

# Titel : der Rhythmus im Körper

Autor(en): **Koechlin, Simon**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): - **(2008)**

Heft 77

PDF erstellt am: **26.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-968161>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.





## Der Rhythmus im Körper

Mit Hilfe des Tageslichts sorgt die innere Uhr dafür, dass viele Vorgänge in unserem Körper im Takt ablaufen. Bringen wir den Rhythmus durcheinander, kann das fatale Folgen für die Gesundheit haben. Text: Simon Koechlin; Bild oben: Peter Ginter/Bilderberg/Keystone; Bild unten: Alessandro Della Bella/Keystone





# So tickt die innere Uhr

Viele biologische Vorgänge im Körper verlaufen nach einem Rhythmus, der sich alle 24 Stunden wiederholt. Das komplexe System, das den Takt vorgibt, birgt noch viele Geheimnisse. Forscher der Universitäten Genf und Freiburg sind einigen davon auf der Spur.

**T**ag und Nacht sind allgegenwärtig in unserem Leben. Das Wechselspiel von Licht und Dunkel ist so einschneidend für die meisten Lebewesen, dass es seine Spuren sogar in den Genen hinterlassen hat. Eine Art Uhrwerk – die so genannte innere Uhr – sorgt dafür, dass unser Körper eine Vielzahl von Vorgängen in einem Rhythmus von etwa 24 Stunden an- und abschaltet. Der offensichtlichste dieser «circadianen» Rhythmen ist unser Schlaf-Wach-Zyklus.

Die innere Uhr misst die Dauer eines Tages nur ungefähr, beim einen Menschen ist der Zyklus etwas länger, beim anderen etwas kürzer. Um im Takt mit der geophysikalischen Zeit zu bleiben, die durch die Rotation der Erde um die eigene Achse bestimmt wird, muss die Uhr mit Hilfe von Lichtsensoren jeden Tag von neuem geeicht werden.

Das geschieht in einem kleinen Gehirnsareal, dem so genannten suprachiasmatischen Nucleus (SCN). Der SCN liegt etwa auf der Höhe der Nasenwurzel, an der Stelle, an der sich die Sehnerven kreuzen. Über feine Nervenfasern empfängt er Sig-

Reagenzglas, laufen die Uhren in den einzelnen Zellen autonom weiter. Allerdings beginnen ihre Rhythmen langsam, aber sicher voneinander abzuweichen. «Ohne den SCN geraten die Zelluhren also aus dem Takt», sagt Ueli Schibler von der Universität Genf.

Schibler untersucht in einem vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Projekt, wie die Arbeitsteilung zwischen dem Taktgeber SCN und den Zelluhren funktioniert. Er fand in der Leber von Mäusen nicht weniger als 350 Genprodukte, die im Tagesrhythmus gebildet werden. Viele der Gene sind verantwortlich für Entgiftungsvorgänge oder für den Energie- und Fetthaushalt im Körper. Für Schibler ist das einleuchtend: Tagsüber, wenn nach dem Essen ein Überangebot an Kohlenhydraten im Körper herrscht, bauen Leberzellen beispielsweise zur Speicherung den Vielfachzucker Glycogen auf. In der Nacht wird das Glycogen dann wieder dem Körper zur Verfügung gestellt. Auch Entgiftungsgene dürften nicht permanent angeschaltet sein, sondern nur so lange

## Praktisch jede Körperzelle hat ihre eigene innere Uhr. In der Leber etwa werden so Entgiftungs- und Energiespeichervorgänge im Takt gehalten.

nale von den Lichtsinneszellen der Augen und gibt sie weiter. Wird es dunkel, kurbelt er so zum Beispiel die Produktion des Hormons Melatonin an, das uns schläfrig macht.

Daneben sendet der SCN diverse andere Signale in den ganzen Körper aus. In praktisch jeder einzelnen Körperzelle existiert eine eigene innere Uhr, die dafür sorgt, dass gewebespezifische Vorgänge rhythmisch ablaufen. Der SCN synchronisiert die Zelluhren: Entnimmt man einer Maus ein Gewebestück und steckt es in ein

auch wirklich Giftstoffe im Körper seien, erklärt Schibler. Andernfalls wandeln die entsprechenden Enzyme nämlich Sauerstoff in giftige Radikale um.

