University of Applied Sciences

APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft

Physiologie des Schlafes

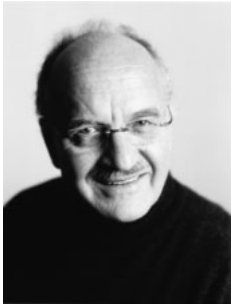
SLAFH02

Das Studienheft und seine Teile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Nutzung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen ist nicht erlaubt und bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Rechteinhabers. Dies gilt insbesondere für das öffentliche Zugänglichmachen via Internet, die Vervielfältigung und Weitergabe. Zulässig ist das Speichern (und Ausdrucken) des Studienhefts für persönliche Zwecke.

Karl-Otto Steinmetz
Andreas Forster

Physiologie des Schlafes

SLAFH02



Dr. med. Karl-Otto Steinmetz

(geb. 1950) studierte Physik und Humanmedizin. An der Ruhr Universität Bochum wurde er zum Dr. med. über das Thema des pulmonalen Gasaustausches promoviert.

Nach einer Weiterbildung zum Internisten mit Schwerpunkt Lunge in Bremen ist er seit 1988 niedergelassener Arzt und Mitinhaber einer fachinternistischen Praxis mit den Schwerpunkten: Pneumologie, Allergologie und Somnologie. Wissenschaftliche Schwerpunkte mit zahlreichen Publikationen sind: Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Infektionen und Pharmaökonomie sowie Schlafdiagnostik und Schlafstörungen. Er war über viele Jahre als Dozent an der Technischen Universität Darmstadt beschäftigt und Mitglied im Gründungsberatungsteam der APOLLON Hochschule. Dort übt er seit 2006 eine Lehrtätigkeit im Bereich Wirtschaftsmathematik und ambulanter ärztlicher Versorgung aus.

Dr. med. Andreas Forster

(geb. 1959) absolvierte seine Ausbildung zum Humanmediziner an der J. W. v. Goethe Universität in Frankfurt. Nach dem Staatsexamen erfolgte die Weiterbildung zum Internisten und Pneumologen an der HSK Klinik in Wiesbaden sowie der Thoraxklinik Heidelberg. Andreas Forster war anschließend als Oberarzt an den Kliniken Heppenheim und Löwenstein tätig. Zuletzt arbeitete er als leitender Oberarzt am Nordwest Krankenhaus in Frankfurt für den Bereich Pneumologie und Somnologie. Seit 2005 betreibt er eine internistische Gemeinschaftspraxis mit der Ausrichtung Pneumologie, Somnologie und Allergologie. Er hat eine Reihe von Publikationen in den Bereichen Asthma, COPD, Allergologie und Lungenfunktion veröffentlicht und ist regelmäßig als Referent auf Fachkongressen zu den o. a. Themenbereichen tätig.

Werden Personenbezeichnungen aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur in der männlichen oder weiblichen Form verwendet, so schließt dies das jeweils andere Geschlecht mit ein.

Falls wir in unseren Studienheften auf Seiten im Internet verweisen, haben wir diese nach sorgfältigen Erwägungen ausgewählt. Auf die zukünftige Gestaltung und den Inhalt der Seiten haben wir jedoch keinen Einfluss. Wir distanzieren uns daher ausdrücklich von diesen Seiten, soweit darin rechtswidrige, insbesondere jugendgefährdende oder verfassungsfeindliche Inhalte zutage treten sollten.

Physiologie des Schlafes

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

1 Chronobiologische Voraussetzungen 3

1.1 Der Gegenstand der Chronobiologie 3
1.2 Biologische Rhythmen 6
1.3 Die Entdeckung der „inneren Uhr“ 9
1.4 Der „Biorhythmus“ 13
Zusammenfassung 14
Aufgaben zur Selbstüberprüfung 14

2 Schlafregulation 15

2.1 Das Zwei-Prozess-Modell nach Borbély 15
2.2 Folgen gestörter Rhythmik 21
Zusammenfassung 24
Aufgaben zur Selbstüberprüfung 24

3 Schlafmuster in unterschiedlichen Lebensphasen 25

3.1 Schlafmuster in der Kindheit und Jugend 25
3.2 Der Schlaf im Erwachsenenalter 28
3.3 Typisches Schlafverhalten im Alter 30
Zusammenfassung 32
Aufgaben zur Selbstüberprüfung 33

4 Der Schlaf des gesunden Menschen 34

4.1 Die Funktion des Schlafes 34
4.2 Schlafstadien 36
4.3 Arousals 41
Zusammenfassung 45
Aufgaben zur Selbstüberprüfung 45

0116N01

SLAFH02

Schlussbetrachtung 46

Anhang

A. Bearbeitungshinweise zu den Übungen 48
B. Lösungen der Aufgaben zur Selbstüberprüfung 50
C. Glossar 53
D. Literaturverzeichnis 56
E. Abbildungsverzeichnis 59
F. Tabellenverzeichnis 60
G. Sachwortverzeichnis 61
H. Einsendeaufgabe 63

Einleitung

Liebe Studierende,

nachdem Sie im vorangegangenen Studienheft die Entwicklung des modernen Schlafverständnisses von den ersten mythologischen Anfängen bis hin zu den neuzeitlichen naturwissenschaftlichen Analysemethoden kennengelernt haben, beschäftigen Sie sich nun im vorliegenden Heft systematisch mit den physiologischen Grundlagen des Schlafs. Dabei lernen Sie zentrale Konzepte der heutigen Schlafmedizin kennen, die für das Verständnis des gesunden Schlafs ebenso wie für die Behandlung von Schlafstörungen und pathologischen schlafbezogenen Krankheitsbildern unverzichtbar sind.

Schlafen und Wachen bilden einen elementaren biologischen Rhythmus. Wir wenden uns daher zunächst der Chronobiologie zu, einer Disziplin, die solche grundlegenden Rhythmen in lebenden Organismen untersucht. Auf diese Weise machen Sie sich mit Grundkonzepten der Schlafforschung vertraut. Sie erfahren, welche gehirnphysiologischen und molekularbiologischen Zusammenhänge bei der Steuerung unserer „inneren Uhr“ beteiligt sind und wie diese im Zusammenhang mit äußeren Taktgebern den typischen täglichen Schlaf-Wach-Zyklus hervorrufen.

