

Gregor Eichele
Henrik Oster

Auf der Suche nach der biologischen Zeit



Von der
Erforschung
der circadianen Uhr

SACHBUCH

EBOOK INSIDE

 Springer

Auf der Suche nach der biologischen Zeit

EBOOK INSIDE

Die Zugangsinformationen zum eBook Inside finden Sie am Ende des Buchs.

Gregor Eichele · Henrik Oster

Auf der Suche nach der biologischen Zeit

Von der Erforschung der circadianen
Uhr



Springer

Gregor Eichele
Abteilung Gene & Verhalten
Max-Planck-Institut für biophysikalische
Chemie
Göttingen, Deutschland

Henrik Oster
Institut für Neurobiologie
Universität zu Lübeck
Lübeck, Deutschland

ISBN 978-3-662-61543-0 ISBN 978-3-662-61544-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-61544-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Einbandabbildung: Merve Evren PhD, Izmir, Türkei

Planung/Lektorat: Sarah Koch

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

*Gewidmet meiner Frau Christina Thaller, eine ebenso leidenschaftliche
Wissenschaftlerin*

(Gregor Eichele)

*Gewidmet meiner Frau Nadine, die meine wissenschaftlichen Eskapaden
stets mit großer Nachsicht begleitet hat*

(Henrik Oster)

Vorwort

Ein Buch über wissenschaftliche Experimente mit Wissenschaftlern als Hauptdarstellern? Es gibt heute doch Google und Wikipedia, wo man alle Information leicht findet und die Dinge kurz und bündig erklärt bekommt. Ja schon. Doch das berühmte erste Thema des ersten Satzes von Beethovens Fünfter gibt es auch als Klingelton – dennoch wird einem das Wesentliche dieses Meisterwerks so verborgen bleiben. So wie die sprichwörtliche Schwalbe noch keine Sommer macht, machen Schnipsel von Wissen eben noch lange keine Symphonie.

Wir haben uns deshalb vorgenommen, Sie auf eine Reise in und durch das Gebiet der biologischen Rhythmen mitzunehmen. Von diesen Rhythmen in Lebewesen gibt es viele; in diesem Buch geht es aber vorrangig um die 24-h-Rhythmen, die ihren Ursprung in der Drehbewegung der Erde haben. Unser Planet rotiert in 24 h einmal um seine eigene Achse. Somit sind wir Menschen, wie auch die meisten anderen Lebewesen, einem rhythmischen Wechsel von Hell und Dunkel, Wärme und Kälte und vielen anderen Änderungen in unserer Umwelt ausgesetzt. Um diese vielfältigen, aber letztlich vorhersehbaren Wechsel zu bewältigen, haben schon die Lebewesen der Urzeit – vor ca. zwei Milliarden Jahren und vermutlich im Ozean – biologische Uhrwerke entwickelt: die „circadianen Uhren“, vom Lateinischen *circa diem* – ungefähr ein Tag. Die circadianen Uhren sind, etwas barock formuliert, Bindeglieder zwischen dem Leben und einer kosmischen Größe, nämlich der Rotation unseres Planeten. Wenn es also irgendwo im All noch weitere belebte Planeten gibt, müssten die dort Lebenden wahrscheinlich auch solche Uhren besitzen.

Dieses Buch ist in zwei miteinander verwobenen Teilen organisiert. In den ersten Kapiteln geht es darum, wie die circadianen Uhrwerke überhaupt entdeckt wurden, und um die Frage, wie es Zellen fertigbringen, Erdumdrehung und biologische Vorgänge zu koppeln. Das herauszufinden war eine wissenschaftliche Meisterleistung und hat fast 300 Jahre gedauert. In den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts gab es aber eine Folge fundamentaler Entdeckungen, die zusammen eine Art goldenes Zeitalter der Erforschung der circadianen Rhythmik ausmachen. Wir gehen daher tiefer auf diese Epoche ein: Wir legen nicht nur die damaligen Ergebnisse dar, sondern schauen auch den Entdeckern über die Schulter und in die Herzen. Was hat sie motiviert? Wie haben sie dieses Neuland betreten? Wieso konnten sie überhaupt Fortschritte erringen? Ein wichtiger Grund: In goldenen Zeitalter standen die verschiedenen Forscherteams in starkem Wettbewerb. Fundamentale Erkenntnisse wurden oft von zwei Teams beinahe gleichzeitig gemacht. Solche Konkurrenz ist eine treibende Kraft in der Forschung. Sie bringt zudem ganz nebenbei den Vorteil mit, dass sich wichtige Erkenntnisse gegenseitig bestätigen. Eine weitere treibende Kraft des goldenen Zeitalters war, dass neue Techniken der Genmodifikation aufkamen, die die Zeitforscher gierig aufgriffen.