Rund 90 Prozent der 350 zirkulischen Gene in der Leber wurden nicht mehr hergestellt, sobald Schibler und sein Team die zellulären Uhren in der Leber der lebenden Mäuse ausschalteten. Die restlichen 10 Prozent hingegen oszillierten unbeeinträchtigt weiter. «Diese Gene werden also wohl vom SCN über Körpersignale wie Hormone oder Nervensignale reguliert», folgert



Dass die innere Uhr den Körper beim Eindunkeln müde macht, hindert den Menschen nicht daran, immer öfter die Nacht zum Tag zu machen (links: Motorrad-Grand-Prix von Doha, Katar). Uhren-Gene haben auch ihre Finger im Spiel, wenn gegen Mittag der Magen knurrt (unten).

Schibler. Wie komplex das Zusammenspiel zwischen SCN, Zelluhren und Umweltfaktoren ist, zeigt das Beispiel der Essenszeiten. Weil er uns abends müde macht, legt der SCN zwar fest, dass wir irgendwann tagsüber essen. Doch dass uns stets ab just halb zwölf Uhr der Magen knurrt, liegt daran, dass sich unser Körper an das vom Arbeitsalltag vorgegebene tägliche Mittagessen gewöhnt hat. Ähnlich geht es den Raubtieren im Zoo: Tag für Tag zur gleichen Stunde gefüttert, ahnen sie das Auftauchen des Wärters bald voraus und erwarten ihn ungeduldig.

**Suche nach der «Nahrungsuhr»**  
Im Labor kann der Einfluss der Fütterungszeiten auf die innere Uhr nachgewiesen werden, indem nachtaktive Mäuse nur noch tagsüber Nahrung erhalten. «Nach ein paar Tagen erwachen die Tiere, kurz bevor sie die Nahrung bekommen, und ihre Körpertemperatur steigt in Erwartung des Essens», sagt Urs Albrecht von der Universität Freiburg. Die zyklische Aktivität der Zelluhren in Leber, Pankreas oder Herz richtet sich nach dem Essen aus – und nicht mehr nach den Vorgaben des SCN.

Fehlt den Mäusen aber PER2, ein wichtiges Gen der inneren Uhr, das im ganzen Körper und in verschiedenen Hirnregionen aktiv ist, verschlafen sie den Fütterungstermin glatt, wie Albrecht nachweisen konnte. Weitere Experimente zeigten: Das Signal zum Knurren des Magens gibt nicht die Koordinationsuhr im SCN. «Wir gehen deshalb davon aus, dass sich irgendwo – vermutlich im Gehirn – eine

separate Uhr befindet, die durch die Nahrung eingestellt wird», sagt Albrecht.

Zur Lokalisierung des «Food Entrainable Oscillator», wie er im Forscherjargon heisst, nutzt Albrecht nun Labormäuse, denen mit gentechnischen Mitteln nur in einzelnen Geweben oder Hirnarealen das Uhren-Gen PER2 ausgeschaltet wird. Ist die «Nahrungsuhr» einmal gefunden, könnte sie auch bei der Beantwortung der Frage helfen, wie das innere Uhrwerk mit unserem Gemütszustand zusammenhängt. «Überlebenswichtige Verhalten wie Essen und Trinken sind nämlich an ein psychisches Belohnungssystem gekoppelt», sagt Albrecht. Dieses gewährleistet, dass wir uns auch wirklich anstrengen, genügend Nahrung aufzunehmen.

Noch einer weiteren Frage geht Albrecht in einem vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Projekt nach: Passt sich die innere Uhr auch Temperaturänderungen an? Nagetiere oder Bären zum Beispiel begegnen bekanntlich der Kälte im Winter, indem sie ihren Metabolismus umstellen und sich rechtzeitig zu einem Winterschlaf zurückziehen.

In einem Pilotversuch fand Albrecht Hinweise darauf, dass das Uhren-Gen PER2 für das Überleben bei tiefen Temperaturen eine wichtige Rolle spielt. Bei einer Umgebungstemperatur von vier Grad Celsius sank die Körpertemperatur von Mäusen mit defektem Uhren-Gen rapide; die Tiere mussten sofort in die Wärme gebracht werden. Mit PER2 hingegen konnten Mäuse ihre Körpertemperatur ziemlich lange im grünen Bereich halten – allerdings nur, wenn das Experiment im Winter stattfand. Im Sommer fiel ihr Metabolismus ebenso rasch zusammen wie jener der gentechnisch veränderten Mäuse. «Ob dieses Gen Tieren tatsächlich dabei hilft, sich an die kalte Jahreszeit anzupassen, müssen weitere Experimente zeigen», sagt Albrecht.

