

NR **Stichwort****Chronobiologie**

**Gegenstand der Chronobiologie sind wiederkehrende Abläufe lebender Organismen. Dabei unterscheidet man zwischen autonomen (Herzschlag, Atmung) und inneren (endogenen) Rhythmen. Letztere entsprechen weitgehend Umweltrhythmen. Dazu zählen Tages-, Gezeiten- und Jahresrhythmen, wobei die Tagesrhythmik sich bei allen Organismen nachweisen lässt. In Anlehnung an den 24-Stunden-Tag wird diese Tagesstruktur als „circadian“ (lat. *circa* = ungefähr, *dies* = Tag) beschrieben. Der Zweck der Rhythmen ist die zeitliche Einpassung von Lebensaktivitäten. Chronobiologische Erkenntnisse sind von nicht zu unterschätzender medizinischer und gesellschaftlicher Bedeutung.**

Neben den in diesem Beitrag behandelten circadianen Rhythmen [1] sind auch Kurzzeitrhythmen (ultradiane Rhythmen) und Langzeitrhythmen (infradiane Rhythmen) bekannt. Wie wir heute wissen, liegen biologischen Rhythmen *physiologische Uhren* zugrunde, die im Wesentlichen durch periodische astronomische Gegebenheiten beeinflusst werden [2]. An der Tagesrhythmik sind mehrere *Innere Uhren* beteiligt. Der natürliche Licht-Dunkel-Wechsel beim Tag-Nacht-Rhythmus und Interaktionen mit dem sozialen Umfeld sind *Zeitgeber* [3]. Die Inneren oder biologischen Uhren laufen unter konstant gehaltenen Bedingungen, das heißt ohne *Zeitgeber*, je nach Individuum und Spezies langsamer oder schneller als der Tag-Nacht-Rhythmus ab. Unter natürlichen Bedingungen werden die Inneren Uhren durch *Zeitgeber* individuell vor- oder zurückgestellt, um mit den natürlichen Umweltrhythmen synchron zu bleiben.

Als eine für uns wichtige Innere Uhr gilt der im Zwischenhirn/Hypothalamus, gelegene Nucleus suprachiasmaticus [4]. Er ist einer der Taktgeber des circadianen Rhythmus. Über Lichtinformationen, die er von der Netzhaut empfängt, wird er mit dem astronomischen Tag synchronisiert und steuert über mehrere Zwischenstufen die Melatoninproduktion der Epiphyse (Zirbeldrüse). Sind wir keinem kräftigen Tageslicht ausgesetzt, beginnt die

Epiphyse Serotonin in Melatonin umzuwandeln. Um zwei Uhr nachts haben wir den höchsten Melatoninspiegel im Blut; mittags gegen 14 Uhr den niedrigsten.

Bemerkenswert ist, dass nach einer Störung des biologischen Rhythmus (durch Flüge über mehrere Zeitzonen hinweg) Menschen und andere Säugetiere, aber auch Insekten (Bienen) und Mollusken (Austern) etwa dieselbe Zeit benötigen, um die Inneren Uhren umzustellen.

Freilaufende Rhythmen beim Menschen haben vor allem durch die Isolationsstudien von Jürgen Aschoff [3] Bekanntheit erlangt: Im Rahmen der „Andechser Bunker-Versuche“ lebten Testpersonen für etwa einen (subjektiven) Monat in einer unterirdischen Anlage ohne *Zeitgeber* wie Tageslicht, Uhr, Radio, Zeitung, soziale oder akustische Orientierungshilfen, also z.B. auch ohne Verkehrslärm. Wann Tag und wann Nacht war, bestimmten die Personen nach ihrer subjektiven Inneren Uhr selbst. Über den Versuchszeitraum wurden das Aktivitäts-Ruhe-Verhalten, das Betätigen der Lichtschalter, Körpertemperaturschwankungen u. a. aufgezeichnet. Bei den meisten Versuchspersonen fiel die innere Uhr in einem ca. 25-Stunden-Rhythmus. Es gab wenige Probanden mit kürzeren oder längeren Rhythmen, selten sogar Personen mit einem 15- oder 30-Stunden-Tag. In diesen Isolationsversuchen konnte bei einzelnen Personen (mit besonders langsamen Inneren Uhren) eine *interne Desynchronisation* von Körpertemperatur und Schlaf-Wach-Rhythmus festgestellt werden: Während die Körpertemperatur einem 25-Stunden-Rhythmus folgt, kann der subjektive Tag davon unabhängig 30 Stunden und länger andauern.

