Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Biologische Uhren in der Koordination zentraler und peripherer physiologischer Prozesse // Biological clocks – coordinators of central and peripheral physiological processes

Oster H

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2017; 18 (2), 43-47

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Biologische Uhren in der Koordination zentraler und peripherer physiologischer Prozesse

H. Oster

Kurzfassung: Ein ubiquitäres Netzwerk zellulärer zirkadianer Uhren reguliert Physiologie und Verhalten im Tagesrhythmus. Ein zentraler Schrittmacher im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus synchronisiert die innere Rhythmik mit dem äußeren Licht-Dunkel-Zyklus. Über neuronale und humorale Signalwege synchronisiert er nachgeschaltete Uhren in Gehirn und Peripherie untereinander und sorgt so für die zeitliche Koordination unterschiedlicher physiologischer Prozesse. Moderne Lebensbedingungen können zu Störungen im Uhrensystem führen. Dies erhöht das Risiko für eine ganze Reihe metabolischer und neuropsychiatrischer Erkrankungen. Wichtige Faktoren in der Stabilisierung der endogenen Rhythmik sind die Hormone Melatonin und Kortisol. Sie dienen als interne Zeitgeber für die Koordination peripherer und zentraler Rhythmen. Chrono-Therapien wie die tageszeitlich optimierte Applikation von Wirkstoffen, aber auch die Stabilisierung der endogenen Rhythmik durch gezielten Zeitgebereinsatz als präventive oder kurative Maßnahme, können wichtige Hilfsmittel für die Unterstützung konventioneller Behandlungsformen bei insbesondere chronischen Erkrankungen sein.

Schlüsselwörter: zirkadiane Uhr, Chronotherapie, Uhrengene, Kortisol, Chronodisruption

Abstract: Biological clocks – coordinators of central and peripheral physiological processes. A ubiquitous network of cellular circadian clocks regulates physiology and behavior along the 24-hr day cycle. A central pacemaker located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus aligns endogenous rhythms with the external light-dark cycle. Via neuronal and humoral signals the SCN resets subordinate clocks in central and peripheral tissues and, in this way, coordinates different physiological processes throughout the body. Modern life styles frequently lead to disruptions of the endogenous clock system, increasing the risk for several metabolic and neuro-psychiatric disorders. The hormones melatonin and cortisol are important factors in the stabilization of the circadian clock system, serving as internal zeitgebers of peripheral and central rhythms. Chrono-therapies such as daytime-adjusted drug application or the stabilization of endogenous rhythms by timed zeitgeber application have preventive as well as curative potential and may become important tools as supplements for more conventional therapies, in particular for chronic diseases. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (2): 43–7.**

Keywords: circadian clock, chronotherapy, clock genes, cortisol, chronodisruption

Einleitung

Unser Planet rotiert mit einer Periode von 24 Stunden um die eigene Achse. Daraus resultiert die regelmäßige Abfolge von Tag und Nacht, Licht und Dunkel – und damit der Wechsel einer ganzen Reihe daran gekoppelter Umweltbedingungen, von Variationen in der Temperatur bis zur An- und Abwesenheit von Fressfeinden und Nahrung. Die Regelmäßigkeit dieser Abfolge hat im Laufe der Evolution die Entwicklung innerer, sog. zirkadianer (vom Lateinischen *circa diem* = um den Tag herum) Uhren gefördert. Sie erlauben es den Organismen, sich – unabhängig von der aktuellen Wetterlage – optimal auf vorhersehbare Ereignisse und Umweltveränderungen anzupassen. So können Pflanzen zum Beispiel den Sonnenaufgang antizipieren und ihren Photosynthese-Apparat entsprechend vorbereiten [1].

Schon sehr früh in der Evolution waren solche Uhren von Bedeutung. Sie sorgten dafür, dass die wichtige DNA-Replikationsphase der Zellteilung nicht am Tag – und damit unter Einfluss erbgutverändernder UV-Strahlung – stattfindet. Als Konsequenz finden wir biologische Uhren heute in allen Domänen des Lebens, von Cyanobakterien bis hin zum Menschen. Sie koordinieren Physiologie und Verhalten relativ zum Tag-Nacht-Rhythmus. Insbesondere in komplexen Organismen haben sie aber zusätzlich Funktionen übernommen und dienen z. B. der zeitlichen Koordination synergistischer und antagonistischer physiologischer Prozesse untereinander [2].

Eingelangt am 09.01.2017, angenommen am 08.03.2017

Aus der AG Chronophysiologie, Center of Brain Behavior & Metabolism, Universität zu Lübeck,

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Henrik Oster, AG Chronophysiologie, Center of Brain Behavior & Metabolism, Universität zu Lübeck, D-23564 Lübeck, Marie-Curie-Straße, E-mail: henrik.oster@uni-luebeck.de

Innere Uhren beim Menschen wurden erstmals in den 1960er-Jahren von Jürgen Aschoff und Kollegen mithilfe der berühmten Andechser Bunkerexperimente nachgewiesen [3]. Probanden, meist Studenten während der Klausurvorbereitung, verbrachten mehrere Wochen in von der Außenwelt aufwendig isolierten Laboren, den sog. Bunkern. Die Aufzeichnung ihrer Körperfunktionen wie Temperatur, Schlafrhythmus oder die Konzentration verschiedener Hormone im Blut zeigte, dass (a) zirkadiane Rhythmen auch unabhängig von äußeren Zeitsignalen erhalten bleiben und dass (b) die Periode dieser Rhythmik individuell verschieden ist. Im Schnitt lag die Freilaufperiode der Probanden dabei etwas über 24 h, bei einigen Teilnehmern wurden sogar Rhythmen von fast 30 h gemessen. Diese hatten zum Ende des Experiments dann einige Tage „verloren“ [4].

