

LICHT UND INNERE UHR

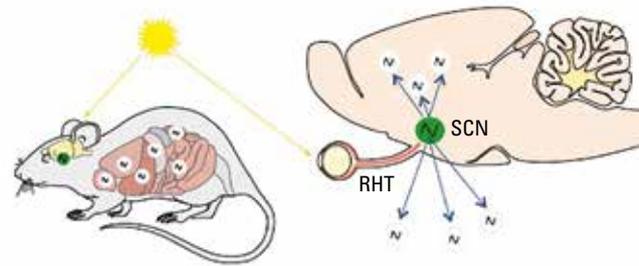


Das Licht und die Innere Uhr

Wie das molekulare Uhrwerk es schafft, Innen- und Außenzeit zu synchronisieren

von Horst-Werner Korf

Leben braucht Licht und den täglichen Wechsel von Licht und Dunkel. Das gilt auch für den Menschen. Licht dient unserer Orientierung – nicht nur im Raum, sondern auch in der Zeit. Der Tag-Nacht-Wechsel ist der wichtigste Umweltreiz für die Taktung unserer Inneren Uhr. Zu wenig Licht am Tag und zu viel Licht in der Nacht kann sie aus dem Takt bringen und zu Schlafstörungen und Depressionen führen.



1

Die Innere Uhr – das circadiane System

Fast alle Funktionen unseres Körpers unterliegen im Verlauf eines 24-Stunden-Tags rhythmischen Schwankungen. Besonders augenfällig ist der Wechsel zwischen Wachen und Schlafen, aber auch Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur verändern sich im Tagesgang. Enzyme für die Verwertung unserer Nahrung werden zur rechten Zeit aktiv; Zellen in gesunden Geweben teilen sich rhythmisch. Das Auf und Ab dieser Prozesse wird von der Inneren Uhr, dem circadianen System, gesteuert. Genau genommen besteht das circadiane System aus einem Orchester mit verschiedenen Uhren. Die Hauptuhr, gewissermaßen der Dirigent des Orchesters, liegt im Gehirn, in den bilateral (paarig) angeordneten suprachiasmatischen Kernen, kurz SCN (Abb. 1). Sie geben den Takt vor für die diversen Nebenuhren, die in allen Organen des Körpers vorkommen. Hierzu nutzen die SCN verschiedene Signale und Signalwege: das vegetative Nervensystem mit Sympathicus und Parasympathicus, aber auch Cortisol, das Hormon der Wachheit und Aktivität, sowie Melatonin, das Hormon der Dunkelheit, das unter dem Dirigat der SCN Nacht für Nacht im Pinealorgan, auch Zirbeldüse oder Epiphyse genannt, gebildet wird und in einer Rückkopplungsschleife auf die SCN zurückwirkt. Durch diese Koordination wird gewährleistet, dass die unterschiedlichen und teils sogar gegensätzlichen Organfunktionen zur rechten Zeit an- oder abgeschaltet werden. Der Rhythmus der Inneren Uhr wirkt sich also auf die gesamte Organisation des Organismus aus, vom Verhalten über Organfunktionen bis hin zur Biochemie der Zellen und ihrer Moleküle.

Die Nervenbahn zur Uhr

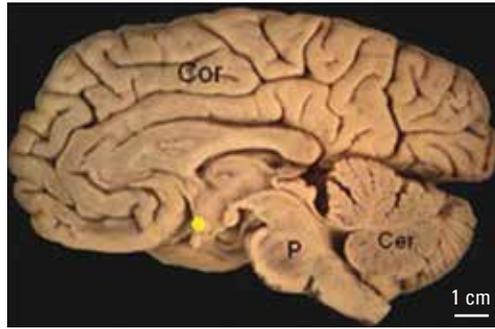
Die SCN bestehen aus einem Netzwerk von jeweils circa 10.000 Nervenzellen (Abb. 2). Dieses neuronale Netzwerk erzeugt endogen und damit ohne jegliche Einflüsse aus der Umwelt einen Rhythmus mit einer Periodenlänge von