Der „Takt“ der Inneren Uhren ist genetisch determiniert und hängt von spezifischen *Uhren-Genen* („clock-genes“) ab. Auf der verhaltensbiologischen Ebene unterscheidet man folgende *Chronotypen*: extreme Morgentypen, Morgentypen (sog. „Lerchen“), Intermediärtypen, Abendtypen (sog. „Eulen“) und extreme Abendtypen [5]. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Chronotypen entspricht der Gaußschen Glockenkurve. Der häufigste Chronotyp wird als Intermediärtyp bezeichnet. Interessant ist, dass in der Evolution keine einfachen und präzisen circadianen Anpassungen entstanden sind, obwohl sich die Länge des

astronomischen Tages in Millionen von Jahren nur unwesentlich ändert.

Als wichtigster *Zeitgeber* hat sich Licht erwiesen. In Abhängigkeit vom Chronotyp und vom Zeitpunkt der Lichtexposition kann es den subjektiven Tag verlängern bzw. verkürzen. Starkes, kurzweiliges Licht ist dabei effizienter als schwaches, langweiliges. Neben den Stäbchen und Zapfen gibt es in der Netzhaut eigene Rezeptoren, über die wir mit dem natürlichen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert werden. Bei vielen Personen, deren Innere Uhr ohne *Zeitgeber* etwa 24 Stunden vorgibt, verkürzt kräftiges Licht bis zur Tagesmitte (etwa bis 12 Uhr Mittag) den Tag und verlängert ihn in der zweiten Tageshälfte.

Weil vor allem bei (extremen) Morgenmenschen die subjektive Tagesmitte der Inneren Uhr vor der tatsächlichen Tagesmitte liegt, steht ihnen in ihrer zweiten subjektiven Tageshälfte mehr Zeit mit Licht zur Verfügung, so dass sich ihr subjektiver Tag dadurch verlängern lässt. Bei (extremen) Abendmenschen, deren Innere Uhr langsamer läuft als bei Morgenmenschen (die subjektive Tagesmitte liegt nach der tatsächlichen Tagesmitte), kann Licht während vergleichsweise mehr subjektiver „Vormittags“-Stunden den subjektiven Tag verkürzen. Halten sich demnach Lerchen und Eulen, also Chronotypen, deren subjektiver Tag deutlich länger oder kürzer als der Intermediärtyp ist, tagsüber im Freien auf, sind sie mit dem Tageslicht relativ gut synchronisiert. Dies war früher, als noch ein großer Teil der Bevölkerung in der Landwirtschaft tätig war, weitgehend der Fall. Mit dem sonnen- und tageslichtarmen Stadtleben sowie dem künstlichen Licht, kommt es insbesondere bei ausgeprägten Morgen- oder Abendmenschen zu Verschiebungen (oder „Störungen“) des subjektiven circadianen Rhythmus: Für Eulen ist der Tag zu „kurz“, für Lerchen zu „lang“. Die damit verbundenen Probleme treten bei den intermediären Typen normalerweise nicht im selben Ausmaß auf. Neben dem Tag-Nacht- bzw. Licht-Dunkel-Wechsel kommen auch soziale *Zeitgeber* zum Tragen (z.B. Arbeitszeiten, Aktivitäts-Ruhe-Verhalten der Familie und der Lebenspartner). Adäquate Arbeitsgewohnheiten sind sowohl ein wichtiger Faktor der Leistungsfähigkeit als auch der Motivation und Arbeitsfreude. Trotz Schul- und Arbeitszeiten zeigt die Umwelt

