

# MAUSBLICK

## Der Rhythmus des Lebens – Medizin-Nobelpreis für die Innere Uhr

Tag und Nacht, Sommer und Winter, Ebbe und Flut – es ist ein ewiges Kommen und Gehen und alle Lebewesen auf diesem Planeten schwingen mit im Rhythmus der Natur. Die Grundlage für dieses «Mitschwingen», für Ruhe und Aktivität des Lebendigen, bilden molekulare Uhren im Inneren wohl jeder einzelnen Zelle, die auf dieser Erde lebt. Für die Erforschung der winzigen Uhrwerke sind drei US-amerikanische Forscher im vergangenen Herbst mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet worden<sup>1</sup>.

Jeffrey Hall, Michael Rosbash (beide Brandeis University in Waltham, Massachusetts) und Michael Young von der Rockefeller University in New York City kamen dem Ticken der biologischen Uhr ab Mitte der 1980er Jahre mit Hilfe der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) auf die Spur. Die Forscher isolierten bei den Fliegen zunächst ein Gen, das den täglichen Bio-

rhythmus kontrolliert. Das Produkt dieses Gens, das Protein PER, sammelt sich über die Nacht hinweg in Zellen an und wird tagsüber abgebaut<sup>2</sup>.

Auf der Grundlage dieser Experimente konnten immer weitere Einzelteile des Uhrwerks entdeckt werden. Ein faszinierender Mechanismus kam ans