Die Schlafregulation wird darüber hinaus durch weitere Faktoren beeinflusst, denen wir uns im zweiten Kapitel zuwenden.

Das typische Schlafmuster des erwachsenen Menschen bildet sich erst im Heranwachsen aus und verändert sich auch im Lebensverlauf. Diese Entwicklung des Schlafs in den verschiedenen Lebensaltern beschäftigt uns im dritten Kapitel.

Wozu dient aber der Schlaf genau? Welche Phasen sind beim gesunden Menschen unterscheidbar? Warum wachen wir nachts oft auf? Dies sind Fragen, die wir im abschließenden vierten Kapitel erörtern.

Nach Durcharbeiten dieses Studienheftes sollten Sie

- die chronobiologischen Grundbegriffe kennen und auf konkrete Fragestellungen anwenden können,
- unterschiedliche Verfahren der Chronobiologie beschreiben und voneinander abgrenzen können,
- das Zwei-Prozess-Modell nach Borbély erklären können und auf konkrete Beispiele aus der Schlafforschung anwenden können,
- die Änderung des Schlafverhaltens in Abhängigkeit vom Lebensalters beschreiben können und typische Schlafmuster erkennen und bewerten können.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß und Erfolg bei der Bearbeitung dieses Studienhefts!

1 Chronobiologische Voraussetzungen

Nach Durcharbeiten des Kapitels sollten Sie die chronobiologischen Grundbegriffe kennen und qualitativ einordnen können, biologische Rhythmen ableiten können und Verfahren der Chronobiologie beschreiben können.

Aus Ihrer eigenen Erfahrung wissen Sie, wie wohltuend ein guter Schlaf ist und wie sehr Schlafmangel unsere Leistungsfähigkeit und unser Wohlbefinden beeinträchtigen kann. Der Wechsel zwischen Wachen und Schlafen gliedert unseren Alltag rhythmisch. Wo liegt der entwicklungsgeschichtliche Ursprung dieses Rhythmus? Gibt es ein Schlafzentrum im Gehirn? Wie funktioniert unsere „innere Uhr"? Dies sind die Leitfragen dieses einleitenden Kapitels.

1.1 Der Gegenstand der Chronobiologie

Täglich zu schlafen, erscheint uns so selbstverständlich wie das Atmen, die Nahrungsaufnahme und Ausscheidung. Über die Entstehung des Schlafs und seinen Sinn machen wir uns daher meist kaum Gedanken – oder erst dann, wenn wir aus irgendwelchen Gründen nicht mehr „richtig" schlafen können, zum Beispiel weil wir zu Bett gehen, aber einfach nicht einschlafen können und uns die halbe Nacht ruhelos im Bett hin- und her wälzen oder weil wir zwar einschlafen, aber ständig aufwachen und einfach nicht „durchschlafen" können. Am nächsten Tag fühlen wir uns dann oft „wie gerädert". Der Schlaf wird also erst zum Problem, wenn er gestört wird.

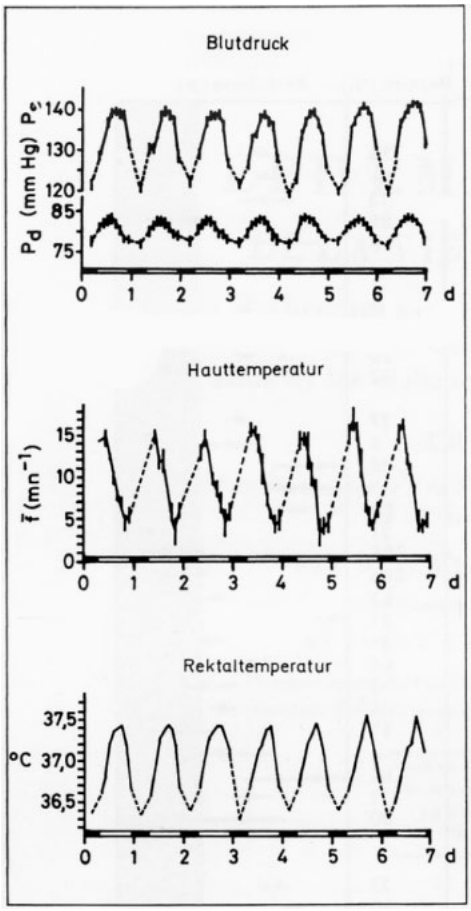
Der Wechsel von Schlafen und Wachen ist ein elementarer Lebensvorgang, der nicht nur beim Menschen, sondern bei allen Säugetieren, ja sogar bei Pflanzen beobachtet werden kann (denken Sie an das periodische Öffnen und Schließen der Blütenblätter im Tagesverlauf!). Um das „Geheimnis des Schlafs" zu enträtseln, müssen wir uns daher zunächst mit den physiologischen Grundlagen dieser biologischen Rhythmik beschäftigen. Dies ist Gegenstand der sogenannten Chronobiologie.

Die **Chronobiologie** ist ein relativ junger Zweig der Biologie. Wie der Name schon sagt (griechisch *chrónos* = „Zeit", Biologie ist die Lehre von der belebten Natur), geht es um die zeitliche Organisation in der Physiologie und im Verhalten lebender Organismen. Dabei spielen Rhythmen, also regelmäßig wiederkehrende Abläufe, eine herausragende Rolle. Sie werden von endogenen, also inneren biologischen Zeitgebern gesteuert. Man spricht hier gern auch von der „inneren Uhr des Lebens" (vgl. Hildebrandt et al., 1998; Spork, 2004).

