

Synchronisation mit dem 24-Stunden-Rhythmus

Chronobiologie: Rhythmen des Lebens

Störungen im zirkadianen Rhythmus haben folgenschwere Konsequenzen für die menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden: Licht im falschen Moment kann zu Schlafstörungen führen. Die Erkenntnisse der Chronobiologie können zu Veränderungen in verschiedenen Disziplinen führen. Beispielsweise wird der Einfluss von Licht in verschiedenen Institutionen wie Pflegeheimen, Büros oder Schulen untersucht.

Mirjam Münch



Rhythmen bestimmen das Leben aller Organismen: Sie wohnen dem Herzschlag inne, der Duplikation der Erbsubstanz oder der jahreszeitlichen Oszillation von Temperatur und Hormonausschüttung. Für den Menschen ist der zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus einer der wichtigsten Rhythmen. Er wird massgeblich durch den Einfluss der «biologischen Uhr» mitbestimmt. Die biologische Uhr besteht beim Menschen aus zwei symmetrisch angelegten suprachiasmatischen Kernregionen (SCN) im Zwischenhirn und umfasst zirka 20 000 Neuronen (1, 2). Diese Neuronen steuern neben dem Schlaf-Wach-Rhythmus alle anderen zirkadianen Rhythmen mit einer ungefähren Periodenlänge von 24 Stunden, wie beispielsweise die Körpertemperaturregelung (3). Beim Menschen beträgt der zirkadiane Rhythmus im Mittel 24,18 Stunden (4). Das bedeutet, dass sich bei den meisten von uns die endogene biologische Uhr täglich neu nachstellen muss, um mit dem äusseren 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert zu sein. Als primärer Synchronisator (Zeitgeber) fungiert das Umgebungslicht. Daneben spielen auch die Temperatur, die Nahrungsaufnahme sowie soziale Faktoren eine synchronisierende Rolle (5–7). Langzeitexperimente in Höhlen oder abgeschotteten Bunkern konnten vor 60 Jahren zeigen, dass unsere innere Uhr gemäss der genetisch vorgegebenen Periodenlänge etwas länger oder kürzer als 24 Stunden läuft, wenn wir uns für längere Zeit in Dämmerlicht (< 5 lx) aufhalten (3, 8, 9). Die Verzögerung von im Mittel 11 Minuten pro Tag hört sich im ersten Moment nach wenig an. Bei einem «freilaufenden» Rhythmus unter konstanten Bedingungen im Dämmerlicht hiesse dies jedoch, dass bereits nach einem Monat alle unsere zirkadianen Rhythmen um 6 Stunden verzögert wären. Warum das so ist, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Vermutlich spielt die Fähigkeit des Organismus, auf sich ändernde Tageslängen zu reagieren, eine evolutionsbiologisch wichtige Rolle, denn sie ermöglicht(e) uns eine Anpassung an jahreszeitliche Schwankungen des Hell-Dunkel-Rhythmus. Neben dieser übergeordneten «Master-Uhr» im SCN besitzen aber auch alle

Körperzellen und Organe die Fähigkeit zu einem zirkadianen Rhythmus, sie werden auch periphere Oszillatoren genannt. Die übergeordnete Koordination des SCN scheint für eine reibungslose Funktion sämtlicher Organe und Gewebe zu sorgen.

Indirekte Marker des zirkadianen Rhythmus

Beim Menschen sind der Verlauf der Körperkerntemperatur oder der hormonelle zirkadiane Rhythmus von Kortisol oder Melatonin indirekte Marker des zirkadianen Systems (12). Das von der Zirbeldrüse abends und in der Nacht produzierte Hormon Melatonin passiert die Blut-Hirn-Schranke und kann danach in fast allen Körpersekreten (Speichel, Blutplasma, Urin, Muttermilch) nachgewiesen werden. Melatonin wird auch als «Dunkelhormon» bezeichnet und besitzt beim Menschen eine schlaffördernde Wirkung (15, 16). Die abendliche und nächtliche Melatoninsekretion wird durch Lichtexposition akut und in einer dosisabhängigen Weise unterdrückt (13, 14): Lichtexposition am Abend verzögert die zirkadiane Phase von Körpertemperatur und Melatonin am nächsten Tag; Morgenlicht hat den gegenteiligen Effekt und führt zu einer Vorverschiebung der zirkadianen Phase. In den letzten neun Jahren kam eine neue wichtige Erkenntnis hinzu: Auch das Spektrum, das heisst die spektrale Zusammensetzung des sichtbaren Lichts, spielt eine wichtige Rolle bei den biologischen Lichtreaktionen. Daneben sind noch weitere Faktoren bekannt, welche die Lichtwahrnehmung beeinflussen, wie zum Beispiel das Alter oder die Expositionsdauer.