1 Hierarchie des circadianen Systems am Beispiel der Maus. Der Dirigent liegt in der Hauptuhr, den suprachiasmatischen Kernen (SCN) (grün) im Gehirn. Sie erzeugen einen endogenen circadianen Rhythmus, der durch Lichtreize an den Tag-Nacht-Rhythmus angepasst wird. Die Lichtreize werden in der Netzhaut wahrgenommen und über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) an die SCN übertragen. Die SCN vermitteln ihre Informationen über vielfältige Mechanismen an die Nebenuhren, die in allen Organen des Körpers vorkommen.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

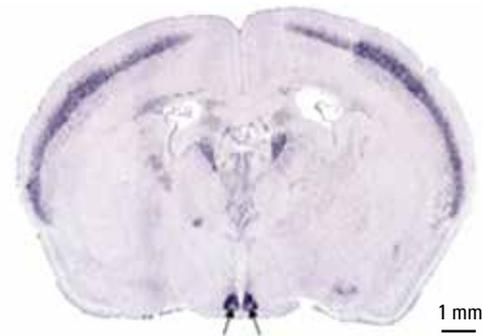
- Ohne die Innere Uhr käme der Mensch aus dem Rhythmus. Denn das hierarchisch aufgebaute circadiane System beeinflusst das Verhalten, die Funktion der Organe, aber auch die Biochemie der Zellen und ihrer Moleküle. Der Dirigent des circadianen Systems liegt im Gehirn, in den suprachiasmatischen Kernen (SCN).
- Die Grundlage für den Rhythmus der Körperfunktionen bildet ein molekulares Uhrwerk, das die Innenzeit vorgibt.
- Für die Synchronisation der Innen- und Außenzeit spielt die Wahrnehmung des Tageslichts durch das Auge eine entscheidende Rolle. Die Taktung des circadianen Systems erfolgt in erster Linie durch neu entdeckte Photorezeptoren, die in der Tiefe der Netzhaut liegen. Sie übertragen ihre Informationen über den retinohypothalamischen Trakt, eine Untereinheit des Sehnervs, an die SCN. Ihr Sehfärbstoff, das Melanopsin, reagiert besonders empfindlich auf blaues Licht.

2 Lage der SCN in einem Mediosagittalschnitt (gelb) durch das menschliche Gehirn (a) und in einem Frontalschnitt (Pfeile) durch das Gehirn eines Nagetieres (b). (Cor = Großhirnrinde, P = Brücke, CER = Kleinhirn, OC = Sehnervenkreuzung)

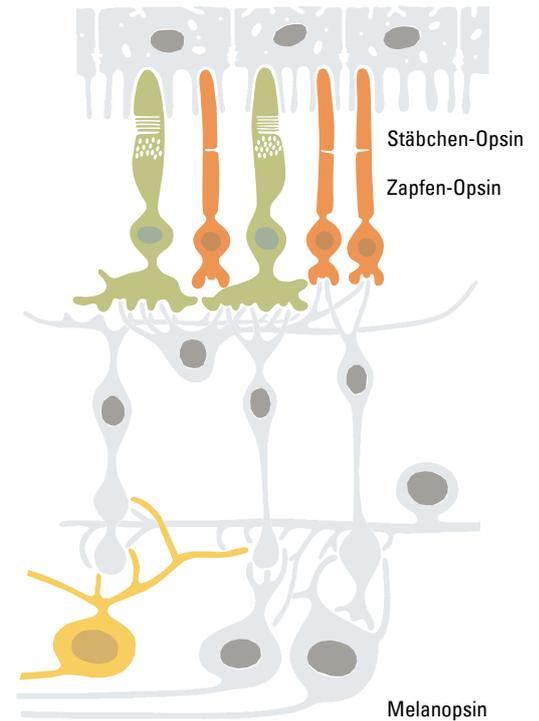


2a

3 Lage der melanopsinhaltenen intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen (gelb) in der Netzhaut der Säugetiere. Zapfen (grün) und Stäbchen (rot). Melanopsin wurde erstmals von Mark D. Rollag (Bethesda, Maryland, USA) und seiner Arbeitsgruppe aus den direkt lichtempfindlichen Pigmentzellen der Schwanzflosse von Kaulquappen isoliert. Diese reagieren auf Lichtreize mit einer Kontraktion ihrer Pigmentgranula. Nach seiner Proteinstruktur gehört das Melanopsin zur Klasse der Photopigmente der Wirbellosen. Nach Klonierung wurde Melanopsin bald in allen Wirbeltieren entdeckt. Bei den Säugetieren und Menschen kommt es ausschließlich in der Netzhaut, in den intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen, vor. Bei Vögeln und Amphibien kommt es auch in extraretinalen Photorezeptoren vor.



