

Die Uhr in uns

Wir sind getaktete Wesen: Fast jede Zelle in unserem Körper besitzt ein kleines Uhrwerk. Bei Morgen- und Nachtmenschen gehen die inneren Uhren unterschiedlich schnell, sagt Chronobiologe Steven Brown. Von Roland Fischer

Eben wurde das Licht gedimmt. Die Uhr meines Laptops zeigt 20.36 Uhr. Sitze werden zurückgestellt, das gleichmässige Rauschen des Flugzeugs lullt einen ein, die Heizung wird langsam hochgefahren. Das wird eine lange Nacht – in etwa neun Stunden kommen wir in San Francisco an, dann wird es dort etwa 22 Uhr sein. Soll ich jetzt schlafen oder warten, bis ich im Hotel bin?

Ich bin eine ausgeprägte Eule, ein Nachtmensch, aber um einigermaßen übergangslos in den neuen Rhythmus zu finden, müsste ich schon bis morgens gegen sieben ausharren – ohne Bar, ohne Club, ohne aufregende Gesellschaft. Meiner inneren Uhr würde dieses Early-late-night-Programm wohl nicht besonders gefallen. Sie wird in spätestens vier, fünf Stunden auf Schlaf pochen – und sie wird die überzeugenderen Argumente haben, auch wenn es vielleicht besser wäre, den Jetlag stoisch auszusitzen.

Alles in Schwingung

Die innere Uhr: Was noch bis vor ein paar Jahren nichts weiter als eine schöne Metapher war – es gibt sie tatsächlich, in uns drin. Und zwar, wie sich in den letzten Jahren gezeigt hat, gleich in zig Ausführungen, in kleinen wie in grossen. Sie existiert in jeder Zelle und in einem speziellen Hirnareal (dem suprachiasmatischen Kern), und es gibt sie womöglich noch an vielen anderen Orten im Körper. Wir sind getaktete Wesen, und wir waren es von Anfang an: Der so genannte circadiane Rhythmus zählt zu den am besten konservierten Mechanismen der Evolution.

Schon Cyanobakterien verfügen über ein molekularbiologisches Uhrwerk, das so gut wie jeden Vorgang in der Zelle zu einem vom Tages- und Nachtrhythmus dirigierten regelmässigen Auf und Ab macht – welche Gene wann ausgewählt werden, wann Stoffwechselreaktionen auf

Volltours laufen und wann sie heruntergefahren werden. Man könnte auch sagen: Alles ist in Schwingung, schon auf der molekularbiologischen Ebene. Es gibt fast keine Zelle im Körper ohne eigenes kleines Uhrwerk. Sogar Haarzellen teilen sich immer zur selben Zeit, zum Abend hin.

Für Steven Brown, Leiter des Labors für Chronobiologie und Schlafforschung am Institut für Pharmakologie und Toxikologie an der UZH, ist klar: «Je genauer wir hinschauen, desto mehr ge-



Circadianer Rhythmus

Lerchen und Eulen

Die Zelluhren in unseren Körpern gehen nicht alle gleich. Die von Morgenmenschen, so genannten Lerchen, gehen vor, die von Nachtmenschen, den Eulen, gehen nach. Deshalb stehen die einen gerne früh auf, die anderen bleiben abends länger wach.

taktete Aspekte der (menschlichen) Biologie finden wir.» Lange hatte man zum Beispiel angenommen, dass unsere Darmflora ziemlich «zeitlos» funktioniert. Doch nun mehren sich auch da die Anzeichen, dass auch die Mikroben in unserem Darm einen ungefähren Tagesrhythmus kennen.

Bewegte Mimosen

Was sich in den letzten Jahrzehnten zu einem bedeutenden Forschungszweig gemausert hat – und dieses Jahr sogar mit dem Medizin-Nobelpreis geadelt worden ist – begann vor gut 250 Jahren mit einem Mann mit ausgesprochen poetischem Namen: Jean-Jacques d'Ortois de Mairan hat als Erster systematische Beobachtungen mit Pflanzen durchgeführt, die einen Tagesrhythmus aufzei-

gen – er beobachtete dazu die augenfälligen Bewegungen der Mimosenblätter. Bekannt war das Phänomen allerdings seit der Antike: Die ersten Schriften über Pflanzen, die einen Tagesrhythmus zeigen, stammen von Androstenes, aus dem 4. Jahrhundert vor Christus. Und von Carl von Linné ist die schöne Geschichte überliefert, dass er eine Blumenuhr mit einer ganzen Reihe verschiedener Arten gestaltet haben soll, die ihre Blüten zu verschiedenen Tageszeiten öffneten.