Auch für Ueli Schibler ist klar, dass die innere Uhr noch längst nicht alle ihre Geheimnisse preisgegeben hat. Angesichts der enormen Zahl von Genen, die am Uhrwerk beteiligt sind, zweifle er zwar nicht an dessen Bedeutung. «Aber wie wichtig die innere Uhr wirklich ist für den Körper, ist noch eine offene Frage.» ■

### Wie ein Thermostat

Inzwischen haben Forscher fast ein Dutzend Gene gefunden, die im zentralen Uhrwerk des SCN für die Rhythmik sorgen. Entscheidend ist dabei ein Rückkopplungsprinzip – ähnlich wie bei einem Thermostat: Uhren-Gene werden über den SCN angeschaltet und beginnen mit der Produktion bestimmter Proteine. Ab einer gewissen Konzentration verbinden sich solche Eiweisse und sorgen gemeinsam dafür, dass die Gene, aus denen sie entstehen, gehemmt werden. Sinkt die Konzentration der Proteine später unter einen bestimmten Schwellenwert, wird die Hemmung der Gene aufgehoben, und der Kreislauf beginnt von neuem.

# Heilen mit Licht

Bei depressiven Menschen ist oft auch die innere Uhr gestört. Forschende des Universitätsspitals Basel untersuchen, ob eine Lichttherapie Linderung bringen kann.

**E**s gibt verschiedene Wege, wie der Mensch seine innere Uhr aus dem Takt bringen kann. Einer ist es, von Europa nach Amerika zu fliegen. Der Sprung über mehrere Zeitzonen führt zu einem Jetlag – der Körper tickt nach der Ankunft immer noch nach dem heimischen Rhythmus und muss sich zuerst umgewöhnen. Einen ähnlichen Effekt hat Schichtarbeit. Wenn der Arbeiter am frühen Morgen müde nach Hause kommt, signalisiert das Tageslicht seinem Körper:

Psychiatrischen Kliniken Basel das Zentrum für Chronobiologie aufgebaut hat. Die Idee für die Lichttherapie brachte sie in den achtziger Jahren von einem Forschungsaufenthalt in den USA nach Basel. «Zuerst standen viele Psychiater der Behandlung skeptisch gegenüber; die Lichttherapie hatte damals einen alternativen Beigeschmack», erzählt sie.

In vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Studien konnten Wirz-Justice und ihre Mitarbeiter aber

## Ähnlich wie Antidepressiva erhöht Licht den Spiegel des Glückshormons Serotonin im Gehirn.

Jetzt ist nicht Schlafenszeit. Im Einzelfall verkraftet der Organismus solche Umstellungen problemlos. Bei Menschen, die jahrelang Schichtarbeit leisten oder von Termin zu Termin rund um die Welt fliegen, können aber unter anderem Schlafstörungen und Depressionen auftreten.

**Wirksam und nebenwirkungsarm**  
Auch der Winter kann die innere Uhr vor Probleme stellen. Viele Menschen können sich nur schwer an die kurzen Tage gewöhnen; und einigen gelingt die Umstellung gar so schlecht, dass sie depressiv werden. In der Schweiz leiden schätzungsweise zwei Prozent der Bevölkerung an einer so starken Winterdepression, dass sie ärztliche Behandlung benötigen.

Vom Arzt verschrieben werden in diesem Fall nicht unbedingt Medikamente – Mittel der Wahl ist eine so genannte Lichttherapie. Patienten setzen sich dabei täglich rund eine halbe Stunde vor eine sehr helle Lampe mit einer Lichtstärke von 10000 Lux. Weil die Wirksamkeit der ungewöhnlichen Behandlungsmethode wissenschaftlich erwiesen ist, wird sie in der Schweiz von der Krankenkassen-Grundversicherung bezahlt. Wesentlich dazu beigetragen hat die Forscherin Anna Wirz-Justice, die an den Universitäten

nachweisen, dass Lichttherapie kaum Nebenwirkungen hat und besser wirkt als Placebos wie gedimmtes, nur scheinbar helles Rotlicht. Am besten wirkt die Therapie, wenn sich die Patienten am Morgen früh vor die Lampe setzen.