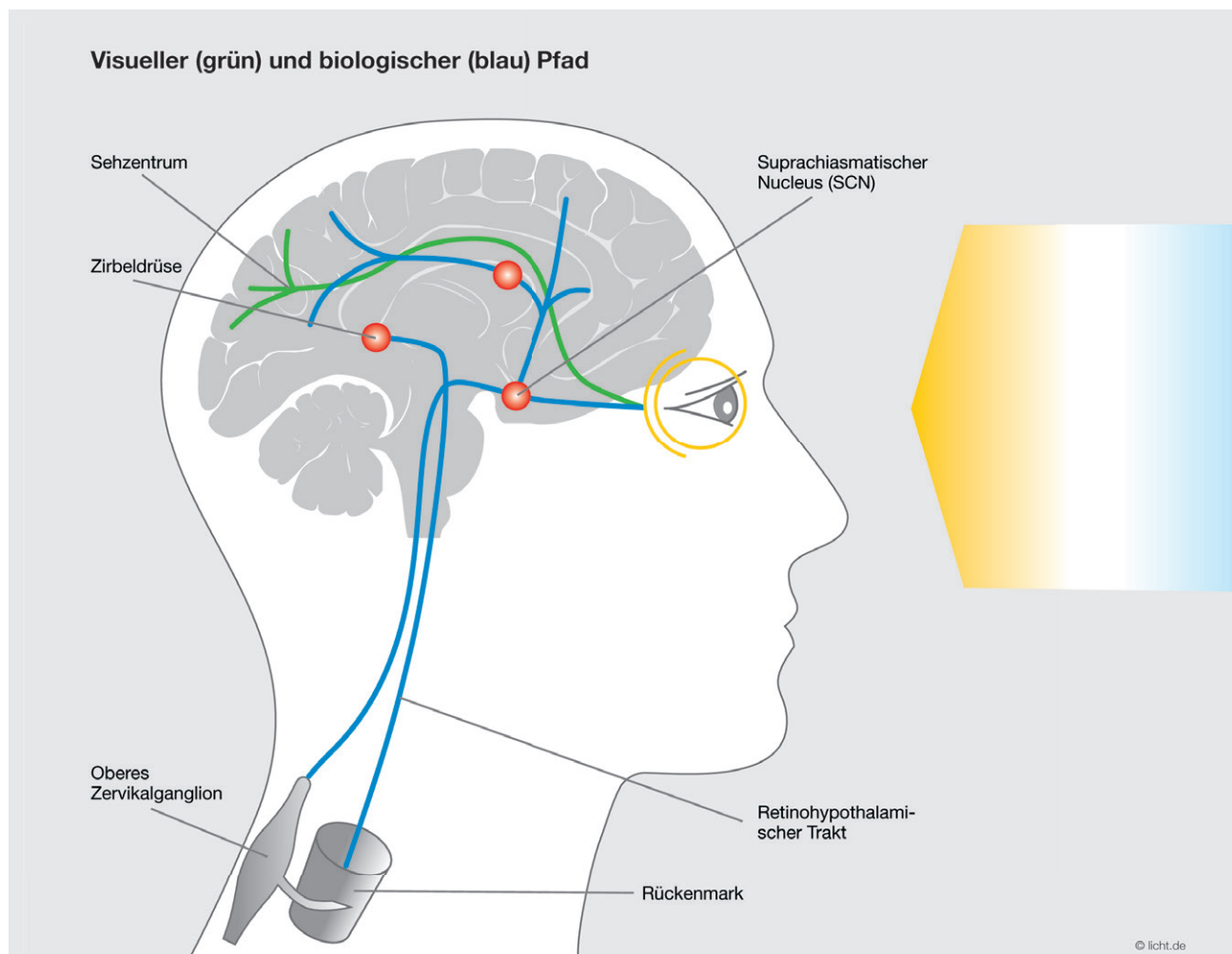


Abbildung 1: Lichtrezeption über den suprachiasmatischen Nucleus (SCN) Quelle: www.licht.de

Licht, der ob Pflanze, Pilz, Tier oder Mensch vom Grundsatz her gleich abläuft, und das Leben fundamental bestimmt. «Es gibt nichts in unserem hochkomplexen Körper, bei dem die innere Uhr keine Rolle spielt», sagt Till Roenneberg, Chronobiologe vom Institut für Medizinische Psychologie an der LMU München<sup>3</sup>.

Aus welchen Bauteilen die innere Uhr bei Säugern besteht, wird seit Ende der 1990er Jahre immer besser verstanden. Seither gibt es enorme Fortschritte auf dem Gebiet der Chronobiologie. Immer deutlicher wird, wie sehr das Verhalten bei Mensch und Tier, sämtliche Körperprozesse, aber auch die Entstehung von Krankheiten und Therapieerfolge von der inneren Uhr beeinflusst werden<sup>4</sup>. «Nach unseren ersten Arbeiten an *Drosophila* hätten wir niemals gedacht, welch wunderbare Mechanismus wir auf die Spur gekommen sind», sagt der Preisträger Michael Young<sup>5</sup>.

Kleine, völlig autonome innere Uhren sitzen in jeder Körperzelle. Diese werden jedoch synchronisiert und koordiniert von einem zentralen Schrittmacher im Gehirn. Er befindet sich im Hypothalamus, direkt über dem Sehnerv. Dieser Dirigent, auch «Suprachiasmatischer Nucleus» (SCN) genannt, wird von rund 100.000 Nervenzellen gebildet und nimmt weniger als einen Millimeter Raum ein (Abbildung 1).

Sicherheit über die Bedeutung der zentralen Uhr im Gehirn gewann man ursprünglich aus Experimenten mit Hamstern. Forschern der University of Virginia gelang es im Jahr 1990, durch die Transplantation des SCN den speziellen, bei einer Gruppe von Hamstern abweichenden Tagesrhythmus (statt 24 Stunden nur 20 Stunden), auf Tiere mit einem normalen Biorhythmus zu übertragen<sup>6</sup>.

Wenn ein Mensch ganz ohne Außenreize leben würde, beispielsweise in andauernder Dunkelheit, würde ein Tag bei ihm nicht 24 sondern 24,3 Stunden dauern. Um dennoch mit der tatsächlichen Tageslänge synchron zu bleiben, muss die innere Uhr daher jeden Tag ein wenig nachjustiert werden. Diese Feineinstellung läuft unter anderem über Lichtsignale, die von Photorezeptoren aber auch lichtsensitiven Nervenzellen auf bzw. hinter der Netzhaut eingefangen werden.