Vor rund hundert Jahren zeigten schliesslich erste Experimente, dass in uns irgendwo eine Uhr mit einem ungefähren 24-Stunden-Takt tickt. Der Wiener Biologe J. S. Szymanski begründete mit ingeniosen Apparaturen für die kontinuierliche Messung des Bewegungsverhaltens die so genannte Aktometrie und fand, dass auch wenn er alle äusseren Reize ausblendete, die Rhythmen ungefähr Bestand hatten. Der Schlafforschungs-Pionier ging dann selber auf mysteriöse Weise irgendwo zwischen Tag und Nacht verloren, auf einer langen Zugfahrt von Wien nach Basel angeblich. Viel mehr ist über ihn nicht bekannt.

Die wirklich verblüffende Beobachtung wurde allerdings erst in den frühen 1970er-Jahren bei genetischen Studien mit Fruchtfliegen gemacht: Niemand wusste bis dahin so recht, wie unsere inneren Uhren funktionieren, sie waren mehr ein hypothetisches Konstrukt als ein konkretes physiologisches Merkmal. Erst vor nicht einmal fünfzig Jahren zeigte sich, dass bei Fliegen mit einer bestimmten Genmutation der circadiane Rhythmus komplett aus dem Takt geriet – offenbar funktionierte im Zellapparat ein entscheidender Taktgeber nicht mehr. Die Forscher hatten auch gleich die richtige Idee, wie so ein biochemischer Taktgeber funktionieren könnte: Wenn ein Protein zum Störfaktor seiner produzierenden Maschinerie würde, könnte es seine Produktion selbst drosseln. Sobald es abgebaut wäre, würde die Produktion wieder anlaufen. Und so weiter und so fort – ein Feedback-Loop, der ein schön regelmässiges Schwingungs-

muster in der Proteinkonzentration zur Folge hat. Die Forscher taufte das gefundene Gen passenderweise «period».

Dass diese molekularen Uhrwerke nicht so präzise sind wie eine Swatch, ist nicht so schlimm. Denn man kann sie ja regelmässig mit dem Tag-Nacht-Rhythmus synchronisieren, wofür eben der suprachiasmatische Kern, unweit des Sehnervs gelegen, zuständig ist. Und damit wären wir wieder im Flugzeug nach San Francisco. 3.46 Uhr, wir rasen über der kanadischen Wildnis dem Abendrot des vorigen Tags entgegen. Noch ist meine innere Uhr synchron mit der Nacht da draussen. Aber es folgt ja, wenn wir ankommen, kein Tag, sondern gleich wieder eine Nacht.

Tag und Nacht

Ein paar Tage vor Abflug war ich zu Besuch bei Steven Brown in seinem Büro an der UZH Irchel. Eine seltsame afrikanische Skulptur hatte sich mir eingeprägt, sie taucht nun wieder vor meinem inneren Auge auf, ein Bild wie aus einem Traum. Die Körperfunktionen des Schlafs und der circadiane Uhr würden stark überlappen, aber es handele sich doch um zwei getrennte Phänomene, hatte Brown gesagt. Die innere Uhr sei zwar erstaunlich anpassungsfähig, Schichtarbeit könne aber sehr wohl negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Auf jeden Fall ungesund seien oft wechselnde Schichtzeiten.

Brown studiert die Phänomene rund um die innere Uhr der Zellen nun schon seit gut zwanzig Jahren. Angefangen hatte er seine Forscherkarriere als Transkriptions-Biologe – da steckte das Feld der Chronobiologie noch in den Kinderschuhen und bot einem ambitionierten Jungforscher viele spannende Perspektiven, denn noch Mitte der 1990er-Jahre war die Funktionsweise der circadianen Uhr und ihre Kopplung mit den Körperfunktionen für die Wissenschaft ein Buch mit sieben Siegeln.

Seine Arbeit hat Brown zur Überzeugung gebracht, dass Lerchen und Eulen, die Morgen- und die Nachtmenschen, direkt durch die innere Zelluhr geprägt sind: Weil es da nämlich langsam gehende und schnell gehende Varianten gibt, gehen die Lerchenkörper tendenziell eher «vor» – sie haben zumeist eine Periode, die kürzer als 24 Stunden ist, und sind schon am Morgen sehr aktiv, was den Eulen absurd vorkommt, denn für

die ist dann noch fast Nacht. Ihre Körper «gehen nach», die Periode ihrer inneren Uhren ist deutlich länger als die der Lerchen.