Lichtempfindliche retinale Ganglienzellen

Ein im Jahre 2002 entdeckter Photorezeptor beeinflusst die Lichtwahrnehmung. Die Entdeckung des Photorezeptors in der Retina von Säugetieren, welche das Licht (nebst den seit über 150 Jahren bekannten Stäbchen und Zapfen, *Abbildung 1*) wahrnimmt, erweiterte nicht nur unseren Wissenstand, sondern stellt die Bedeutung der inneren Uhr auf eine neue Stufe mit faszinierenden und ungeahnten Zusammenhängen und Konsequenzen.

In aufwendigen Experimenten an Tier und Mensch konnte nachgewiesen werden, dass diese neu entdeckten lichtempfindlichen Photorezeptoren (intrinsic photosensitive Retinal Ganglion Cells: ipRGC) 1 bis 2 Prozent der retinalen Ganglienzellen der Retina ausmachen und das Protein Melanopsin als Rezeptorprotein verwenden. Melanopsin ist ein evolutionsbiologisch stark konserviertes Protein (Rhodopsin), das bisher vor allem von Sehzellen bei Invertebraten bekannt war. Die ipRGC besitzen ihre grösste Empfindlichkeit nicht wie die Zapfen im sichtbaren grünen Bereich (bei 555 nm) und auch nicht wie die Stäbchen im blaugrünen Bereich (bei 505 nm), sondern sie reagieren am empfindlichsten auf Licht im blauen Bereich, das heisst zwischen 460 und 480 nm (17–21).

Die ipRGC verbinden via retino-hypothalamischen Trakt die Retina mit dem SCN, aber auch mit vielen anderen Hirnbereichen, unter anderem mit denjenigen Kernregionen im Hirn, welche die Pupillenweite regulieren (OPN=Olivary Pretectal Nuclei). Weil die ipRGC aber nicht für das primäre Sehen verantwortlich sind, wurden sie dem nicht bildgebenden visuellen System zugeordnet. Es gibt jedoch immer mehr Hinweise, sowohl von Tieren wie auch beim Menschen, dass die ipRGC ebenfalls Verbindungen zum visuellen System besitzen, seien dies neuronale Kontakte in der Retina selbst oder via Projektionen zu den beiden seitlichen Kniehöckern des Thalamus, den LGN (LGN=Lateral Geniculate Nuclei) (22, 23). Dabei wurde auch gezeigt, dass visuelle Effekte nicht nur via ipRGC moduliert werden können, sondern dass ipRGC allein auch hinreichend sind für die Erhaltung einer Synchronisation der biologischen Uhr mit dem 24-Stunden-Rhythmus. Es konnte ferner gezeigt werden, dass sich neben zirkadianen Phasenverschiebungen auch akute Effekte erzielen lassen, die in ihrem Ausmass ebenfalls von der Wellenlänge des sichtbaren Lichts abhängig sind (24, 25). Seither wurde in einer Vielzahl von Studien mit vorwiegend monochromatischer Lichtexposition belegt, dass die für die Lichtwahrnehmung verantwortlichen Zellen eine existenzielle und weitreichende Bedeutung für den Organismus als Gesamtheit besitzen und von der Genexpression bis hin zur Regulation der Wachheit, dem Schlafrhythmus, der Stimmung und der kognitiven Leistung eine wichtige Funktion innehaben (26–30).

Störungen der Synchronisation

Was passiert nun bei Menschen, die zu wenig oder gar kein Licht wahrnehmen können, zum Beispiel durch eine erworbene oder angeborene Blindheit? Ein Experiment an der Harvard Medical School in Boston aus dem Jahr 1995 lieferte ein spektakuläres Resultat: Bei der Testung von nachweislich blinden Patienten konnte mittels nächtlicher Lichtexposition gezeigt werden, dass ihr Organismus imstande war, die Melatoninsekretion zu unterdrücken (31). Deshalb fehlten trotz Blindheit Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Zudem kam es bei den Testpersonen zu keinem Freilaufen der inneren Uhr: Das Melatoninmaximum wurde in den frühen Morgenstunden, vor dem Ende der Schlafphase, erreicht. Wie war dies möglich? Wie wir heute wissen, sind meistens nur Blinde, bei welchen die ipRGC trotz Verlust der Sehfähigkeit weiterhin funktionstüchtig sind, weiterhin im zirkadia-



Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten visuellen und nicht visuellen Funktionen beim Menschen

nen Rhythmus. Intakte ipRGC sind demnach die Voraussetzung für eine Beibehaltung des zirkadianen Rhythmus. Die Notwendigkeit von intakten ipRGC spielt auch bei Augenerkrankungen eine Rolle, bei welchen der Sehverlust mit dem gleichzeitigen Untergang der ipRGC einhergeht, wie beispielsweise bei Glaukompatienten (32). Neuere Studien erhärten den Verdacht, dass bei ebendiesen Patienten nicht nur die visuellen Fähigkeiten betroffen sind, sondern dass sie auch teilweise unter Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit der inneren Uhr leiden: Es kommt zu Rhythmusverschiebungen von Schlaf- und Wachphasen, erhöhter Tagesmüdigkeit und Leistungsabfall (33).

Soziale Desynchronisation der inneren Uhr

Eine Störung des zirkadianen Rhythmus kann dementsprechend Konsequenzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden haben. Dazu zählt auch der Jetlag aufgrund von Flugreisen über mehrere Zeitzonen. Die zeitliche Desynchronisation äussert sich in Schlafproblemen, Tagesmüdigkeit, Verdauungsproblemen bis hin zu Stimmungsschwankungen (34). Normalerweise verschwindet der Jetlag nach einer bestimmten Angewöhnungs- und Synchronisierungsphase des Tag-Nacht-Rhythmus am neuen Ort wieder. Anders sieht es bei Schichtarbeitern aus, die ihren Schlaf-Wach-Rhythmus den jeweiligen Schichtplänen anpassen müssen und dabei dem mehr oder minder raschen Wechsel von Tages-, Abend- und Nachtschichten unterliegen. Sie können sich unmöglich an regelmässige Schlaf-Wach-Rhythmen adaptieren. Neben verschiedenen Beeinträchtigungen sind es vor allem die zirkadianen Rhythmusstörungen, welche negative Folgen aufweisen und zu chronischen Erkrankungen führen können. Es mehren sich die Hinweise, dass chronische zirkadiane Rhythmusstörungen und die Desynchronisation (Chronidisruption) nicht nur zu akuten Symptomen wie Schlaflosigkeit, Appetitmangel, Verdauungsstörungen oder Leistungsabfall und Stimmungsschwankungen führen können, sondern mit grosser Wahrscheinlichkeit auch an der Entwicklung von schwerwiegenden systemischen Krankheitsbildern beteiligt sind, wie Diabetes, dem metabolischen Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, psychischen Erkrankungen wie Depression, dem chronischen Fatigue-syndrom (35–37), Tumorerkrankungen wie Brust- oder Darmkrebs (38, 39) und immunologischen Erkrankun-

gen (40) (Abbildung 2). Hinzu kommen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus aufgrund einer Medikamenten-abhängigkeit: Schichtarbeiter nehmen häufig Stimulanzen für die Nacht ein und Beruhigungs- oder Schlafmittel für den Schlaf am helllichten Tag.

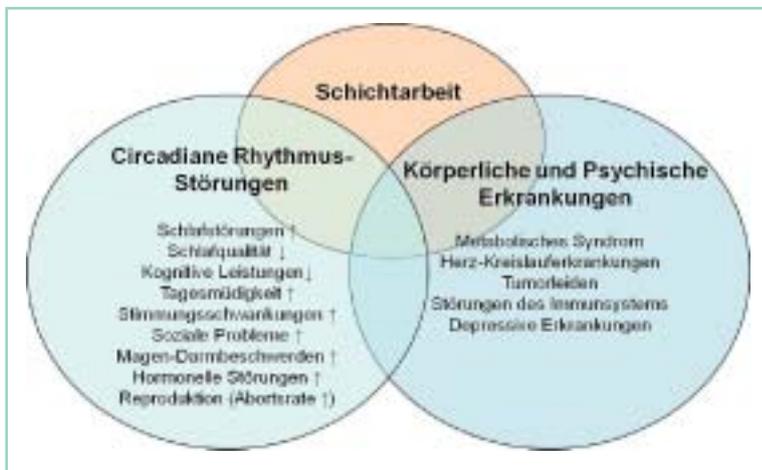


Abbildung 2: Zirkadiane Rhythmusstörungen können zu Gesundheitsproblemen führen. Betroffen sind häufig Schichtarbeiter.