2b



3

ungefähr einer Tageslänge (24 Stunden), dieser Rhythmus wird deshalb »circadianer« Rhythmus genannt. Die biologische Hauptuhr in den SCN muss also täglich neu gestellt werden, unsere »Innenzeit« muss mit der »Außenzeit« synchronisiert werden. Dieses geschieht durch das Tageslicht, das von unseren Augen wahrgenommen und über eine spezielle Untereinheit des Sehnervs, den retinohypothalamischen Trakt (Abb. 1) an die SCN übertragen wird.

Die Photorezeptoren für die Uhr

Um die Jahrtausendwende wurde entdeckt, dass die Lichtreize, die unsere biologische Uhr stellen, nicht nur von den klassischen Photorezeptoren, den Stäbchen und Zapfen, wahrgenommen werden, sondern in erster Linie von Nervenzellen, die in der Ganglienzellschicht der Netzhaut liegen und die ein eigentümliches Photopigment, das Melanopsin enthalten (Abb. 3). Sie werden als »intrinsisch photosensitive Ganglienzellen« bezeichnet und machen nur circa 1 bis 2 Prozent der Ganglienzellen der Netzhaut aus. Sie dienen nicht der Muster- oder Bilderkennung, sondern der Wahrnehmung der Umgebungshelligkeit. Am stärksten werden sie durch Licht im blauen Bereich des sichtbaren Spektrums angeregt. Ihre maximale Empfind-

lichkeit liegt bei einer Wellenlänge von 480 nm (Nanometer), die intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen sind nicht so lichtempfindlich wie die Stäbchen und Zapfen der Netzhaut, sie benötigen längere Belichtungszeiten. Die intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen bilden mit ihren Fortsätzen (Axonen) den retinohypothalamischen Trakt, nutzen als Überträgerstoffe Glutamat und das Neuropeptid PACAP und takten so die Hauptuhr in den SCN. Darüber hinaus steuern sie auch die Anpassung der Pupillenweite an die Leuchtdichte der Umgebung (Pupillenreflex). Die Netzhaut unseres Auges enthält also nicht nur Photorezeptoren für die Orientierung im Raum, die klassischen Stäbchen und Zapfen, sondern auch »circadiane« Photorezeptoren für die Orientierung in der Zeit.

Moleküle für den Takt der Uhr

Vor mehr als 30 Jahren fanden Wissenschaftler erste Hinweise auf die Existenz eines molekularen Uhrwerks, das die Grundlage für Rhythmogenese und Synchronisation bildet. Seither konnten wesentliche Komponenten dieses molekularen Uhrwerks identifiziert werden. Im Zentrum des molekularen Uhrwerks steht ein Ensemble von Uhrengenen, die in sogenannten transkriptional-translationalen Rückkopplungs-