Solche rhythmischen Phänomene wurden im 18. Jahrhundert, dem Zeitalter der Aufklärung, von verschiedenen Naturwissenschaftlern wie Georg Christoph Lichtenberg und Carl von Linné, später auch Charles Darwin erstmals systematisch beobachtet. Dem französischem Geophysiker und Astronomen **Jean Jacques d'Ortous de Mairan** (1678–1771) fiel das tägliche Öffnen und Schließen der Heliotrop-Pflanze (Sonnenwende) auf (vgl. Kryger, 2000, S. 5). Er führte Experimente aus, um herauszufinden, ob dies eine Reaktion auf das Tageslicht ist, und stellte mehrere Pflanzen für einige Tage in komplette Dunkelheit. Trotzdem hielt die periodische Blattbewegung an. Ähnliche Befunde ergaben sich aus weiteren Untersuchungen anderer Botaniker. So befestigte der Göttinger Mediziner und Botaniker **Johann Gottfried Zinn** (1727–1759) die Blätter einer Gartenbohne mit einem Mechanismus an einer Walze, die die Blattbewegungen grafisch auf-

zeichnete. Die rotierenden Bewegungen folgten in den ersten Tagen genau dem vorgegebenen regelmäßigen Hell-Dunkel-Wechsel, hörten mit anhaltender Dunkelheit (DD) jedoch nicht auf. Folglich konnten sie nicht auf den Licht-Dunkel-Wechsel (LD) zurückgeführt werden. Es musste also endogene Ursachen für diese Rhythmik geben (vgl. Somers, 1999).

1840 promovierte Virey in Paris über tageszeitliche Rhythmen beim Menschen und deren Bedeutung für Gesundheit und Krankheit. Er prägte dabei auch den Begriff der „L'horloge vivante", der „lebenden Uhr" (vgl. Virey, 1814). In einer Reihe weiterer Untersuchungen konnte schon im 19. Jahrhundert gezeigt werden, dass wichtige physiologische Parameter in ihrem Grundrhythmus einer 24-Stunden-Variation unterliegen. Das gilt etwa für Blutdruck und Körpertemperaturen (vgl. Abb. 1.1). Die dunklen Phasen auf den Abzissen repräsentieren die Schlafphasen. Auf den Ordinaten finden Sie (von oben nach unten): den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, die Hauttemperatur und die Rektaltemperatur.



Legende: Ps = systolischer Druck, Pd = diastolischer Druck, d = Tage, mn = Minuten, f = Frequenz

Abb. 1.1: Chronogramme des Blutdrucks, der Haut- und der Rektaltemperatur (Lemmer, 2004, S. 12)

Die eigentliche wissenschaftliche Erforschung dieser Phänomene begann aber erst im 20. Jahrhundert. Pioniere der Chronobiologie waren u.a. Erwin Bünning, Wilhelm Pfeffer, Karl von Frisch, Colin Pittendrigh und Arthur Winfree (vgl. Pfeffer, 1915; Pittendrigh, 1958; Winfree, 2001). Heute ist die Chronobiologie eine interdisziplinär

ausgerichtete Forschungsrichtung, in der u. a. molekulare, physiologische und psychologische Faktoren eine Rolle spielen. Gegenstand sind natürliche Rhythmen bei Pflanzen, Tieren und dem Menschen und die Ergebnisse werden in der Pflanzen- und Tierzucht, im sozial-medizinischen Sektor, der Pharmakologie, Psychiatrie und der Verhaltensbiologie angewandt.

Dabei stehen die folgenden vier Fragen im Mittelpunkt:

1. Welche Arten von biologischen Rhythmen lassen sich unterscheiden und wie beeinflussen diese jeweils die biologischen Abläufe eines Organismus?
2. Was sind die Ursachen dieser Rhythmik? Wie wirken endogene und exogene Faktoren?
3. Wo ist der generierende Oszillator, der Schrittmacher, lokalisiert und wie funktioniert er?
4. Welche äußeren rhythmischen Faktoren, die sogenannten Zeitgeber, wirken wie auf die biologische Uhr?

Das Leben ist nicht denkbar ohne den Begriff der Zeit. Zur Erfassung der physiologischen Aspekte der Zeit ist es notwendig, die charakteristischen Signale und Ereignisse, die die Zeit gliedern, zu erfassen. So zeigt sich, dass sich das Leben in sich wiederholenden Ereignissen wie Atmung, Herzschlag, Zellteilung, Nahrungsaufnahme und -verdauung, Wach- und Schlafphasen etc. vollzieht. Solche rhythmischen Ablaufmuster konnten bei allen lebenden Organismen nachgewiesen werden. Dies ist auch naheliegend, denn die physiologischen Vorgänge in einem Organismus stehen nicht nur einem Funktionszusammenhang, sie laufen auch in bestimmter zeitlicher Gliederung ab. Hinzu kommt, dass Organismen auch in einer Wechselwirkung zu ihrer Umwelt stehen, interne Vorgänge also nicht nur „unter sich“ koordiniert werden, sondern sich auch mit Vorgängen und Ereignissen der Außenwelt quasi abstimmen müssen. So kommt es zu einem periodischen, zyklischen Ablaufmuster. Die Periodenlängen für solche biologische Rhythmen reichen von Millisekunden bis zu Jahren.

Oft werden uns diese Rhythmen (ablesbar an EEG, EKG oder Atmung) erst bewusst, wenn sie nicht mehr fehlerfrei ablaufen. In der modernen Lebenswelt läuft das Leben dank Elektrizität, die auch ein Arbeiten bei Nacht ermöglicht, oder durch Interkontinentalflüge, durch die Zeitzonen in kürzester Zeit durchflogen werden, immer häufiger der inneren „biologischen Uhr“ zuwider. Auch weiß man heute beispielsweise, dass die Wirksamkeit eines Medikaments auch dadurch beeinflusst wird, wann es eingenommen wird (vgl. Lemmer, 2004, S. 40 ff.). Die chronobiologische Forschung gewinnt daher für den Menschen zunehmend an Bedeutung.

Das Leben vollzieht sich in sich regelmäßig wiederholenden Ereignissen, die ein **periodisch-zyklisches Ablaufmuster** aufweisen.

Die Chronobiologie untersucht diese **biologischen Rhythmen**.

Zu unterscheiden sind

- **endogene** Ursache (Bestimmung des generierenden Oszillators = **Schrittmachers**)
- **exogene** rhythmische Faktoren (**Zeitgeber**)

Endogene (von innen kommende) Ursachen beschreiben die inneren, in unserem Organismus liegenden Rhythmus-generierenden Strukturen, auf die wir später im Detail eingehen. Und diese Strukturen, sobald sie nachgewiesen und lokalisiert werden können, bezeichnet man als Schrittmacher, bzw. bei größeren Zellansammlungen als Schrittmacherzentrum. Und als exogene (von außen kommende) Faktoren, bezeichnen wir alle Bedingungen, die den Rhythmus von Schlafen und Wachen beeinflussen. Der mit Abstand wichtigste exogene Zeitgeber ist der Wechsel von Hell und Dunkel. Auch hierauf werden wir später noch genauer eingehen.