Wirkung: Selbst innerhalb der Zeitzonen Europas stehen Menschen im östlichen Teil der jeweiligen Zeitzone vor den Menschen im westlichen Teil der Zeitzone auf, weil die Sonne im Osten früher aufgeht. Unter ökologischen Gesichtspunkten sind auf die Tageslichtstunden abgestimmte Arbeitszeiten vorteilhaft. Bei Schichtarbeitern gelingt die Umstellung der tagesrhythmischen Funktionen auf die wechselnden Arbeitszeiten meist unvollkommen, ein intellektueller und körperlicher Leistungsabfall und ein vermindertes Wohlbefinden sind dann unvermeidbar. Schichtarbeiter haben zudem ein höheres Krebs-, Diabetes-, Adipositas-, Herzinfarkt-, Depressions- und Suchtrisiko. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen den Chronotypen: Eulen erweisen sich hinsichtlich Schichtarbeit und Jetlag als flexibler und belastbarer als Lerchen. Vor allem Letztere sollten daher Schichtarbeit aus medizinischen Gründen vermeiden.

Auch bei Zeitumstellungen durch Transkontinentalflüge werden die Inneren Uhren gestört. Durch den daraus resultierenden Jetlag sind Konzentration und Aufmerksamkeit beeinträchtigt, vor allem dann, wenn die eigene Innere Uhr entgegen den lokalen Bedingungen noch auf Nacht gestellt ist. Die Anpassung an neue Zeitzonen erfolgt schneller, wenn die Reisenden sozial aktiv sind (soziale Synchronisation) und/oder, sofern möglich, sich dem Tageslicht im Freien aussetzen können. Die Nicht-Beachtung der Ergebnisse der Chronobiologie ist mitunter mit erheblichen Kosten und Gefahren verbunden, wie Unglücksfälle und Katastrophen (Tschernobyl, Bhopal, Untergang der Titanic u. a.) zeigen, die nachts oder mit übermüdeten Belegschaften geschahen. Der *Schlafrhythmus ändert sich im Verlauf des Lebens*: Obwohl schon vor der Geburt tagesrhythmische Zeitgeber und ab der Geburt neben dem Licht-Dunkel-Wechsel auch soziale Zeitgeber wirken, dominieren in der *frühen Kindheit* ultradiane Rhythmen. Während der neonatalen Phase entwickeln Kinder eine Tagesrhythmik, die sich mit zunehmendem Alter in Übereinstimmung mit dem natürlichen Licht-Dunkel-Wechsel und sozialen Zeitgebern stabilisiert. Dabei nimmt der Einfluss ultradianer Rhythmen ab. In den ersten drei Lebensmonaten schlafen Kinder in einem ca. Drei- bis Acht-Stunden-Rhythmus. Dabei schlafen viele Säuglinge be-

reits während der ersten Lebenswochen nachts länger als tagsüber. Der Trink-/Stillrhythmus der Säuglinge bleibt länger ultradian als der Schlafrhythmus [6]. Ab dem dritten Monat können Kinder unter Bedingungen des Rooming-in und Bedding-in nachts oft schon durchschlafen. Wie der Tag-Nacht-Rhythmus zwischen Eltern und Säugling abgestimmt ist, wurde in einer auf den Trobriand-Inseln (Papua-Neuguinea) durchgeführten Studie untersucht. Dabei wurden mit Hilfe von Aktometern – am Handgelenk getragene Messgeräte zur Aufzeichnung der Bewegungsaktivität – die Zeitmuster der Eltern-Kind-Beziehung untersucht [7]. Dabei konnte eine hohe Synchronisation des Aktivitäts-Ruhe-Verhaltens zwischen der Mutter und den etwa ein bis zwei Monate alten Säuglingen festgestellt werden, nicht jedoch zwischen Vater und Kind, obwohl alle zusammen in derselben Hütte schliefen. Ein Vergleich der Zeitmuster von Eltern-Kind-Paaren mit denen der westlichen Industriekultur ergab ähnliche Verhaltensmuster.

Viele *Schulkinder* zeigen bereits das Schlafmuster von Erwachsenen. In dieser Altersphase festgelegt die Chronotypen [8]. Nach der *Pubertät* gehen Jugendliche gerne spät zu Bett und schlafen in den Morgenstunden länger; die sogenannte Schlafmitte verschiebt sich. Dieses Phänomen könnte die zunehmenden Autonomieansprüche der Jugendlichen widerspiegeln.