Im zweiten Teil des Buches führen wir das goldene Zeitalter in die Gegenwart. Wir beschreiben wichtige physiologische Konsequenzen und praktische Anwendungen der im ersten Teil dargelegten Erkenntnisse. Ganz zentral ist, dass praktisch alle Zellen und Gewebe circadiane Uhren besitzen. Das wirkt sich unmittelbar auf die Funktion dieser Zellen und die Gewebe und Organe aus, die sie bilden: Die zellulären Uhren steuern Hunderte, manchmal Tausende von Genen in ihrer Aktivität. Damit sitzen die Uhren also am zentralen Steuerpult des Organismus. Zum Beispiel organisieren circadiane Uhren mittels Genaktivierung den Stoffwechsel von Leber und Fettgewebe oder die Hormonausschüttung der Bauchspeicheldrüse. Uhren im Gehirn geben den Takt des Schlaf-Wach-Rhythmus' vor. Auch auf das Immunsystem nimmt die circadiane Uhr wichtigen Einfluss.

Im zweiten Teil des Buches führen wir das goldene Zeitalter in die Gegenwart. Wir beschreiben wichtige physiologische Konsequenzen und praktische Anwendungen der im ersten Teil dargelegten Erkenntnisse. Ganz zentral ist, dass praktisch alle Zellen und Gewebe circadiane Uhren besitzen. Das wirkt sich unmittelbar auf die Funktion dieser Zellen und die Gewebe und Organe aus, die sie bilden: Die zellulären Uhren steuern Hunderte, manchmal Tausende von Genen in ihrer Aktivität. Damit sitzen die Uhren also am zentralen Steuerpult des Organismus. Zum Beispiel organisieren

circadiane Uhren mittels Genaktivierung den Stoffwechsel von Leber und Fettgewebe oder die Hormonausschüttung der Bauchspeicheldrüse. Uhren im Gehirn geben den Takt des Schlaf-Wach-Rhythmus⁴ vor. Auch auf das Immunsystem nimmt die circadiane Uhr wichtigen Einfluss.

Natürlich hätte dieses Buch noch viel umfassender werden können. Aber wir wollten kein universales Nachschlagewerk abfassen. Vielmehr möchten wir Ihnen als Leser die wichtigsten Facetten des Themas vorstellen und ein Grundwissen über die circadianen Rhythmen und ihre Erforschung mitgeben. Als Wissenschaftler liegt es uns am Herzen, Sie mit in den Erkenntnisprozess einzubinden. Das ist gelegentlich herausfordernd. Hier und dort werden unsere Texte, Diagramme und Abbildungen Ihnen ein gewisses Mitdenken abverlangen: Wir wollen in einem Sachbuch auch die Sprache und Denkweise der modernen Wissenschaft verwenden und nicht bloß mit Verbildlichungen arbeiten. Denn wir betrachten Sie, unsere Leser, als mündige Partner und wollen den Entdeckern und Entdeckerinnen Respekt für ihre Arbeit zollen. „Man muss die Dinge so einfach wie möglich machen. Aber nicht einfacher.“ Dieser Grundsatz von Albert Einstein ist auch unser Maßstab.

Gregor Eichele
Henrik Oster

Dankeschön

Das Manuskript schon – aber nicht das Buch als Ganzes – ist allein unser Werk. „Auf der Suche nach der biologischen Zeit“, kurz die „Suche“, hat einladende Gestalt angenommen, weil viele ihr Wissen, ihren Rat und ihre Erfahrung eingebracht haben. Gemeinsam bedanken wir uns bei den Mitarbeitern von Springer Nature. Barbara Lühker, Frank Wigger und Sarah Koch haben die Entstehung des Buches enthusiastisch begleitet. Als effiziente und fachkompetente Lektorin hat Cornelia Reichert die „Suche“ sprachlich veredelt und nach fachchinesischen Passagen durchforstet, um diese dann in verständlichen Text umzuwandeln. Die meisten unserer Graphiken haben Claus-Peter Adam und alsdann Hartmut Sebesse gestaltet. Sie arbeiten beim Medien-Service des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie. Großer Dank geht auch an Stefanie Teichmann, Dorothea Brennecke und Chaoqun Jiang für die Hilfe bei allen organisatorischen Aspekten der Manuskripterstellung und beim Einholen der Abbildungsrechte.