1.2 Biologische Rhythmen

Wie bereits erwähnt, bestimmen biologische Rhythmen ganz wesentlich den Ablauf unseres Lebens. Man unterscheidet Rhythmen unterschiedlicher Periodenlänge. Dabei beschreibt die Periodenlänge die Dauer eines komplett durchlaufenen Zyklus (z.B. der Temperatur, des Blutdrucks usw.) Je nach Periodenlänge lassen sich verschiedene Arten biologischer Rhythmen unterscheiden (vgl. Lemmer, 2004, S. 1 ff.). Die wichtigsten biologischen Rhythmen werden im Folgenden vorgestellt.

Infradiane Rhythmen

(von lateinisch: *Infra* = unter, *dies* =Tag). Die Länge einer Periode ist länger als ein Tag.

Beispiele: der Jahreszyklus (ungefähr 365,25 Tage = **circaannualer Rhythmus**) oder auch saisonale Schwankungen. Solche Rhythmen beeinflussen etwa das Ablaichen der Grunions (Ährenfische). Auch der Mondzyklus (ca. 28,5 Tage = circalunarer Rhythmus) gehört zu den infradianen Rhythmen.

Circatidale Rhythmen

(von lateinisch: *tidal* = auf die Gezeiten bezogen). Der etwa alle 12,5 Stunden erfolgende Wechsel von Ebbe oder Flut beeinflusst das Leben von Organismen in den Brandungszonen, etwa Zeiten der Nahrungssuche bei Krabben.

Ultradiane Rhythmen

(von lateinisch: *utra* = über). Die Periodenlänge ist kürzer als ein Tag, das Ereignis wiederholt sich also mehrmals täglich (Frequenz > ein Tag). Der 90-minütige Schlafzyklus des Menschen, in dem verschiedene Schlafstadien durchlaufen werden (Näheres dazu erfahren Sie in Kapitel 4), gehört dazu ebenso wie viele andere organische Vorgänge, etwa Verdauung, Hormonfreisetzung u.a.

Circadiane Rhythmen

(von lateinisch: *circa* = ungefähr). **Circadiane Rhythmen** dauern etwa 24 Stunden lang, wie z B. der Schlaf-Wach-Zyklus beim Menschen oder die Blattbewegungen bei Pflanzen. Dieser Rhythmus ist am besten erforscht. Das hat natürlich auch damit zu tun, dass viele Phänomene, die diesem Rhythmus unterliegen, den Menschen ganz unmittelbar betreffen und die Tageszyklen noch offensichtlicher als beispielsweise Jahreszyklen zu beobachten sind.

Solche biologischen Rhythmen ließen sich bei allen Arten von Organismen nachweisen, selbst bei Einzellern. Hier einige Beispiele:

- Einige Algenarten zeigen einen deutlich ausgeprägten circadianen Rhythmus der Phototaxis (= Fortbewegung nach Beleuchtungsintensität).

  „Der marine Dinoflagellat Gonyaulax polyedra zeichnet sich durch ein besonders eindrucksvolles zeitökologisches Programm aus, das gleichzeitig eine molekulare Analyse der inneren Uhr erlaubte: Bereits eine Stunde vor Sonnenaufgang steigen diese Einzeller an die Wasseroberfläche, wo sie dichte Schwärme bilden und mit Tagesbeginn Photosynthese betreiben. Die Zellaggregationen können bei günstigen Temperatur- und Nährstoffbedingungen zu großen Teppichen anwachsen (‚red tide'). Noch vor Sonnenuntergang sinken die Einzeller wieder in die Tiefe. Während der Nacht produzieren sie dort mit Hilfe des Luziferasesystems biochemisch Licht, vermutlich um ihre Fressfeinde, Copepoden, abzuwehren. Dieses Verhaltensprogramm verläuft auch im Labor unter konstanten rhythmischen Bedingungen weiter." (Studentenpilot, 2013)

Dies legt die Vermutung nahe, dass schon bei Einzellern eine „innere Uhr" vorhanden ist.

- **Pflanzen**: Die circadiane Rhythmik bei Pflanzen haben Sie schon in den obigen Beispielen kennengelernt. Es ist immer noch nicht ganz geklärt, wodurch genau die physiologischen Vorgänge, etwa der Photosynthese, gesteuert werden, ob es eine zentrale „innere Uhr" oder über die Pflanze verteilte Taktgeber gibt.
- **Tiere**: Bei Tieren konnten Schrittmacherzentren im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisiert werden. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Rhythmen etwas mit dem Hell-Dunkel-Wechsel zu tun haben, wurden die Taktgeber im visuellen Apparat identifiziert, bei Wirbeltieren etwa in den Gehirnregionen, die über der Kreuzung der Sehnerven liegen – des sogenannten **Chiasma opticum** – oder in der Zirbeldrüse (Epiphyse). Auch bei Reptilien und Amphibien sowie bei Fischen konnte dies nachgewiesen werden. Diese Region ist auch verantwortlich für die periodische Produktion von Melatonin und die Regulierung der Körpertemperatur (vgl. Lee-Chiong, 2002, S. 31ff).
- Bei Säugetieren wird die Zirbeldrüse durch den **Nucleus suprachiasmaticus** (Suprachiasmatischer Nucleus, SCN) gesteuert, also eine Stelle oberhalb des eben erwähnten Chiasma opticum. Zwar weiß man heute, dass es noch weitere Schrittmacher gibt, ihre genaue Funktion ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt. Der SCN gilt als „Master-Zeitgeber" (Peter et al., 2007, S. 212).

Für das uns hier interessierende Thema „Schlaf" ist die **cirkadiane Uhr** von zentraler Bedeutung. Der erwähnte suprachiasmatische Nukleus (genau genommen sind es zwei nebeneinander liegende Kerne mit jeweils einigen tausend Neuronen – Singular und Plural werden in diesem Kontext oft synonym benutzt!) wurde 1972 entdeckt (vgl. Aschoff, 1982). Im Gehirn von Ratten identifizierte der Max-Planck-Forscher Jürgen Aschoff Nervenfasern, die zu einem Gebiet im Zwischenhirn führen, das oberhalb des **Chiasma opticum** liegt, also der Stelle, an der sich linker und rechter Sehnerv kreuzen. Japanische Forscher trennten in einem Experiment durch einen chirurgischen Eingriff die Faserverbindungen zwischen dem Zwischenhirn und den übrigen Gehirnregionen.