Diskutiert wird auch die richtige Beleuchtung am Arbeitsplatz. Eine höhere nächtliche Beleuchtungsstärke hat einen akut wachheitssteigernden und leistungsfördernden Effekt (41, 42). Eine hohe Beleuchtungsstärke, beispielsweise am nächtlichen Arbeitsplatz oder auf dem Nachhauseweg, kann hingegen auch die Schlafphase beeinträchtigen und zu einem chronischen Schlafmangel führen (35).

Forscher diskutieren derzeit, ob die nächtliche Suppression von Melatonin durch Licht an der Entstehung von Erkrankungen mitbeteiligt sein könnte (43). Weil Melatonin anscheinend mehr ist als «nur» ein Dunkelhormon, führen Wissenschaftler Tests durch, in denen sie untersuchen, ob Melatonin eine neuroprotektive Wirkung auf Gehirn und Immunsystem hat, indem es freie Radikale bindet. Der dänische Staat bezahlte unlängst Brustkrebspatientinnen, welche jahrzehntelang (Nacht-)Schichtarbeit geleistet hatten, eine finanzielle staatliche Entschädigung. Interessanterweise erkranken blinde Frauen mit einer statistisch berechneten geringeren Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs (44). Darüber hinaus erklärte im Jahr 2007 eine internationale Kommission der WHO, dass über Jahre geleistete Nachtschichtarbeit als potenziell kanzerogen zu betrachten sei (45). Und das, obwohl die genauen Krankheitsmechanismen (46) noch nicht geklärt sind.

Auch in verschiedensten industrialisierten Gegenden dieser Welt leiden Menschen unter Störungen des zirkadianen Rhythmus. Die Ursache: künstliches Licht, das zu ähnlichen gesundheitlichen Störungen wie bei Schichtarbeitern führt (47).

Trotz intensiver Forschung ist das Wissen, das es erlauben würde, Richtlinien für eine chronobiologisch sinnvolle Beleuchtung am Arbeitsplatz zu erstellen, längst nicht vollständig (42, 48, 49).

Chronotherapie und Chronopharmakologie

Die übergeordnete innere Uhr koordiniert den zeitlichen Ablauf sämtlicher Körper- und Organfunktionen, der peripheren Oszillatoren, und stimmt diese aufeinander ab. Erst dieses fein synchronisierte Zusammenspiel ermöglicht den reibungslosen Ablauf von Verdauung, Entgiftung und Energiegewinn sowie die Ausscheidung von aufgenommener Nahrung und Flüssigkeit.

Viele dieser molekularen Prozesse, welche je nach Zelltyp, Organ und Tageszeit den Zellzyklus steuern oder die Genexpression und die Proteinsynthese regulieren, sind heute bekannt (50).

Schon vor 30 Jahren erkannten und nutzten Mediziner das Potenzial dieser Steuerungsvorgänge für die (chrono-)pharmakologische Behandlung: Nahmen onkologische Patienten das zytotoxische Cisplatin zu bestimmten Zeiten ein, liess sich die Dosis drastisch reduzieren (51). Auch konnten die Nebenwirkungen gesenkt und Patienten in der Regel schneller entlassen werden. Trotz verfeinerter Behandlungsmethoden fehlt aber vielerorts noch immer die effektive Umsetzung der aus diesen Erkenntnissen gezogenen Konsequenzen. Eine erfolgreich angewandte Chronotherapie stellt hingegen die Lichttherapie bei Patienten mit saisonal abhängiger Depression (SAD) dar (52). Heute wird die Lichttherapie auch bei anderen Formen der Depression (53) entweder allein oder in Zusammenhang mit Medikamenten und Psychotherapie erfolgreich eingesetzt (54).

Ausblick und offene Fragen

Der Einfluss von Umgebungsfaktoren auf die biologische Uhr des Menschen ist komplex. Zu begrüssen sind die derzeitigen Bestrebungen, Erkenntnisse der Chronobiologie in unterschiedlichen Disziplinen umzusetzen: Beispielsweise wird der Einfluss von Licht in Institutionen wie Pflegeheimen, Büros oder Schulen untersucht. Weitere Studien müssen und werden zeigen, welche Art der Architektur optimal ist für die Stimulation des zirkadianen Systems tagsüber (55) und gleichzeitig einen hohen visuellen und thermalen Komfort aufweist (56).

Korrespondenzadresse:

Mirjam Münch, Ph.D.

Research Fellow

Faculty ENAC

Federal Institute of Technology Lausanne EPFL

1015 Lausanne

Tel. 021-693 55 56

E-Mail: mirjam.munch@epfl.ch

Internet: http://leso.epfl.ch/impact_of_light

Referenzen auf Anfrage beim Verlag.