Ich, Gregor Eichele, habe meine Faszination für circadiane Uhren spät entdeckt. Mein Verstehen dieser Uhren verdanke ich den mannigfaltigen Arbeiten der vielen Doktoranden und Postdoktoranden, die in meiner Gruppe geforscht haben. Diese und die großzügige finanzielle Unterstützung durch die Max-Planck-Gesellschaft haben vieles erst möglich gemacht. Bei einem von außen kommenden Akteur wie mir musste dem Schreiben der „Suche“ ein Lesen von allerlei klassischen und neueren Arbeiten zu diesem Forschungsgebiet vorausgehen. Bernhard Reuse hat mir die klassischen Arbeiten besorgt. Mein Lesen und Recherchieren ergänzend und bereichernd waren viele kürzere und längere Dialoge mit einem

Spektrum von Fachleuten, darunter Jay Dunlap, Rüdiger Hardeland, Bert van der Horst, Herbert Jäckle, Bettina Meyer, Michael Rosbash, Joseph Takahashi, und Annegret Wilde. Für diese Zwiegespräche möchte ich mich bedanken, sie haben mir geholfen, die historischen Zusammenhänge des Fortschrittes im Verstehen der circadianen Uhren zu sehen.

Ich, Henrik Oster, erinnere mich noch recht genau an meine erste Begegnung mit der circadianen Uhr im Jahr 1999. Ich war damals Diplomand am Zentrum Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover. Urs Albrecht hielt in unserem Institutsseminar einen Vortrag über seine Arbeiten zum *period*-Gen, die er mit Gregor Eichele (!) in Houston durchgeführt hatte. Diese Begegnung veränderte mein Leben. Nur wenige Wochen später startete ich meine Doktorarbeit im Albrecht-Labor am Max-Planck-Institut in Hannover, wo ich dann auch meinen Koautoren zum ersten Mal in persona traf. Beide sind mir stets große Vorbilder und Förderer geblieben. Dafür bin ich zutiefst dankbar. Meine Faszination für die circadianen Uhren unseres Körpers wird immer wieder aufs Neue inspiriert durch die engagierten Mitarbeiter und Studenten des Instituts für Neurobiologie. Ich danke Euch für die spannende Zusammenarbeit an unserem gemeinsamen Hobby „Innere Uhr“. Für das Schreiben der „Suche“ habe ich mit vielen Kollegen gesprochen, um Ansichten, Erkenntnisse wie auch Anekdoten auszutauschen, von denen viele in dieses Buch eingegangen sind. Besonderer Dank gilt John Hogenesch, Joe Bass und Paul Franken für die ausgiebigen Gespräche zu ihren Forschungen. Ich danke der Universität zu Lübeck für die Förderung und die Zeit, die sie mir zum Schreiben dieses Buches eingeräumt hat. Mein besonderer Dank gilt zudem der Volkswagenstiftung, die mich seit vielen Jahren finanziell wie auch ideell unterstützt und fördert.

Inhaltsverzeichnis

1	Die Grundbegriffe der Zeitforschung in der Biologie	1
1.1	Mit Dr. Google gegen den Jetlag	1
1.2	Der Werkzeugkasten der Chronobiologie	5
1.3	Das Aktogramm	7
1.4	<i>Entrainment</i> und Dämpfung	9
1.5	Praktische Auswirkungen	11
1.6	Biologische Prozesse verstehen – was heißt das eigentlich?	13
1.7	Zusammenfassung	14
	Literatur	15
2	Wegbereiter und Gipfelstürmer – die Entdeckung des ersten Uhren-Gens	17
2.1	Die circadiane Uhr ist genetisch bedingt	17
2.2	Die Entdeckung von <i>period</i> , einem Schlüssel-Gen der circadianen Uhr	18
2.3	Die Kartierung der <i>period</i> -Mutation	23
2.4	Die Bedeutung der Pionierarbeit von Konopka und Benzer	25
2.5	Die molekulare Charakterisierung des <i>period</i> -Gens bei <i>Drosophila</i>	26
2.6	Das Period-Protein	30
2.7	Zusammenfassung	31
	Literatur	32