Brown hat gezeigt, dass man diese so genannten Chronotypen sogar aus einzelnen Hautzellen herauslesen kann, dass sie also genetisch definiert sind. Unlängst hat seine Forschungsgruppe aufgezeigt, dass man diese Periodenlänge (zumindest bei Mäusen) aber durchaus auch anpassen kann. Sie haben einen epigenetischen Mechanis-

*Die innere Uhr ist erstaunlich
anpassungsfähig, doch
kann beispielsweise Schichtarbeit
negative Auswirkungen auf die
Gesundheit haben.*

mus gefunden, der auf die Vernetzung mit der «Über-Uhr» im suprachiasmatischen Kern einwirkt.

Kurzfristig lassen sich die inneren Uhren in den Zellen aber auch umstellen, ohne dass gleich die ganze Periode angepasst wird. Eben das passiert beim Jetlag, braucht aber seine Zeit. Warum kann die «Über-Uhr» nicht dominanter auftreten und die Zelluhren rasch auf Linie bringen, sobald sich der Tag-Nacht-Rhythmus verschoben hat? «Es gibt da ein delikates Gleichgewicht zwischen einem robusten Takt und der Fähigkeit, die Phase zu verschieben», hatte Brown mir erklärt. So, wie die Balance eingestellt ist, schaffen die Uhren etwa zwei Stunden pro Tag, mehr lassen sie sich nicht verschieben. Wenn die inneren Uhren zu flexibel reagieren würden, brächte eine lange Nacht in einem hellen Raum unsere Biologie gehörig aus dem Takt.

Und was sollte ich denn nun gegen den Jetlag am besten tun, hatte ich Brown noch gefragt. «Gehen Sie viel ins Licht, setzen Sie sich diesem neuen Signal möglichst stark aus.» Das klang so einfach wie logisch. Doch nun sitze ich im zweiten Untergeschoss des Marriott Marquis Hotel und bekomme nicht mehr als müdes Neonlicht ab, während draussen wunderbar die Sonne scheint. Amerikanische Konferenzsitten, nach dem Mittag beginnt der Kampf gegen die Müdigkeit, für meine innere Uhr ist es nun etwa zehn Uhr abends. Ich beschliesse, den Nachmittag draussen zu verbringen – und tatsächlich kämp-

fen meine Kollegen am frühen Abend viel stärker mit dem Jetlag als ich.

Brown hätte das kleine Experiment nicht besonders beeindruckt. Er arbeitet lieber mit Mausmodellen oder gleich mit Zellkulturen, da kann er sicher sein, dass der «Faktor Mensch» keine Rolle spielt. Er erwähnt eine Studie, die herausfinden wollte, ob es genetische Unterschiede im biologischen Uhrwerk von Äquator- und Arktisbewohnern gibt. Schliesslich ist die Taktgebung durch den Tag-Nacht-Wechsel dort eine fundamental andere. Die Studienautorin habe Anzeichen gefunden, aber letztlich sei ihre Stichprobe viel zu klein für einen robusten Befund gewesen. Die genetische Variabilität beim Menschen sei schlicht zu gross – deshalb bevorzugt er Experimente mit Mäusen, die bestimmten genetisch klar definierten Zelllinien entstammen. Oder aber er entnimmt Menschen einzelne Zellen und arbeitet direkt mit ihnen, wie mit den Fibroblasten aus der Haut.

Unberechenbares Schlafhormon

Die Grundlagenforschung zu den circadianen Rhythmen des Körpers hat ganz konkrete klinische Auswirkungen – auch das fangen wir erst so langsam an zu verstehen. Der richtige Zeitpunkt, um ein Medikament zu nehmen, könnte beispielsweise ebenso bedeutsam sein wie die Dosis. Fast jede Woche wird ein neuer Zusammenhang entdeckt, der medizinische Bedeutung hat.

Unterdessen ist die Konferenz zu Ende, es waren drei eher zähe Tage. Die Zeitumstellung hat mehr oder weniger geklappt, am letzten Abend gehen wir alle noch auf einen Drink, statt um sieben Uhr schon ins Airbnb zurückzufahren. Wir tauschen Jetlag-Erfahrungen aus – immerhin hat man auf so einer Überseereise immer ein passendes Smalltalk-Thema – und jemand erzählt davon, Melatonin, das sogenannte Schlafhormon, genommen zu haben. Davor hatte mich Brown noch gewarnt: «Bei Melatonin weiss man nie so genau, was passiert. Nimmt man es zum falschen Zeitpunkt, wird der Jetlag nur noch schlimmer.» Morgen geht der Flug zurück nach Zürich – dann fängt das Spiel von vorne an.

Kontakt: Prof. Steven Brown, steven.brown@pharma.uzh.ch