Die Versuchsratten verloren daraufhin vollkommen ihren üblichen Tagesrhythmus. Sowohl der Schlaf-Wach-Zyklus als auch sonstige periodische Abläufe, etwa bei Blutdruck und Körpertemperatur, waren gestört. Die zentrale „innere Uhr“ war somit identifiziert.

Es scheint, dass im Laufe der Evolution die Kontrolle cirkadianer Rhythmik zunehmend in diesem Gehirnteil zentralisiert wurde Bei der Fruchtfliege Drosphila spielen viele Körperteile, wie Flügel, Beine, Gehirn eine Rolle bei der Generierung eines 24-Stunden-Rhythmus (vgl. Saunders, 2002). Auch bei einer ganzen Reihe weiterer niederer Wirbeltiere (Vertebraten) fand man eine Vielzahl von durch das Nervensystem oder durch Hormone gesteuerten zirkadianen Uhren. Im Gegensatz hierzu erweist sich bei allen Säugern der SCN als zentrale Schaltstelle der cirkadianen Rhythmik. Die eigentliche „Uhr“ scheint dabei auf wenige Tausend Zellen im ZNS beschränkt zu sein (vgl. Borbely, 1982, S. 215).

Jedoch gibt es Belege dafür, die nahelegen, Basismechanismen der cirkadianen Rhythmik als gleich oder doch ähnlich bei Tieren und Pflanzen, also im ganzen Bereich der belebten Natur, anzunehmen. So finden sich vergleichbare Eigenschaften der Zeitstrukturierung bei Pilzen, Fliegen, Vögeln und Primaten. Es müssen also auf einer fundamentaleren Ebene (Fliegen etwa haben keine dem SCN vergleichbare Struktur!) gemeinsame Mechanismen der Zeitfunktion existieren (vgl. Aschoff, 1992).

So ist ein Schlaf-Wach- bzw. Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus im Tierreich weit verbreitet. Ganz offensichtlich bedingt die sinnvolle Gesamtorganisation eines Organismus bedeutsame Interdependenzen zwischen zirkadianer Uhr und Schlaf-Wach-Rhythmik. So haben beide „Zentren“ dafür zu sorgen, dass die internen Abläufe untereinander und zur externen Lebensumwelt so koordiniert sind, dass ein maximaler Überlebensvorteil für den einzelnen Organismus bzw. die Spezies hieraus resultiert.

Übung 1.1:

Ordnen Sie die folgenden Lebensvorgänge in einer dreispaltigen Tabelle nach der Dauer der Zeitperioden, die der endogene Schrittmacher erzeugt. Geben Sie für jede Spalte den geeigneten Fachbegriff für den Zyklus-Typ als Titel ein.

Atmung – Herzschlag –Körpertemperatur – Mauser – Melatoninproduktion – Nahrungsaufnahme – Schlaf-Wach-Zyklus – Vogelzug – Winterschlaf

Da die Fähigkeit zur Antizipation auf jeden Fall einen Überlebensvorteil darstellt, sollten interne Mechanismen existieren, die eine korrekte Phasenrelation zur Umgebung sicherstellen. Gemeint ist damit, dass eine Synchronisation der zeitlichen Abläufe in der physikalischen Umgebung und dem einzelnen Organismus stattfinden muss (z.B. Tag/Nacht; Sommer/Winter usw.). Lebewesen sollten also imstande sein, die innere Uhr veränderten Umgebungsbedingungen, z.B. Jahreszeiten, anzupassen. Es ist somit eine ständige Synchronisationsleistung mit externen Zeitgebern erforderlich.

Wir wollen uns daher im folgenden Abschnitt genauer ansehen, wie es zu dieser Entdeckung der Wirkungsmechanismen der „inneren Uhr“ kam und wie Schrittmacher und Zeitgeber zusammenwirken und synchronisiert werden. Dabei lernen Sie auch wichtige molekulare Grundlagen der Chronobiologie kennen.

1.3 Die Entdeckung der „inneren Uhr“

Wichtigster externer Zeitgeber, der vom Einzeller bis zum Menschen wirksam ist, ist zweifellos das Licht. Man ging daher zunächst davon aus, dass das rhythmische Verhalten von Organismen eine bloße Reaktion auf Umweltsignale darstellt.

Durch die beginnende Raumfahrt in den 1960er-Jahren stellten sich auch neue biomedizinische Fragen: Wie würde der menschliche Organismus reagieren, wenn der von der Erde gewohnte Tag-Nacht-Zyklus aufgehoben ist und die Astronauten über längere Zeit nicht mehr wüssten, „wie viel Uhr“ es ist? Der erwähnte Forscher Jürgen Aschoff führte dazu Mitte der 1960er-Jahre sein **„Andechs-Experiment“** durch, benannt nach einem unterhalb des Institutsgebäudes in Andechs dafür eingerichteten „Bunker“, bei dem es sich um ein unterirdisches Labor handelte, in dem Versuchspersonen über mehrere Wochen hinweg völlig abgekoppelt vom natürlichen Tageslauf wohnten (vgl. Aschoff, 1969).

Ohne Wahrnehmung des Tag-Nacht-Wechsels und ohne sonstige Zeitinformationen wie Uhren, Zeitungen oder Fernsehen reagierten die Versuchspersonen weiterhin mit tagesrhythmischen Verhaltensmustern: Sie schliefen zunächst weiter in den gewohnten sieben- bis achtstündigen Perioden, und es konnte auch eine entsprechende Schwankung bei physiologischen Vorgängen wie der Körpertemperatur und dem Blutdruck beobachtet werden. Im Laufe der Zeit wurden die Taktraten aber allmählich länger und pendelten sich bei etwa 25 Stunden ein. Es gibt also eine innere Uhr, die eine bestimmte Rhythmik erzeugt, die aber offenbar erst durch äußere Einflüsse, also den Hell-Dunkel-Wechsel auf genau 24 Stunden getaktet wird. Dies ist also der Grund, weswegen wir von **circadianem Rhythmus** gesprochen haben.