3	Was Fliegen haben, besitzen wir auch: Die Entdeckung der <i>period</i>-Gene und des <i>clock</i>-Gens bei Mensch und Maus	35
3.1	<i>period</i> -Gene gibt es auch bei Säugetieren	35
3.2	Das Verhalten von <i>period</i> -Mutanten der Maus	41
3.3	Die Entdeckung von <i>clock</i> – ein großer Schritt nach vorne	44
3.4	Das <i>clock</i> -Gen ausfindig machen	47
3.5	Zusammenfassung	49
	Literatur	50
4	Der Uhrmacher kommt zum Zug	51
4.1	Ein epochales Experiment	51
4.2	Clock sucht einen Partner	55
4.3	Clock und Bmal1 bilden ein Aktivatorpaar	57
4.4	Bmal1 wird für die Funktion der circadianen Uhr gebraucht	58
4.5	Das circadiane Uhrwerk wird zusammengebaut	60
4.6	Timeless	62
4.7	Der circadiane Schrittmacher: ein Tanz der Gene und Proteine	64
4.8	Licht und <i>period</i>	65
4.9	Zusammenfassung	68
	Literatur	69
5	Circadiane Uhren im Laufe der Evolution	71
5.1	Eine uralte circadiane Uhr bei Cyanobakterien	71
5.2	Der circadiane Schrittmacher der Cyanobakterien ist revolutionär	74
5.3	Der circadiane Schrittmacher als molekulare Proteinmaschine	78
5.4	Ohne Transkription geht nichts	81
5.5	Der Ursprung von KaiC	82
5.6	Auch Schimmel hat eine circadiane Uhr	83
5.7	Das <i>frequency</i> -Gen	86
5.8	Der Uhrmacher setzt den circadianen Schrittmacher von <i>Neurospora</i> zusammen	88
5.9	Zusammenfassung	90
	Literatur	91

6	Uhrenkontrollierte Gene: Am Ende entscheidet der lange Arm der Uhr	95
6.1	Wie der Zusammenbruch der UdSSR die Chronobiologie beflügelte	95
6.2	Von Gen-Rhythmen zur Chronotherapie	100
6.3	<i>In vitro</i> ist nicht gleich <i>in vivo</i>	103
6.4	Das Chronom – was bringt uns das?	107
6.5	Zusammenfassung	108
	Literatur	109
7	Anatomie und Netzwerkorganisation im circadianen System	111
7.1	Der SCN als Schrittmacher des circadianen Systems	111
7.2	Wohin man auch schaut, überall Uhren!	116
7.3	Ein gekoppeltes Netzwerk zellulärer Uhren	119
7.4	Zusammenfassung	122
	Literatur	123
8	Uhren und Stoffwechsel – zwei Seiten derselben Medaille?	125
8.1	Uhr kaputt – na und?	125
8.2	(Über-)Leben ohne Zeitgefühl	127
8.3	Dicke Mäuse weisen den Weg	128
8.4	Man ist, was man isst – wie Nahrung unsere Uhren verstellt	134
8.5	Zusammenfassung	136
	Literatur	137
9	Uhren und Schlaf – nicht das gleiche, aber eng miteinander verbunden	139
9.1	Warum müssen wir überhaupt schlafen?	139
9.2	Schlafanatomie und Regelkreise	144
9.3	Die Uhr bestimmt den Schlaf – nicht nur wann, sondern auch wie?	147
9.4	Schlaf und Licht	151
9.5	Schlaf und Lernen	153
9.6	Zusammenfassung	155
	Literatur	156
10	Circadiane Regulation des Immunsystems	159
10.1	Gibt es eine richtige Zeit zum Impfen?	159
10.2	Mechanismen der Uhrensteuerung im Immunsystem	162

XVI Inhaltsverzeichnis

10.3	Uhrensteuerung der adaptiven Immunität	165
10.4	Mikrobielle Regulation der circadianen Immunität	168
10.5	Synchronisation der Immunuhren	170
10.6	Zusammenfassung	170
	Literatur	171
11	Die circadiane Uhr im Ozean: Regulation der Plankton-	
	wanderung	173
11.1	Tagesrhythmische aquatischer Lebewesen	173
11.2	Pionierarbeiten	175
11.3	Ist die Flucht vor dem Licht die Ursache der Vertikal-	
	wanderung?	177
11.4	Treiben Stoffwechselrhythmen die Vertikalwanderung?	181
11.5	Die Verknüpfung mit der circadianen Uhr	182
11.6	Die molekulare Uhr	183
11.7	Ausblick	185
11.8	Zusammenfassung	186
	Literatur	186
	Nachwort	189
	Stichwortverzeichnis	193

Über die Autoren



Gregor Eichele studierte an der Universität Basel (Schweiz) Chemie und promovierte 1980. Bei einem Forschungsaufenthalt in San Francisco (USA) erlag er der Faszination der Embryonalentwicklung. Diesem Thema blieb er lange eng verbunden als Professor an Harvard und dann am texanischen Baylor College of Medicine in Houston. Ein glücklicher Zufall, die Entdeckung des Uhren-Gens *period*, zog Eichele in den Bann der circadianen Rhythmen, also dem Inhalt der „Suche nach der biologischen Zeit“. Nach beinahe 20 Jahren in den USA, wurde Eichele 2000 als Direktor in die Max-Planck-Gesellschaft berufen. Am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen arbeitet er seit 2006. Als Jugend-forscht-Preisträger gab Eichele während seines Studiums Vorträge zu biologischen Fragen beim Schweizer Radio. Heute engagiert er sich beim Göttinger Literaturherbst und spricht zu allgemein interessiertem Publikum und mit Journalisten über innere Uhren. Dabei diskutiert er auch die Vor- und Nachteile der saisonalen Zeitumstellung. Bei ARD-alpha erklärt er, welche Ströme und Stürme im Gehirn wüten. 2018 hielt er die Robert Mayer Lecture am Science Center der experimenta in Heilbronn.



