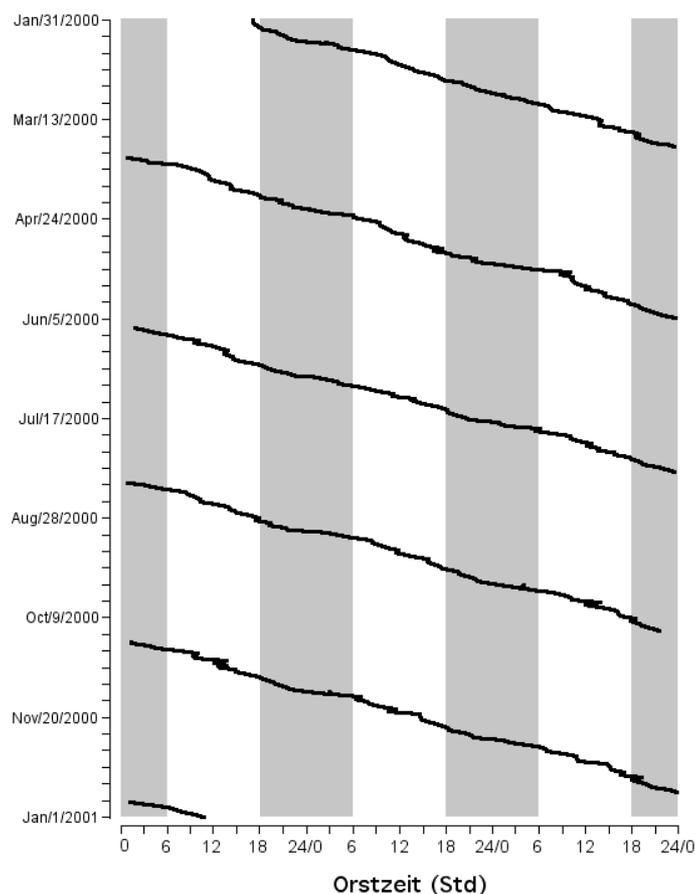


Abbildung 4: Eine Patientin, deren circadiane Uhr im Alltag frei läuft. Die schrägen Linien stellen die täglichen Aufstehzeiten dar. Die Aufstehzeiten einer gesunden und gut synchronisierten Person würden - in den meisten Fällen einen wöchentlichen Rhythmus - um eine senkrechte Linie herum schwanken. Die Tatsache, dass die Aufstehzeiten in diesem Fall nach rechts wegdriften, so dass sie sich circa alle drei Wochen einmal vollständig durch den 24-Stunden Tag hindurchbewegen spricht für eine freilaufende circadiane Rhythmik von etwa 25 Stunden (die Patientin wacht im Durchschnitt jeden Tag eine Stunde später auf). Um die Verschiebungen relativ zur Ortszeit besser veranschaulichen zu können, sind in der Graphik drei aufeinander folgende Tage nicht nur von oben nach unten, sondern auch von links nach rechts eingezeichnet.

²¹ Vgl. R. L. Sack, A. J. Lewy, M. L. Blood, J. Stevenson und L. D. Keith: "Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment", in: Journal of Biological Rhythms 6 (1991), S. 249-262

Medizinische Aspekte

Die großen tageszeitlichen Unterschiede in der menschlichen Physiologie wirken sich auf alle Aspekte des Verhaltens aus und sollten in der Medizin und der Arbeitswelt, aber auch in allen anderen Lebenssituationen berücksichtigt werden. Die medizinische Messtechnik muss zum Beispiel den Chronotyp des Patienten berücksichtigen, wenn sie wirklich genaue Diagnosen ermöglichen soll. Messungen des Blutdrucks, der Reaktionsgeschwindigkeit oder der Sehschärfe, um nur wenige Beispiele zu nennen, sind ohne circadiane Informationen nicht exakt. Dies gilt ebenso für medizinische wie für experimentell wissenschaftliche Messungen. Wenn eine "Lerche" und eine "Eule" früh nüchtern zur Blutuntersuchung erscheinen, werden ihre gemessenen Werte unterschiedlich sein, nur weil sie verschiedenen Chronotypen sind und nicht weil der eine von ihnen kränker ist als der andere. Wirkung und Zeitverlauf vieler Medikamente (z.B. Herz-Kreislauf-Mittel, Antiasthmatica, Analgetika, Lokalanästhetika, Zytostatika, Antibiotika, Antihistaminika, Opioide und Psychopharmaka, wie Benzodiazepine, Antidepressiva, Neuroleptika, oder Alkohol) sind nachweislich zu verschiedenen (inneren) Tageszeiten unterschiedlich. Das Einnehmen solcher Medikamente zur optimalen Tageszeit benötigt eine kleinere Dosis bei gleicher Wirkung und weniger Nebenwirkungen.

Die Verteilung der Arbeitszeit sollte - soweit dies in der Familie möglich ist, den Chronotyp berücksichtigen, und die Lichtbedingungen sollten so beschaffen sein, dass sie eine auf "Nacht" eingestellte Netzhaut nicht schädigen, dennoch aber eine ausreichende Synchronisation an die Nachtschicht ermöglichen. In großen Betrieben ließen sich, bis auf wenige Nachtstunden, Schichten entsprechend der Chronotypen so einteilen, dass sie 24 Stunden abdecken, und dennoch kein Arbeitnehmer gegen seine innere Uhr leben müsste. Die Effektivität der Arbeit würde sich dadurch drastisch erhöhen, während sich die Folgekosten für chronische Krankheiten drastisch senken ließen.

Seinen eigenen Chronotyp kann man übrigens über folgende Internetseite bestimmen (www.imp-muenchen.de/?mctq).