Zudem zeigte sich eine bei der Fluktuation der Körpertemperatur auffällige Anomalität: Normalerweise erreicht sie im Schlaf einen Tiefpunkt und im Wachzustand einen Höhepunkt. Unter den Bedingungen des isolierten Bunkerdaseins folgte sie relativ konstant der circadianen Rhythmik, unabhängig vom tatsächlichen Schlaf-Wach-Rhythmus der Probanden. Gibt es also eine weitere oder gar mehrere „innere Uhren“? Und wenn ja, stellt sich die Frage: Wer oder was gibt den Takt an?

Wir haben schon weiter oben erwähnt, dass bei Pflanzen die „inneren Uhren“ wahrscheinlich über den ganzen Organismus verteilt sind. Ein zentrales Steuerungselement, eine Art „Hauptuhr“ ist hier nach gegenwärtigem Wissensstand nicht zu identifizieren. Bei Menschen befinden sich die suprachiasmatischen Kerne (SCN) unmittelbar oberhalb der Sehnervkreuzung (Chiasma opticum). Jeder von ihnen empfängt visuelle Informationen aus beiden Sehnerven.

Die physiologischen und biochemischen Vorgänge in diesem SCN werden ausführlich auf „Max-Wissen.de“, einer Website der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft e.V. beschrieben. Aus dieser Darstellung ist auch der folgende Textauszug entnommen:

Beispiel 1.1: Textauszug aus „Max-Wissen.de“:

„Bei der Ratte messen die symmetrisch auf beide Hirnhälften verteilten Kerne weniger als einen Millimeter und umfassen rund 16 000 Zellen. Beim Menschen sind sie etwas größer und enthalten etwa 50 000 Nervenzellen. Über die bereits erwähnten feinen Nervenfasern empfängt der SCN Signale von den **Lichtsinneszellen** der Augen. Dabei handelt es sich allerdings nicht um die Stäbchen oder Zapfen in unserer Netzhaut. Denn Mausmutanten, die weder Stäbchen noch Zapfen besitzen, können sich nach wie vor an künstlich verschobene Tagesrhythmen anpassen. Chronobiologen vermuteten daher im Auge von Säugetieren noch einen weiteren Lichtsinn, der die biologische Uhr mit Informationen über die Tageszeit versorgt. (...)

[Diese werden als sogenannte **retinale Ganglionzellen** bezeichnet, Einf. d. Verf.]. „Ein kleiner Teil von ihnen enthält ein lichtempfindliches Pigment namens Melanopsin. Wenn diese Zellen Licht registrieren, verändern sie ihre elektrische Leitfähigkeit. Diese neuronalen Signale empfängt der SCN und übermittelt sie an die inneren Uhren in sämtlichen Organen und Zellen, die dadurch sowohl mit dem Tageslauf als auch untereinander synchronisiert werden.

Lässt man einzelne Nervenzellen des SCN in Kultur wachsen, so zeigen sie eine rhythmische elektrische Aktivität: Tagsüber sind die Nervenzellen elektrisch aktiv, nachts dagegen nicht. Offenbar ist jede Zelle des SCN eine eigene Uhr, die signalisiert: Es ist Tag. Wenn jede SCN-Zelle eine eigene kleine Uhr ist, wieso schlagen dann dennoch alle im gleichen Takt? Um das zu untersuchen, pflanzten japanische Forscher das aus einer Qualle stammende Gen für ein grün leuchtendes Protein in die SCN-Zellen von Mäusen ein. Das Protein wurde jedoch nur erzeugt, wenn die Zellen elektrisch aktiv waren. Die Forscher beobachteten nun bei mehreren hundert Zellen, wann sie aufleuchteten – und stellten fest, dass die Zellen sich automatisch synchronisieren: Das Signal einer Zelle treibt die innere Uhr der nächsten an und so weiter. Der SCN ist also ein autonomer Rhythmus-Generator.

Mit dem SCN war sozusagen die Referenzuhr entdeckt, über die alle inneren Uhren täglich neu justiert werden. In dieser Funktion verkörpert der SCN das biologische Gegenstück zur Atomuhr der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Braunschweig, deren Funksignale bundesweit die offizielle Zeit vorgeben. Doch das eigentliche Uhrwerk, also ein Oszillator, der mit einer 24-Stunden-Periode tickt, sowie die feineren molekularen Rädchen, durch die die Uhr vor- oder nachgestellt werden kann, waren nach wie vor unbekannt. Den Schlüssel zu einem tieferen Verständnis der biologischen Uhren lieferte wieder einmal die kleine Taufliege Drosophila. Seit 1971 kannte man eine Fliegen-Mutante, die infolge eines genetischen Defekts einen falschen Tagesrhythmus besaß. Nach einigen Jahren gelang es, jenes Stück Erbgut zu identifizieren, das für diese verzerrte circadiane Periodik verantwortlich ist. Von diesem Gen, das **period** getauft wurde, hängt offenbar die Steuerung der endogenen Periodik bei Drosophila ab.

Die Isolierung des period-Gens der Taufliege bereitete den Boden für eine neue, nunmehr ‚molekulare Ära‘ der Chronobiologie. Die Forscher entdeckten zwei weitere Uhren-Gene: **clock** und **timeless**. 1997 wurden dann bei Mäusen gleich drei period-Gene gefunden, von denen zumindest das erste (mouse period 1, kurz **mper1**) eindeutig mit dem Fliegen-Gen verwandt ist. Nun können Gene – beziehungsweise die nach ihrer Vorgabe gebildeten Proteine –, auch wenn sie in wesentlichen Bauteilen übereinstimmen, dennoch in verschiedenen Organismen völlig unterschiedliche

Funktionen erfüllen. Noch gab es keinen Beweis dafür, dass die period-ähnlichen Gene bei der Maus tatsächlich etwas mit der Steuerung der circadianen Rhythmik zu tun haben könnten. Die Wissenschaftler um Gregor Eichele, seinerzeit noch am Baylor College of Medicine in Houston, Texas, schauten sich daher das Expressionsmuster dieser Gene genauer an: Wo und wann werden die period-Gene bei der Maus in Proteine übersetzt?