Henrik Oster, geb. am 23.4.1973 in Trier, ist Direktor des Instituts für Neurobiologie an der Universität zu Lübeck. Er studierte Biochemie an der Leibniz-Universität Hannover und promovierte zum Thema „Innere Uhren“ bei Urs Albrecht an der Universität Fribourg, Schweiz. Nach Forschungsaufenthalten in Hannover und Oxford ging er als Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter ans Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. 2011 erhielt er eine Lichtenberg-Proffessur der Volkswagenstiftung und wurde 2018 der erste Lichtenberg Endowed Chair Deutschlands. In seiner Forschung interessiert er sich insbesondere für die Rolle der circadianen Uhr in der Regulation von Energiestoffwechsel und Stressreaktion mit einem Fokus auf hormonelle Signalwege – in der Maus und beim Menschen.



1

Die Grundbegriffe der Zeitforschung in der Biologie

1.1 Mit Dr. Google gegen den Jetlag

Wenn man den Begriff „Jetlag“ googelt, dann erscheinen derzeit fast 20 Mio. Treffer! Darunter sind vor allem allerlei Tipps, wie man am besten dagegen ankämpft. Und es gibt auch viele Anekdoten zum Thema. Da schreibt z. B. jemand, dass er von Los Angeles aus nach Paris geflogen sei, um an einem wichtigen Arbeitstreffen teilzunehmen. Am Tag der Ankunft schaut sich der Mann die Stadt an, und im Hotelzimmer arbeitet er ein wenig. Er legt sich zeitig zu Bett, damit er ausgeruht am Geschäftstreffen um 9 Uhr früh teilnehmen konnte. Es klopft an der Tür, und das Zimmerpersonal teilt dem Gast mit, dass er das Auschecken verpasst habe; es sei ja schon 12:30 Uhr. Was für ein Schock! Wecker überhört, Aufwachenruf verpasst – und den Geschäftstermin verschlafen! Die ganze Reise war für die Katz.

Und noch eine Geschichte: Eine Dame macht aus Vergnügen zwischen dem 25. und 31. Dezember eine Rundreise von Buenos Aires über London, Tokyo und Chicago zurück nach Buenos Aires. Sie brüstet sich damit, dass sie während der Flüge Champagner getrunken und gut gegessen und höchstens einige kurze Nickerchen gehalten habe. Trotzdem sei sie bei der Ankunft in Buenos Aires topfit gewesen und habe die Neujahrnacht durchgeführt.

Zwei Reisende, ganz unterschiedliche Erfahrungen! An der Flugdauer kann es nicht gelegen haben, denn Passagierin 2 ist insgesamt viel länger geflogen als Passagier 1. Beide sind wieder an ihren Ausgangspunkt zurückgekehrt – also gibt es auch da kein Unterschied. Vielleicht liegt es an der

Natur des Anlasses: dröger Termin in Paris versus fröhliches Feiern in Südamerika. Da steckt ein wenig Wahrheit dahinter, aber der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Reisen liegt anderswo. Der erste Reisende sollte an einem Treffen um 9 Uhr früh teilnehmen. „Innerlich“ ist der Mann aber noch in Los Angeles, und dort ist es gerade einmal Mitternacht, also eine Zeit, zu der er normalerweise schläft. Bei der Weltumfliegerin aus Buenos Aires ist das anders. Sie tritt ihre Herausforderung, das Durchfeiern der Neujahrsnacht, in Buenos Aires, am Abflugort, an. Der ist aber zugleich auch das Ziel. Daher befindet sie sich „innerlich“ an Silvester weitgehend genau dort, wo sie abgereist war.

Die Vorstellung „innerlich“ in Los Angeles oder Buenos Aires verortet zu sein, ist allerdings wissenschaftlich unpräzise. Wir wollen damit ausdrücken, dass Körper und Geist sich auf die Lokalzeit einstellen, in der wir leben. Jemand aus Los Angeles hat eine andere Lokalzeit als ein Berliner. Wenn man entlang Breitengraden reist, dann nimmt man seine „innere“ Lokalzeit mit, und es dauert eben eine Weile, bis Körper und Geist die Lokalzeit am Zielort übernommen haben. Das Reprogrammieren während dieser Übergangsphase nennt sich dann Jetlag. Die Betrachtungsweise, dass man seine Lokalzeit in sich trägt, ist durch umfassende wissenschaftliche Literatur belegt. Die Forscher, die die dafür verantwortlichen biologischen Rhythmen untersuchen, heißen *Chronobiologen*. Ihr Metier ist die wissenschaftliche Beschreibung unterschiedlicher Rhythmen und das Entschlüsseln der zugrundeliegenden genetischen und molekularen Mechanismen.