Das molekulare Uhrwerk

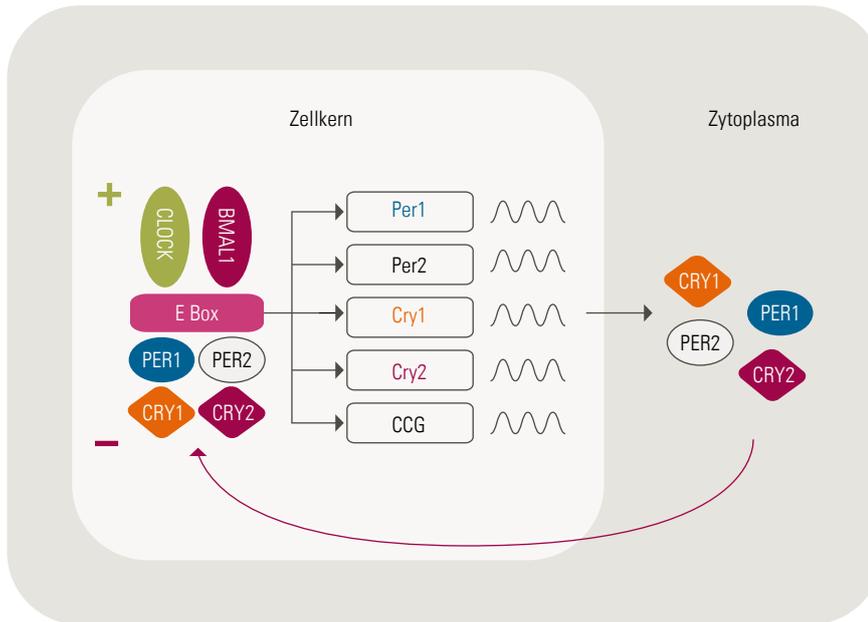
Uhrengene

bHLH-PAS
Bmal1
Clock

Period
mPer1
mPer2

Cryptochrome
mCry1
mCry2

CCG
Uhren-kontrollierte
Gene



4

4 Das molekulare Uhrwerk. Die Uhrengene Clock und Bmal kodieren Aktivatoren, welche an eine sogenannte E-Box im Promoter binden und die Transkription der Uhrengene, Period und Cryptochrome aktivieren. Die Boten-RNA wird vom Zellkern in den Zellleib transportiert und an den Ribosomen in Eiweiße übersetzt. Diese Eiweiße lagern sich als Homo- oder Heterodimere zusammen, werden in den Zellkern verlagert und schalten dort ihre eigenen Gene ab. Die Eiweiße PER und CRY werden nach einer Zeit im Zellkern abgebaut, und ein neuer Zyklus kann beginnen. Exportiert werden die Signale des molekularen Uhrwerks über Uhren-kontrollierte Gene, die ebenfalls eine E-Box im Promoter besitzen.

schleifen interagieren. Ihre Proteinprodukte sind hemmende oder aktivierende Transkriptionsfaktoren, die Gene an- oder abschalten können (Abb. 4). Die »Kern«-Schleife bilden Clock, Bmal, Period-1-3 und Cryptochrome-1-2. Die Uhrengene Clock und Bmal kodieren Aktivatoren, welche an eine sogenannte E-Box im Promoter binden und die Transkription der Uhrengene, Period und Cryptochrome aktivieren. Die Boten-RNA wird vom Zellkern in den Zellleib transportiert und an den Ribosomen in Eiweiße übersetzt. Diese Eiweiße lagern sich als Homo- oder Heterodimere zusammen, werden in den Zellkern verlagert und schalten dort ihre eigenen Gene ab. Die Eiweiße PER und CRY werden nach einer Zeit im Zellkern abgebaut, und ein neuer Zyklus kann beginnen. Exportiert werden die Signale des molekularen Uhrwerks über Uhren-kontrollierte Gene, die ebenfalls eine E-Box im Promoter besitzen. Inzwischen wurden mehrere 100 Uhren-kontrollierte Gene identifiziert. Die meisten von ihnen kodieren für wichtige Schalter in Stoffwechselwegen (sogenannte Schlüsselenzyme).

Lichtreize, die den Takt der Inneren Uhr in den SCN verschieben, führen zur Freisetzung von Glutamat und PACAP aus den Nervenendigungen des retinohypothalamischen Traktes,



Der Autor

Prof. Dr. Horst-Werner Korf, 63, ist seit 1990 Professor für Anatomie und Neurobiologie, seit 1995 Geschäftsführender Direktor der Dr. Senckenbergischen Anatomie und seit 2010 Direktor des Dr. Senckenbergischen Chronomedizinischen Instituts. Dieses Institut wurde durch die Dr. Senckenbergische Stiftung am Fachbereich Medizin eingerichtet und hat zum Ziel, Erkenntnisse der Grundlagenforschung zum circadianen System für die Medizin und die Gesellschaft nutzbar zu machen. 2003 wurde Korf in die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina gewählt.

korf@em.uni-frankfurt.de

Literatur

- 1 Foster RG, Kreitzman L (2004), Rhythm of Life. The biological clocks that control the daily lives of every living thing, Profile Books, London.
- 2 Foster RG, Wulff K (2005), The rhythm of rest and excess, Nat. Rev. Neurosci. 6: 407–414.
- 3 Korf HW, von Gall C (2013), Circadian physiology, in: Neuroscience in the 21 century (D.W. Pfaff, ed.), Springer, pp. 1813–1845.
- 4 Rönneberg T (2010), Wie wir ticken: Die Bedeutung der Inneren Uhr für unser Leben, DuMont, Köln.

diese Signalstoffe bewirken eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB durch Phosphorylierung. Phosphoryliertes CREB bindet an ein CRE im Promoter des Period-Gens und aktiviert dessen Transkription.