Wie die Lichttherapie auf molekularer Ebene funktioniert, weiss man noch nicht genau. Klar ist aber: Ähnlich wie Antidepressiva erhöht Licht den Spiegel des Glückshormons Serotonin im Gehirn – auch im suprachiasmatischen Nucleus (SCN), im Zentrum der inneren Uhr. Licht ist der wichtigste Zeitgeber für die innere Uhr; werden Patienten am Morgen damit behandelt, korrigiert es Phasenverzögerungen im Tagesrhythmus. «Dazu gesellt sich die symbolische Kraft des Lichts – wir sprechen von der «Aufhellung» der Depression», sagt Wirz-Justice.

### Studie mit Schwangeren

Die Forscherin ist überzeugt, dass Lichttherapie auch bei nichtsaisonalen Depressionen und vielen anderen Krankheiten helfen kann. «Psychiatrische Krankheiten sind oft von Schlafstörungen begleitet», sagt sie. Und immer deutlicher zeige sich, dass viele dieser Schlafstörungen eigentlich Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus seien. Alzheimerpatienten etwa haben



Anna Wirz-Justice (Bild oben) hat die Idee zur Behandlung von Winterdepressionen mit Licht in die Schweiz gebracht. In Stockholm ist es gar möglich, sich in einem «Lichtcafé» zum Morgenessen zu verabreden (links). Bild oben: David Li Wei-Pu; Bild links: Claudio Brenzoni/Sprung-Steinberg/Reptone

stark gestörte Zyklen und werden gerade deswegen häufig ins Spital eingewiesen. Bekommen die Patienten tagsüber aber viel Licht, schlafen sie nachts besser. Eine holländische Studie konnte kürzlich gar zeigen, dass die Lichttherapie auch den kognitiven Zerfallsprozess bei Alzheimerpatienten verlangsamt. Die Chronobiologen in Basel fanden in noch laufenden Studien zudem Hinweise darauf, dass Schizophreniepatienten bei kognitiven Tests umso schlechter abschnitten, je stärker ihre innere Uhr aus dem Takt geraten ist, und dass Borderlinepatienten mit schlechten Rhythmen stärker zu Selbstverletzungen neigen.

In einem vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Projekt versucht Wirz-Justice momentan, einer anderen Patientengruppe mit Licht zu helfen: Gemeinsam mit Anita Riecher-Rössler von der Psychiatrischen Poliklinik sowie Johannes Bitzer und Irene Hösli von der Frauenklinik des Universitätsspitals Basel wendet sie Lichttherapie bei schwangeren Frauen an, die an einer Depression leiden. Psychische Probleme während der Schwangerschaft sind häufig. Laut einer Studie in Grossbritannien ist jede achte Frau in der 32. Schwangerschaftswoche depressiv, und es gibt Hinweise darauf, dass die Einnahme von Antidepressiva während

der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Kinder haben könnte. Deshalb sind Schwangere besonders auf nebenwirkungsarme Behandlungen angewiesen. «Ich finde es wichtig für die Frauen, dass wir untersuchen, ob Licht eine einfache, risikoarme und wirksame Therapie gegen Schwangerschaftsdepression ist», sagt Wirz-Justice.

**Licht ist kein Allesheiler**  
Resultate liegen zwar noch keine vor – die Doppelblindstudie wird erst 2009 abgeschlossen. «Doch in den USA durchgeführte Pilotstudien fanden heraus, dass es den Frauen nach ein paar Wochen Lichttherapie bedeutend besser ging», sagt Wirz-Justice. Ein weiterer Hinweis auf die Wirksamkeit des Lichts: Setzten die Forscher die Therapie ab, verschlechterte sich der Gesundheitszustand der Frauen rasch wieder. Trotzdem: Ein Allesheiler ist Licht auch für Wirz-Justice nicht. «Wir bekommen ja fast alle zu wenig Licht», sagt sie. In einem Büro zum Beispiel betrage die Lichtstärke 100 bis 300 Lux, draussen 10000 Lux, an einem Sommertag gar bis zu 100000 Lux. «Dennoch sind wir nicht alle depressiv; es ist also klar, dass es auch genetische, entwicklungsbiologische und psychosoziale Faktoren für die Krankheiten gibt.» **koe**