Nehmen wir einmal die Zeit des Einschlafens und Aufwachens. Bei vielen Menschen sind beide ziemlich fix. Wer nicht unter Schlafstörungen leidet, erwacht jeden Tag ziemlich genau zur gleichen Zeit. Das trifft z. B. auch für unsere Haustiere zu.

Dieser Gleichtakt lässt sich auch bei vielen Substanzen im Urin und im Blut beobachten. Schauen wir uns in Abb. 1.1 die tageszeitlichen Schwankungen von Urinmetaboliten und der Rektaltemperatur an. Wie der Physiologe Jürgen Aschoff und seine Mitarbeiter herausfanden, sind diese Schwankungen sehr regelmäßig – und zwar über Tage und Wochen hinweg. Ein anders Beispiel für diese Regelmäßigkeit zeigt Abb. 1.2. Die Franzosen Selmaoui und Touitou (2003) bestimmten hier die tageszeitliche Änderung der Konzentration von zwei Hormonen im menschlichen Serum, Cortisol und Melatonin.

Die Konzentration von Melatonin, einem Schlafhormon, ist erwartungsgemäß hoch in der späten Nacht und die des Cortisols ist gegenläufig mit höheren Werten am Tag, weil es Stoffwechselfvorgänge aktiviert. So zeigen Dutzende von Substanzen und physiologischen Vorgängen wie

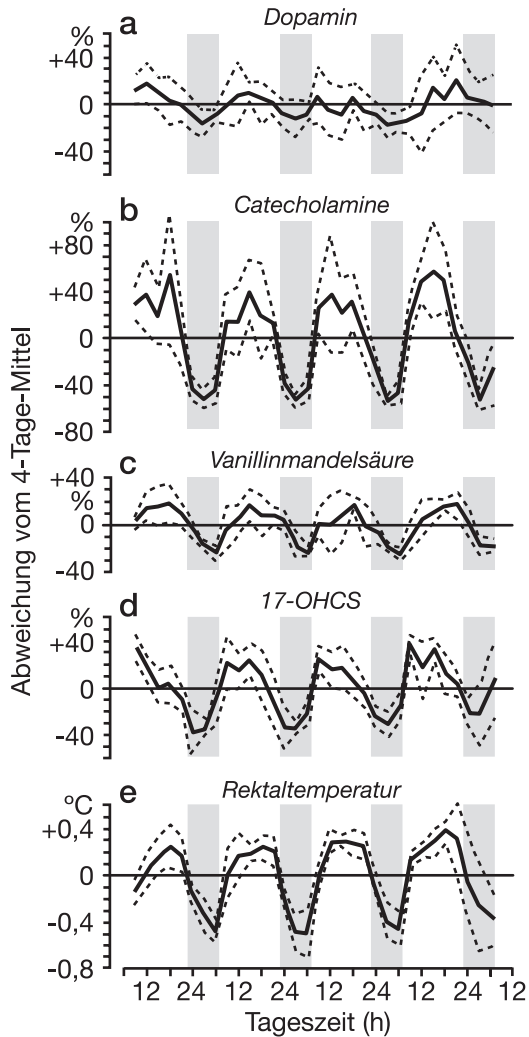


Abb. 1.1 Rhythmik der Ausscheidung verschiedener Substanzen im Urin. Schwarze Linie: Messwerte gemittelt über sechs Versuchspersonen; die Standardabweichungen zwischen den Werten der einzelnen Probanden sind punktiert gezeichnet. Die Werte wurden über vier Tage alle drei Stunden erfasst. **a–d** Profile von Dopamin, Catecholaminen, deren Abbauprodukt Vanillinmandelsäure und von 17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS). **e** Die tageszeitliche Schwankung der Rektaltemperatur. Der Wechsel zwischen Tag (16 h, weiß) und Nacht (8 h, grau) ist angezeigt. (Aus Wisser et al. 1973, S. 244; mit freundlicher Genehmigung von © Springer Nature 1973. All Rights Reserved)