Für die meisten *Erwachsenen* ist eine nächtliche Schlafdauer von sieben bis acht Stunden ausreichend. In den oben genannten Isolationsversuchen schliefen die meisten Probanden etwa ein Drittel des subjektiven Tages und waren zwei Drittel dieser Zeit wach. Ein kurzer Mittagsschlaf von maximal 15 bis 30 Minuten hatte sich für die Probanden zumeist als günstig erwiesen; er ging nicht auf Kosten des Nachtschlafes. Die individuelle Schwankungsbreite hinsichtlich der Schlafdauer lag bei den meisten Personen zwischen fünf und zehn Stunden.

Die chronobiologischen Erkenntnisse werden in der Medizin (*Chronomedizin*) zunehmend berücksichtigt: (1) Insbesondere in der *Prävention* lässt sich das Wissen um gesundheitliche Auswirkungen des Tagesrhythmus und Eingriffe in denselben nutzen. Ein an unsere Tagesrhythmik abgestimmtes Lichtregime

kann beitragen den Aufenthalt z. B. in Altersheimen angenehmer zu gestalten. Die Lichtintensität wirkt sich auf die Psyche aus: Unter lichtschwachen Bedingungen benötigen Menschen mehr Schlafmittel und Antidepressiva als in modernen Altersheimen, die mit viel Licht geflutet sind. (2) Auch die Verabreichung von Medikamenten sollte chronobiologischen Gesichtspunkte berücksichtigen: Arzneimittel können je nach Tageszeit unterschiedliche Wirkungen und Nebenwirkungen entfalten. Im Tierexperiment hat sich gezeigt, dass die embryonale Fehlbildungsrate durch Thalidomid (Handelsname Contergan), von der Tageszeit abhängig ist, zu der das Medikament verabreicht wird. (3) Chronobiologische und -medizinische Erkenntnisse werden zudem auch zur *Diagnostik von Schlafstörungen* und damit verbundenen Krankheiten herangezogen. Tagesprofile werden zur Körpertemperatur, zu Blutdruck und Blutzuckerspiegel erstellt. Basierend auf diesem Wissen haben sich diverse neue Formen der Therapie entwickelt. Die Lichttherapie wird sowohl bei Schlafstörungen als auch bei Herbst- und Winterdepressionen kurativ eingesetzt. Medizinisch relevant ist außerdem das erhöhte Risiko für Nikotinsucht der Abendmenschen. Das Wissen um unsere biologischen Rhythmen im Alltag, sei es individuell, gesellschaftlich oder auch wirtschaftlich, ist von großer aktueller Bedeutung.

- [1] R. Foster, L. Kreitzman L. 2005: Rhythms of life. The biological clocks that control the daily lives of every living thing. Profile Books. London 2005. – J. Zullay, B. Knab: Unsere Innere Uhr. Natürliche Rhythmen nutzen und der Non-Stop-Belastung entgehen. Mabuse-Verlag. Frankfurt a.M. 2009. – T. Roenneberg: Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben. Dumont. Köln 2012. – [2] E. Bünning: Die physiologische Uhr. Circadiane Rhythmik und Biochronometrie. Springer. Berlin 1977. – [3] J. Aschoff, Die Naturwissenschaften **41**, 49 (1954). – ders., Science **148**, 1427 (1965). – [4] C. B. Saper, T. E. Scammell, J. Lu, Nature **437**, 1257 (2005). – [5] J. A. Horne, O. Östberg, Int. J. Chronobiol. **4** (2), 97 (1976). – H. Lehnkering, R. Siegmund, Chronobiology international **24**, 875 (2007). – [6] J. Korte et al., Chronobiology international **18**, 697 (2001). – [7] R. Siegmund, M. Tittel, W. Schiefenhövel, Biological rhythm research **25**, 241 (1994). – [8] A. Sadeh et al., Sleep **32**, 1602 (2009).

Der Autor dankt PD Dr. Renate Siegmund (Berlin) für Anregungen und Diskussionen zu diesem Stichwort.

Dr. med. Gerhard Medicus, Innsbruck.