«Wir alle sind Sklaven der Sonne», sagt Paul Nurse, Direktor des Francis Crick Instituts in London<sup>7</sup>. Problematisch wird es immer dann, wenn die äußeren Bedingungen, der Tag-Nach-Rhythmus, sich plötzlich (wie bei einer Fernreise) oder immer wieder (wie bei Menschen, die in wechselnder Schicht arbeiten) ändern. Dann ist ein Abgleichen der inneren mit der äußeren Zeit schwierig bis unmöglich, der bekannte Jetlag oder chronische Erkrankungen können die Folge sein.

### Innere Uhr und Krebs

Aus Experimenten mit Nagetieren weiß man, dass ein chronischer Jetlag das Wachstum von Tumorzellen beschleunigt. Ermöglichte man in einem Experiment mit an Bauchspeicheldrüsenkrebs erkrankten Mäusen durch regelmäßige Fütterungszeiten jedoch wieder einen Tagesablauf, der den äußeren und inneren Rhythmus in Einklang brachte, verringerte sich das Tumorstadium bei den Tieren um etwa 40 %<sup>8</sup>.

Krankenschwestern, die 15 Jahre oder mehr im Schichtdienst mit Nachtdiensten arbeiteten, haben ein um 28 % erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, als Frauen, die nachts nicht arbeiten müssen. Das konnten Eva Schernhammer und andere Forscher der Harvard Medical School dank einer epidemiologischen Studie, die die Daten von 78.612 Frauen erfasste, herausfinden. Das erhöhte Risiko für Lungenkrebs war aber nur bei den Krankenschwestern zu verzeichnen, die rauchten. Nichtraucherinnen, die Nachtdienste machen, erkranken danach nicht häufiger an Lungenkrebs, als Nichtraucherinnen, die regelmäßige Schlafenszeiten haben<sup>9</sup>.

Keine Frage, Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, doch die Beobachtungen aus der Krankenschwester-Studie lassen vermuten, dass die Schichtarbeit als «Second Hit» das Tumorstadium zusätzlich antreibt. Anhaltspunkte über den zugrundeliegenden Mechanismus bieten Studien an Mäusen. Die Menge des «AhR»- (Arylhydrocarbon) Rezeptors, der die Produktion von Entgiftungsenzymen ankurbelt, schwankt danach auf den Zellen des Lungengewebes in Abhängigkeit zur Tageszeit. Womöglich gibt es daher bei Maus und Mensch Tageszeiten, an denen der Organismus empfindlicher auf die toxischen Substanzen im Zigarettenrauch reagiert<sup>10</sup>.

Das Wissen um die tageszeitlich unterschiedliche Fähigkeit mit giftigen Stoffen umzugehen, könnte auch die Krebstherapie verändern. Erste Versuche wurden unternommen, Chemotherapie unter Beachtung rhythmischer Aktivitäten des Körpers durchzuführen. In Untersuchungen an Tiermodellen war beispielsweise deutlich geworden, dass Chemotherapeutika besser vertragen werden und effektiver wirken, wenn Rücksicht genommen wird auf die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der Arznei, der Entgiftungsfunktionen des Körpers und dem Zellzyklus/der Teilungsaktivitäten der Tumorbzw. gesunden Körperzellen. Im Test war eine auf den Biorhythmus abgestimmte Therapie bei Darmkrebs der klassischen Variante überlegen, zumindest bei männlichen Patienten<sup>11</sup>.

### Innere Uhr und Ernährung

«Morgens wie ein Kaiser, mittags wie ein König, abends wie ein Bettelmann», diesem Rat des jüdischen Philosophen Maimonides (1135-1204) würden heutige Ernährungsforscher, die chronobiologisch arbeiten, zumindest in einem Punkt zustimmen: es kommt nicht nur darauf an, was und wieviel man isst, sondern auch wann man es tut. Mäuse beispielsweise, die sehr fettreich gefüttert werden, sind vor Übergewicht, Fettleber und erhöhten Ent-

zündungswerten geschützt, wenn die Nahrungsaufnahme auf acht Stunden pro Tag beschränkt wird. Haben die Mäuse jedoch dauerhaft Zugang zum Futternapf, werden sie bei gleicher Kalorienmenge dick<sup>12</sup>.