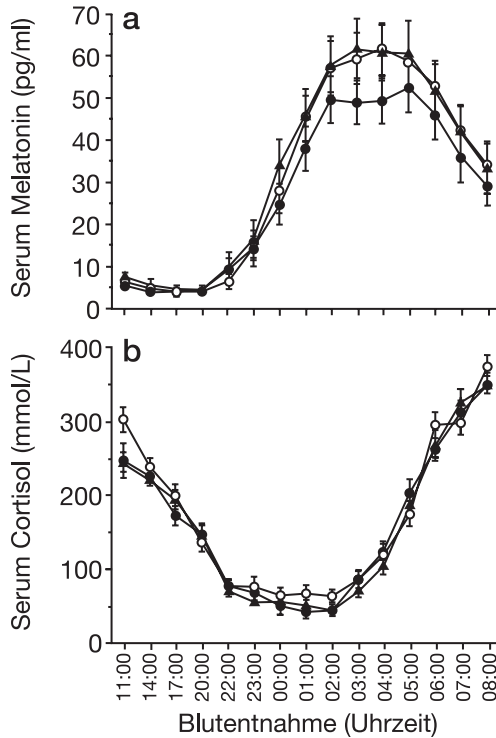


Abb. 1.2 Rhythmik der Serumkonzentration von **a** Melatonin und **b** Cortisol, gemessen über einen Tag bei drei Personen an drei durch mehrere Wochen voneinander getrennten Tagen. Die Tageszeit der Blutentnahme ist auf der x-Achse angezeigt. Das Licht war jeweils von 8 bis 23 Uhr eingeschaltet. In der Grafik repräsentieren offene Kreise die Mittelwerte der drei Probanden am ersten Versuchstag. Gefüllte Kreise und Dreiecke zeigen die gemittelten Konzentrationen am zweiten bzw. dritten Versuchstag. (Aus Selmaoui and Touitou 2003, S. 3342; mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier Inc. 2003. All Rights Reserved)

visuelle Aufmerksamkeit, Muskelstärke, Energiestoffwechsel, Geweberegeneration und sogar Kopfrechnen zu jeweils bestimmten Tageszeiten ihr Maximum. Es macht ja keinen Sinn, gleichzeitig viel Cortisol und viel Melatonin im Blut zu haben, schließlich wirken beide entgegengesetzt. Also muss es irgendwo in uns eine Uhr geben, die alle diese physiologischen Rhythmen koordiniert und über den Tag sinnvoll verteilt. Dieses Uhrwerk ist die sog. *circadiane Uhr* (*circa dies*, lat. ungefähr ein Tag). Getaktet wird sie vom Hell-Dunkel-Rhythmus am Ort, an dem wir leben. Wenn wir mit dem Jet an einen weit entfernten Ort reisen, müssen alle diese Rhythmen der neuen Lokalzeit angepasst werden. Das dauert ein paar Tage und nennt sich Jetlag.

1.2 Der Werkzeugkasten der Chronobiologie

Eigentlich ist die Chronobiologie eine recht junge Wissenschaft. Zwar war lange bekannt, dass viele Phänomene in der Natur täglichen Rhythmen unterliegen. Um diese jedoch verlässlich zu analysieren, benötigte man erst einmal die passenden Hilfsmittel. Man musste das Ausmaß (Amplitude, Abb. 1.3) der Rhythmen messen können und brauchte auch genaue Uhren, um den Fortlauf der Rhythmen über Tage und Wochen zu erfassen. Zur Auswertung der dabei anfallenden langen Messreihen mussten Mathematiker zudem neuartige Formeln entwickeln.

Dabei sind Tagesrhythmen, und vor allem darum geht es in diesem Buch, noch relativ leicht zu beschreiben. Allerdings treten bei langandauernden Messungen auch immer Ungenauigkeiten auf – man spricht hier vom *Rauschen*. Nehmen wir z. B. den Blutdruck. Mit der Erfindung der Blutdruckmanschette und der standardisierten Bestimmung des Blutdrucks nach Riva-Rocci war es prinzipiell leicht möglich, die Tagesrhythmik des