Licht in Natur und Gesellschaft

Jeden Morgen geht die Sonne auf und erzeugt Tageslicht. Es besteht aus einem breiten kontinuierlichen Strahlungsspektrum, dessen Wellenlängen im sichtbaren Bereich zwischen 380 nm (violett) und 780 nm (rot) liegen. Die Helligkeit des Tageslichts liegt bei Beleuchtungsstärken zwischen 1 und über 10.0000 lx (Lux) (lm/m² = Lumen pro Quadratmeter), sie nimmt von der Dämmerung bis zum Mittag stark zu und nimmt anschließend wieder ab. Bei Vollmond und klarer Nacht beträgt die Beleuchtungsstärke auf der Erde circa 0,2 lx. Der natürliche Tag-Nacht-Wechsel taktet unser circadianes System und unseren Schlaf-Wach-Rhythmus. Tageslicht fördert die Aufmerksamkeit, steigert die Konzentration und reduziert die Schläfrigkeit. Licht aktiviert Hirnzentren, die Kognition und Gedächtnisbildung fördern. Besonders effektiv ist blaues Licht, da die melanopsinhaltenen Photorezeptoren besonders empfindlich für diese Lichtfarbe sind. Deshalb können Men-

schen, die spät am Abend noch vor Smartphone, Tablet oder Laptop sitzen, häufig schlechter schlafen. Die Effekte des Lichts hängen aber nicht nur von seiner Farbe (das heißt von seiner spektralen Zusammensetzung) ab, der Zeitpunkt und die Dauer der Lichteinwirkung spielen ebenfalls eine große Rolle. So bewirken Lichtreize am Abend eine Phasenverzögerung des Rhythmus und Lichtreize am Morgen einen Phasenvorsprung. Um die melanopsinhaltenen Photorezeptoren zu erregen, muss Licht länger einwirken, die Stäbchen und Zapfen werden bereits durch kurze Lichtreize erregt.

Mit der Entwicklung künstlicher Beleuchtungssysteme und mit den drastischen Veränderungen der Arbeitszeiten durch Einführung der Schichtarbeit hat sich der Mensch immer weiter von dem in der Natur vorgegebenen Tag-Nacht-Rhythmus entkoppelt. Diese »Entkopplung« schafft uns nicht nur Freiräume, sie führt häufig zur Fehltaktung oder gar zur Unterbrechung des circadianen Systems (Chronodisruption), die unter anderem mit Schlafstörungen, Schlafdefizit, Konzentrationsstörungen, depressiver Verstimmung, Gewichtszunahme, Veränderungen des Immunsystems sowie einem vermehrten Konsum von Genussmitteln (Nikotin, Alkohol) einhergehen kann.

Die Erkenntnisse über die engen Beziehungen zwischen Licht, Innerer Uhr und Wohlbefinden haben hohe Relevanz für viele Bereiche der Gesellschaft wie Medizin, Arbeitswelt, Bildung und Architektur. Es gilt: Je dichter an der Natur, umso besser. Am Tage sollte das »richtige« Licht Eingang finden in unsere Wohnungen (damit wir uns wohlfühlen), in unsere Schulen (damit wir besser lernen), in unsere Arbeitsplätze (damit wir konzentrierter arbeiten), in unsere Pflegeheime (damit unsere Altvorderen ihren Rhythmus wiederfinden), und in der Nacht sollte Dunkelheit herrschen – ohne Blaulicht des Bildschirms vom Computer oder Fernseher (damit wir gut und entspannt schlafen). ●

– Anzeige –

Unser Ziel:

Sie werden Pate und sie lernt lesen.





Ulrich Wickert:
„Mädchen brauchen Ihre Hilfe!“



Plan
gibt Kindern eine Chance

Nähere Infos: www.plan-deutschland.de