Die Untersuchungen bestätigten ihre Vermutung: mper1 wird bei der Maus unter anderem im SCN exprimiert, also am Sitz der Zentraluhr des circadianen Systems der Wirbeltiere – und sein zeitliches Expressionsmuster entspricht genau dem, was man von einem Uhren-Gen erwartet: Über die Morgenstunden steigt die Expression des Gens an, erreicht zur Mittagszeit ihr Maximum und sinkt bis zum Anbruch der Nacht wieder auf null. Verfolgt man dieses Auf und Ab über mehrere Tage hinweg, stellt man fest, dass die Expression des Gens mit einer Periode von 24 Stunden schwankt. Diese circadian-rhythmische Expression des Gens läuft auch dann weiter, wenn man die Versuchstiere in konstante Dunkelheit bringt. Wie entsteht dieses rhythmische Expressionsmuster?

Der genetische Regelkreis der biologischen Uhr besteht – und zwar bei der Taufliege ebenso wie bei der Maus oder beim Menschen – aus zwei **Rückkopplungsschleifen**, die ähnlich wie Thermostate funktionieren und die Produkte der Gene period und timeless (bei Maus/Mensch period und **cryptochrom 1/2**) regeln: Steigt die Konzentration eines Genprodukts (die Temperatur) über den Sollwert, wird die Produktion des entsprechenden Proteins (die Heizung) abgeschaltet und umgekehrt. Die Zeitverzögerung zwischen der Aktivierung der Gene period und timeless und der Produktion der entsprechenden Proteine führt zum periodischen Auf- und Abschwingen: Zunächst steigt die Konzentration der Uhren-Proteine in der Zelle kontinuierlich an. Überschreitet sie ein Maximum, dann werden die Gene abgeschaltet. Die Konzentration der Proteine sinkt ab, bis die Hemmung der Uhren-Gene wieder aufgehoben wird und der Kreislauf von neuem beginnt. Das geschieht beim Menschen eigentlich erst nach 25 Stunden (bei Drosophila und der Maus beträgt die Freilaufperiode der inneren Uhr 23,5 Stunden). Sie erinnern sich? Genau diese Phasen-Ausweitung hatte Ashoff [sic!] bereits experimentell bei seinem Bunker-Experiment festgestellt! Unter normalen Lebensbedingungen sorgt das Tageslicht dafür, dass die inneren Räderwerke immer wieder ein wenig nachgestellt werden und so mit der Außenwelt und dem 24-Stunden-Rhythmus synchron laufen.

(BIOMAX, 2005)

Übung 1.2:

Ergänzen Sie die Lücken im Text:

Als Sitz der inneren Uhr des Menschen gilt der _____.

Er empfängt Signale von den Lichtsinneszellen der Augen, den sogenannten retinalen _____. Bei Lichteinwirkung verändern sie ihre elektrische _____. Der SCN übermittelt diese neuronalen Signale an sämtliche Organe und Zellen.

Die endogene Periodik wird von mehreren Uhren-Genen gesteuert. Sie exprimieren im SCN periodisch _____, die nach Erreichen eines bestimmten Werts abgeschaltet werden. Diese oszillatorische Aktivität bildet eine autoregulative _____. Dieses innere Räderwerk verläuft in etwa in einem 25-Stunden-Rhythmus und muss unter dem Einfluss des Tageslichts immer wieder mit dem 24-Stunden-Rhythmus der Außenwelt _____ werden.

Bei vielen Spezies scheinen cirkadiane Rhythmen im Verhalten, in physiologischen Vorgängen und neuralen Funktionen bereits vor der Geburt zu gewinnen und sich nach der Geburt innerhalb von Wochen (etwa bei Nagern) oder Monaten (beim Menschen) zu stabilisieren. Zumindest denkbar ist auch, dass es im Rahmen der Alterung zu Änderungen von Phase, Periode, Amplitude und Reaktionsmöglichkeiten auf Zeitgeberimpulse kommt (vgl. Palmer, 2002, S. 1 ff.).

Bei Menschen erscheinen erste circadiane Variationen etwa in der 20. bis 22. Schwangerschaftswoche, vermutlich induziert durch entsprechende Reaktionen des Mutterkörpers. Es wird vermutet, dass endogene fetale Rhythmen sich etwa ab der 30. Schwangerschaftswoche ausbilden (vgl. Lee-Chiong, 2002, S. 99 ff.). Postnatal kommt es innerhalb von zwei bis drei Monaten zur Synchronisation mit dem Hell-Dunkel-Zyklus. Die Schlaf-Wach-Zyklen des Säuglings werden deutlich vom Fütterungsverhalten beeinflusst.

Altern ist nicht selten mit einer Verschlechterung der Schlafqualität verbunden. Beim Menschen verändert sich das Schlafverhalten in Richtung polyphasischer Schlaf-Wach-Stadien (vgl. Steinberg, 2010, S. 30 ff.). Oft wird auch eine Abnahme der Amplitude einer ganzen Reihe weiterer Rhythmen beobachtet: Aktivität, Temperatur, Schlaf-Wach-Rhythmus. Eine nachlassend effektive circadiane Organisation könnte hierzu beitragen. Allerdings fehlen bislang ausreichend Studien, um diese Phänomene genauer zu beschreiben und ihre Ursachen zu benennen. Auch sind die individuellen Unterschiede sehr ausgeprägt. Einige Forscher (z.B. Jacobi, 2004) vermuten sogar, dass der Verlust an zeitlicher Ordnung eher einen Grund als ein Symptom des Alterns darstellt.

Die Problemstellungen der Chronobiologie erlangen auch in sozialmedizinischer Hinsicht zunehmend Relevanz für den Menschen. Das moderne Leben setzt sich in vielerlei Hinsicht über die Zeitvorgaben unserer inneren biologischen Uhr hinweg. Denken Sie beispielsweise an die Belastungen, die in dieser Hinsicht das Arbeitsleben mit wechselnden Schichteinsätzen oder Nachtarbeit bedeuten. Dazu kommt, dass wir uns seit Erfindung der Elektrizität und der Glühbirne immer mehr in Innenräumen bei künstlicher

Beleuchtung aufhalten. Da diese eine wesentlich geringere Luxstärke aufweist als das Tageslicht, kann es zu einem chronischen Lichtdefizit kommen, was wiederum Schlaf- und Essstörungen, Energielosigkeit, ja sogar schwere Depressionen nach sich ziehen kann. Häufige Fernreisen über mehrere Zeitzonen und das damit verbundene Jetlag-Syndrom stören gleichfalls die circadiane Rhythmik und belasten so den gesamten Körper.