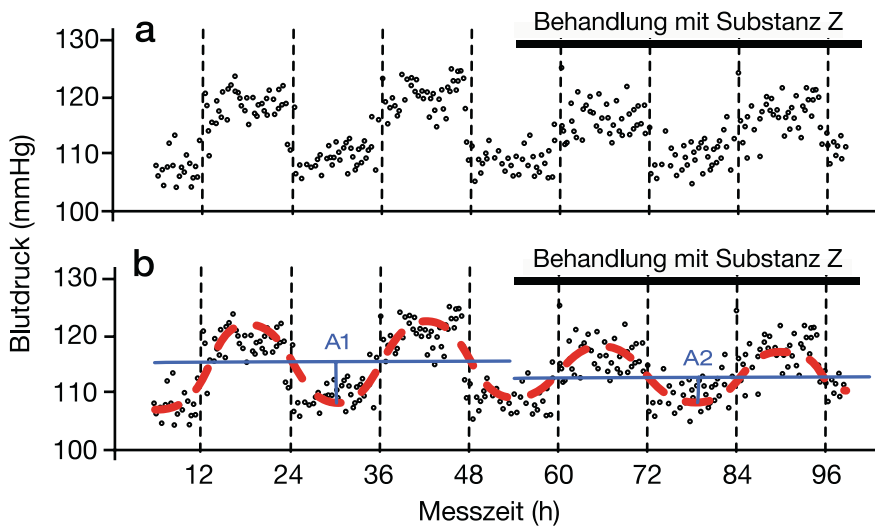


Abb. 1.3 Genaue Messungen und Auswertungen bringen Erkenntnisse. **a** Mittlerer Blutdruck bei einer Ratte vor und während der Verabreichung einer Substanz. **b** Eine durch die Schar der Messpunkte gezogene Sinuskurve (rot) erlaubt, Änderungen in der Rhythmik mengenmäßig zu bestimmen. Das Medikament führt zu einer geringeren Amplitude der Tagesrhythmik (A1 ist größer als A2) und zur Absenkung des Mittelwerts (horizontale blaue Linien). (Modifiziert nach Visser et al. 2006, S. 15; mit freundlicher Genehmigung von © American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006. All Rights Reserved)

Blutdrucks zu erforschen. Abb. 1.3a zeigt den Blutdruckverlauf bei einer Ratte vor (linke Hälfte) und während (rechte Hälfte) der Gabe einer blutdrucksenkenden Substanz Z. Obwohl hier recht genau gemessen wurde, ist es auf den ersten Blick schwer zu sagen, ob der Blutdruck des Tiers überhaupt einen Tagesrhythmus hat und ob dieser Rhythmus sich unter Medikamentengabe verändert. Die Antwort ist beide Male: ja. Die Schwierigkeit liegt vor allem daran, dass die einzelnen Datenpunkte stark schwanken. Die Messung ist *verrauscht*. Es sind also zusätzliche Schritte zu gehen, um mögliche Rhythmen entdecken und charakterisieren zu können. In diesem Fall hier bietet sich eine Annäherung in Form einer Sinuskurve an. Passt man diese so an, dass die Abstände zwischen ihr und den tatsächlichen Messwerten möglichst gering sind, ergibt sich die rote, gestrichelte Kurve (Abb. 1.3b). Aus dieser nun stark vereinfachten Verlaufskurve lassen sich jetzt Werte für den Rhythmus vor und während der Medikamentengabe ableiten. Es zeigt sich, dass das Medikament die Amplitude (vergleiche A1 mit A2 in Abb. 1.3b), um ca. 10 mmHg verringert (10 mmHg entsprechen 1330 Pa). Zudem sinkt der Mittelwert, also der Wert, um den die Sinuskurve im Tagesverlauf schwankt (horizontale Linien in Abb. 1.3b), um ca. 5 mmHg. Eine vom Medikament bewirkte Phasenverschiebung des Rhythmus oder sogar eine Veränderung in der 24-h-Rhythmik selbst lässt sich aus dieser einen Messung allerdings nicht ableiten.

Je länger und genauer Messungen eines rhythmischen Vorgangs sind, desto genauer kann man die zugrundeliegenden Rhythmen bestimmen. Mit modernen, tragbaren Messgeräten wie z. B. Smartwatches lassen sich solche Daten ohne große Beeinträchtigung über Monate oder sogar Jahre aufzeichnen. Hier eröffnen sich ganz neue Möglichkeiten für Forschung und medizinische Diagnostik. Gewiss birgt diese präzise und umfassende Vermessung der Physiologie einer Person aber auch das Risiko des Datenmissbrauchs.

Ein klassischer Ansatz der Chronobiologie ist, die Bewegungsaktivität von Nagetieren mithilfe eines Laufrads zu messen. Dies kann man in einem sog. *Aktogramm* zusammenfassen (Abschn. 1.3), an dem sich die wichtigsten Eigenschaften der Bewegungsrhythmik ablesen lassen (Abb. 1.4). Auch Kaninchen, Streifenhörnchen oder gar Küchenschaben und Silberfischchen können im Laufrad untersucht werden. Die Bewegungsaktivität von *Drosophila* (Fruchtfliegen) erfasst man dagegen mit Lichtschranken (Abb. 2.2). Zudem gibt es passive Infrarotmelder für Mäuse, Insekten oder am Körper getragene Akzelerometer für Großtiere oder auch für Menschen. Diese Aktivitätsmessungen belasten das Tier nicht oder allenfalls minimal und es lassen sich die wichtigsten Charakteristika der circadianen Rhythmik eines Lebewesens bestimmen.