Viel bessere Blutwerte hatten Mäuse in einem anderen Experiment, die zu Beginn und am Ende ihrer aktiven Phase gefüttert wurden, im Vergleich zu Artgenossen, die die gleiche Kalorienmenge in einer einzigen Mahlzeit am Tag bekamen<sup>13</sup>. Diese Studien lassen sich zwar nicht 1 zu 1 auf den Menschen übertragen. Nagetiere sind zum Beispiel im Gegensatz zum Menschen nachtaktiv. Hinweise, worauf man bei einer gesunden Ernährung des Menschen achten sollte, liefern sie allemal.

### Innere Uhr und Impfung

Die Körpertemperatur, der Blutdruck, Hormonausschüttung und Nierenaktivität – all das folgt der inneren Uhr (Abbildung 2). Aus Studien an Mäusen weiß man, dass auch das Immunsystem tagesrhythmisch aktiv ist. Eine Gruppe von Alarmglocken der angeborenen Immunabwehr ist etwa besonders dann auf Körperzellen zu finden und kann Abwehrreaktionen in Gang bringen, wenn die Tiere am aktivsten sind<sup>14</sup>. Gewisse immunologische Botenstof-

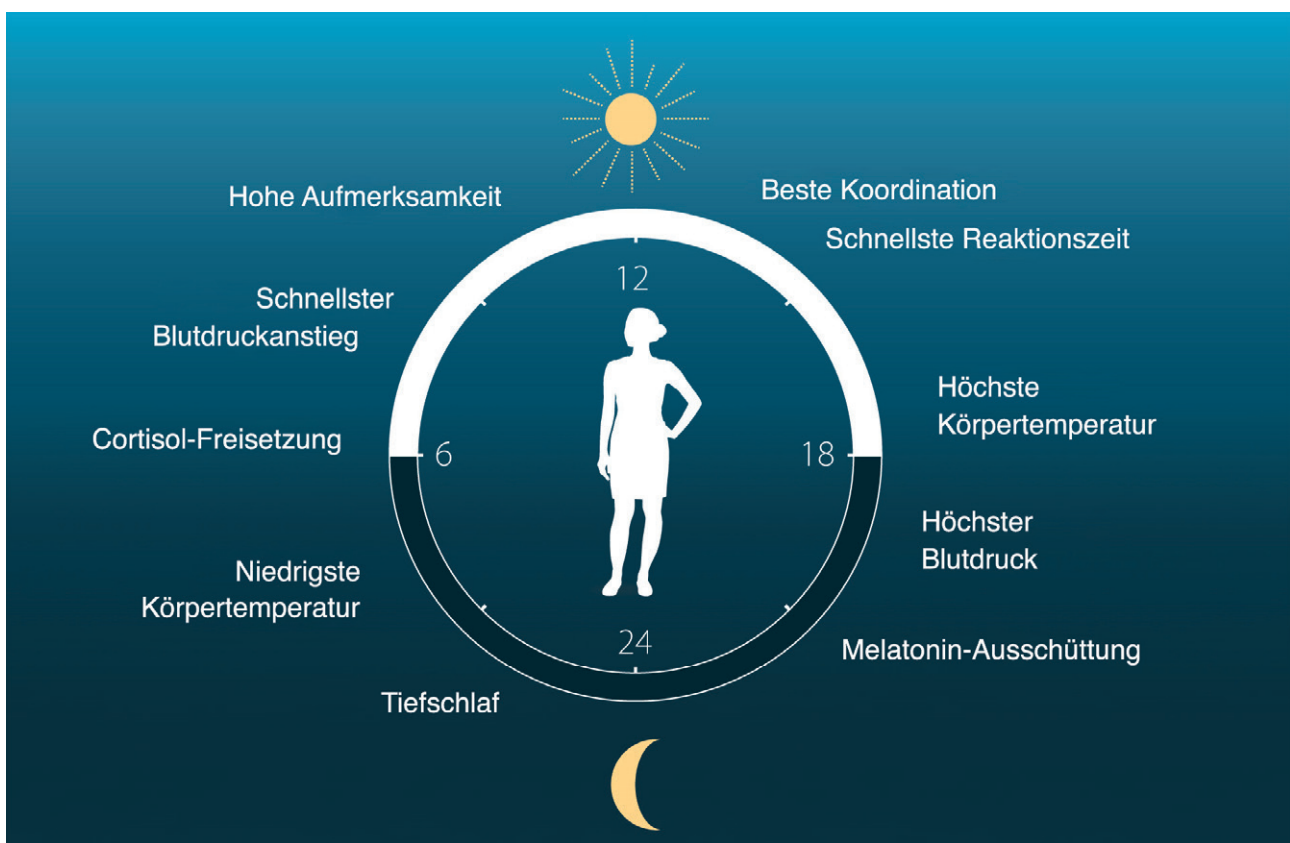


Abbildung 2: Die innere Uhr des Menschen. Quelle: www.nobel.se; copyright: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustrator: Mattias Karlén

fe, wie der Tumornekrosefaktor, werden beim Menschen gegen Ende der Nacht vermehrt ausgeschüttet. Bei Rheumapatienten macht sich das an Gelenkschmerzen und Steifigkeit, besonders in den Morgenstunden bemerkbar. Mit einer speziell entwickelten Tablette, die abends eingenommen, ihren Wirkstoff aber erst gegen 2 Uhr nachts freigibt, konnten bei der Therapie von Rheumatischer Arthritis bereits gute Erfolge erzielt werden. Die Patienten hatten weniger Beschwerden, sogar bei niedrigen Konzentrationen des verwendeten Arzneistoffes<sup>15</sup>.

In einer klinischen Studie an der Universität in Birmingham mit 276 Senioren (65+) rief eine Grippeimpfung in den Morgenstunden eine stärkere Antwort in Form von Antikörpern hervor, als wenn am Nachmittag geimpft wurde<sup>16</sup>. Gerade bei Älteren, so schlagen die britischen Studienautoren vor, ließe sich der Impferfolg durch eine einfache zeitliche Manipulation steigern.