Allerdings marschieren Populationen nicht völlig im Gleichschritt. Sie selbst haben in ihrer Umgebung sicherlich schon bemerkt, dass es Menschen gibt, die in aller Frühe aufstehen und sofort hyperaktiv sind, während andere, soweit es ihr Arbeitsleben oder andere gesellschaftliche Verpflichtungen zulassen, erst spät aufstehen und dafür auch bis lange in die Nacht aufbleiben. Auch Sie persönlich zählen sich wahrscheinlich zu einem dieser „**Chronotypen**“, den „Lerchen“ oder den „Eulen“ (Steinberg, 2010, S. 132 ff.). Trotzdem müssen viele Menschen entgegen ihrer genetischen Prädisposition leben, also beispielsweise „geborene Langschläfer“ früh zu Schule oder Arbeitsplatz fahren, und sollen dort sofort voll präsent und leistungsbereit sein. Tatsächlich kann eine entsprechende Anpassung aber kaum erfolgen. So haben Experimente gezeigt, dass ein späterer Schulbeginn – vor allem in der dunklen Jahreszeit – das Wohlbefinden und die Leistung von Schülern gesteigert hat.

Eine gängige Theorie für diese Unterschiede ist der sogenannte „Biorhythmus“. Da dieses Klischee weit verbreitet ist, aber nichts mit den hier behandelten chronobiologischen Rhythmen zu tun hat, wollen wir uns im nächsten Abschnitt noch kurz mit diesem Begriff befassen.

1.4 Der „Biorhythmus“

Der Begriff des „Biorhythmus“ ist über die Grenzen der Esoterik verbreitet und bezeichnet eine populäre Auffassung, nach der es so etwas wie „gute“ und „schlechte Tage“ bei Lebewesen gebe, die mit relativ einfachen Mitteln zu bestimmen seien. Die in der Chronobiologie erforschte zeitliche Organisation von Organismen hat mit dieser „Biorhythmik“ nichts zu tun und darf mit ihr nicht verwechselt oder in eine Schublade gesteckt werden.

Die Lehre vom „Biorhythmus“ begründeten Anfang des 20. Jahrhunderts hauptsächlich der Wiener Psychologe Hermann Swoboda und der Berliner Arzt Wilhelm Fließ (vgl. Swoboda, 1904). Fließ glaubte, in den Krankenakten seiner Patienten Regelmäßigkeiten entdeckt zu haben, und formulierte davon ausgehend eine „Periodenlehre“. Danach gibt es drei „Rhythmen“ mit unterschiedlicher Periodendauer, durch die das Leben mitbestimmt sein soll:

- einen körperlichen Rhythmus von etwa 23 Tagen
- einen emotionalen Rhythmus von 28 Tagen (Mondphase!)
- und einen geistigen Rhythmus von 33 Tagen.

Diese Rhythmen sollen bei der Geburt sinusartig einsetzen und nach einer halben Periodenlänge die Null-Linie überschreiten und dann in eine „negative Phase“ übergehen. Am Periodenende erfolgt dann wieder ein Umschlag in den positiven Bereich. Die Übergänge, also die Tage, an denen die Sinuskurve vom positiven in den negativen Bereich

fällt oder umgekehrt, gelten als „kritische“ Tage. Fallen die Übergänge bei allen drei Phasen auf einen einzigen Tag, kann das dieser Lehre gemäß zu negativen Folgen führen. Das Zusammentreffen positiver Tage dagegen führt zu „positiven Tagen“.

Die Biorhythmik erlangte in den 1980er-Jahren im Kontext esoterischer Strömungen eine gewisse Popularität, als es mithilfe der programmierbaren Taschenrechner und Heimcomputer möglich wurde, durch Eingabe des Geburtsdatums oder Lebensalters die resultierenden Biorhythmus-Zustände einfach zu berechnen.

Allerdings konnten diese Langzeitrhythmen bislang weder gemessen noch belegt werden. Die Verfechter dieser Lehre behaupteten zum Beispiel, dass es mit Hilfe des Geburtsdatums möglich sei, Tage mit erhöhter Unfalldisposition im Voraus zu berechnen. Bei einer empirischen Auswertung von mehr als 3.000 Straßenverkehrs- und Flugunfällen konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden (vgl. Pircher, 1972, S. 135-136).

Die von der Chronobiologie untersuchen **biologischen Rhythmen** dürfen nicht mit dem „Biorhythmus“ verwechselt werden. Bei Letzterem handelt es sich um eine pseudowissenschaftliche Lehre aus dem Bereich der Esoterik, die ihren Anwendern ähnlich wie bei einem Horoskop verspricht, gute und schlechte Tage mittels des Geburtsdatums ermitteln zu können.

Zusammenfassung

Das Leben vollzieht sich in sich regelmäßig wiederholenden Ereignissen, die ein periodisch-zyklisches Ablaufmuster aufweisen und Gegenstand der Chronobiologie sind.

Viele Körperfunktionen unterliegen einem täglichen Rhythmus, der durch eine innere biologische Uhr gesteuert wird.

Diese innere Uhr ist im Zwischenhirn lokalisiert.

Über verschiedene molekulargenetische Prozesse generiert der sogenannte suprachiasmatische Nukleus (SCN) einen endogenen Rhythmus, der immer wieder mit dem exogenen 24-Stunden-Rhythmus der Außenwelt synchronisiert werden muss.

Aufgaben zur Selbstüberprüfung

1.1 Womit beschäftigt sich die Chronobiologie?

1.2 Nennen Sie einige Arten biologischer Rhythmen.

1.3 Wo wurde die innere Uhr des Menschen lokalisiert?

1.4 Wodurch entsteht die circadiane Rhythmik?

1.5 Was unterscheidet die chronobiologischen Rhythmen vom sogenannten Biorhythmus?