Chronobiologen wie der Münchner Till Roenneberg hoffen, dass mit dem Nobelpreis für die innere Uhr die Aufmerksamkeit für das Thema insgesamt ansteigt. Gesellschaft und Entscheidungsträger seien aufgefordert etwas zu ändern. «Man sollte in der Medizin sowohl die Diagnostik als auch die Therapie auf die individuelle Innenzeit abstimmen und nicht auf die Uhr am Kirchturm», sagt Roenneberg. Anfänge sind gemacht, auch wenn sie noch bescheiden ausfallen. Von den im Jahr 2016 registrierten klinischen Studien beschäftigten sich weltweit 348 (das waren 0,16 % aller registrierten klinischen Studien), mit einer Therapie, die dem Biorhythmus der Patienten angepasst sein soll<sup>17</sup>.

#### Quellen:

- <sup>1</sup> <http://www.sciencemag.org/news/2017/10/timing-everything-us-trio-earns-nobel-work-body-s-biological-clock>
- <sup>2</sup> [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/)
- <sup>3</sup> <http://www.zeit.de/2017/41/innere-uhr-nobelpreis-medizin-faulheit-muedigkeit>
- <sup>4</sup> <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13984>
- <sup>5</sup> <https://www.nytimes.com/2017/10/02/health/nobel-prize-medicine.html>
- <sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305266>
- <sup>7</sup> <https://www.theguardian.com/science/2017/oct/02/>

nobel-prize-for-medicine-awarded-for-insights-into-internal-biological-clock

<sup>8</sup> <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8/3351.long>

<sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813313/>

<sup>10</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=aryl+hydrocarbon+ohdo+kusunose>

<sup>11</sup> <https://academic.oup.com/annonc/article/23/12/3110/175871>

<sup>12</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608008>

<sup>13</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=differential+bigger+tahara+lipid>

<sup>14</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=circadian+clock+toll-like+fikring>

<sup>15</sup> <http://ard.bmj.com/content/72/2/204.long>

<sup>16</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16301736>

<sup>17</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082589/>

Ideal wäre es, wenn wir komplizierte Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche verstehen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich.

Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

#### IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

Forschung für Leben

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autorin: Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion: Dr. Sabine Schrimpf, Geschäftsführerin