Das molekulare Uhrwerk

Prinzipiell werden zirkadiane Rhythmen auf zellulärer Ebene generiert. In Säugetieren und vielen mehrzelligen Organismen basiert das zelluläre Uhrwerk auf transkriptionell-translatorischen Rückkopplungsschleifen („transcriptional-translational feedback loops“, TTLs) [5]. Alternative, transkriptionsunabhängige Mechanismen wurden in Prokaryoten, z. B. in Cyanobakterien, beschrieben, was auf eine parallele Evolution hindeutet [6]. Im Kern der Säugetieruhr liegt die Interaktion zwischen den Transkriptionsfaktoren „Circadian Locomotor Output Cycles Kaput“ (CLOCK) und „Brain and Muscle ARNT-like 1“ (BMAL1) und den transkriptionellen Modulatoren „Period“ (PER1–3) und „Cryptochrome“ (CRY1/2) (Abb. 1) [7].

Am Tag binden CLOCK und BMAL1 sog. E-Box-Enhancer-Elemente in den Promoter-Regionen der Per- und Cry-Gene und aktivieren so deren Transkription. Im Laufe des Ta-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

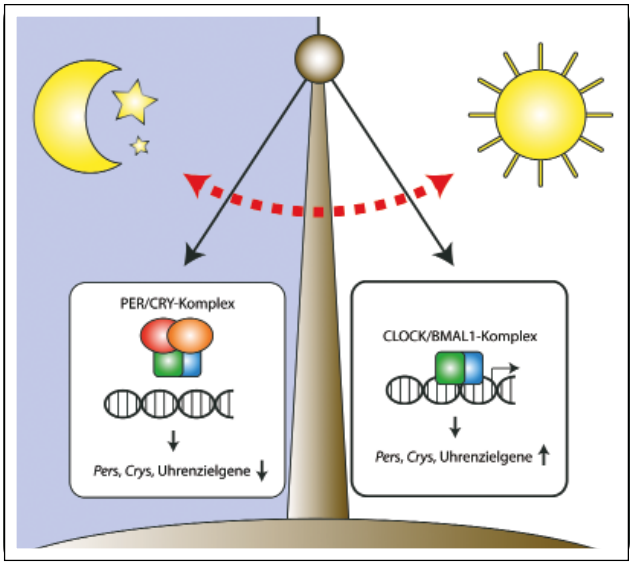

Abbildung 1: Das molekulare Uhrwerk der Zelle: Am Tag aktivieren die Transkriptionsfaktoren CLOCK und BMAL1 die Expression der Per- und Cry-Uhrengene und zahlreicher Zielgene über Bindung an sog. E-Box-Elemente in deren Promotorbereichen (rechts). Eine Akkumulation von PER-CRY-Proteinkomplexen im Zytoplasma und später im Zellkern induziert eine Dissoziation von CLOCK-BMAL1 von der DNA. Dies führt zu einer Inhibition der Per- und Cry-Transkription während der Nacht (links). Zu Beginn des nächsten Tages sind die PER-CRY-Komplexe degradiert und CLOCK-BMAL1 wird wieder aktiv.

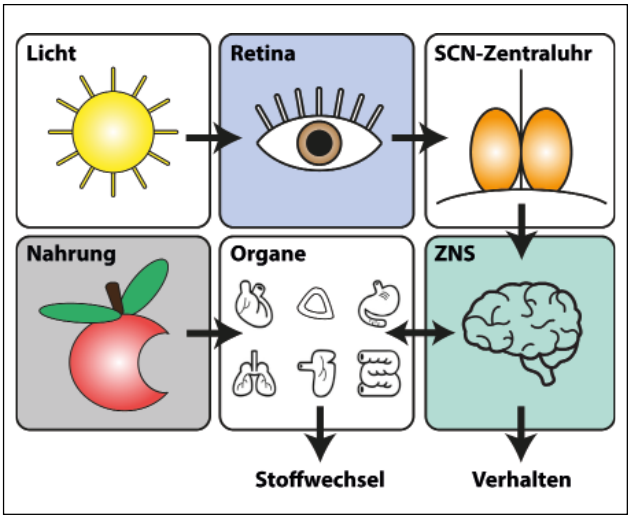

Abbildung 2: Synchronisation des zirkadianen Systems: Die wichtigsten Taktgeber für zirkadiane Uhren sind Licht und Nahrung. Blauwelliges Licht wirkt auf spezielle Melanopsin-Zellen in der Ganglienschicht der Netzhaut. Diese synchronisieren die Zentraluhr im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) mit dem externen Tag-Nacht-Zyklus. Die SCN-Uhr koordiniert über humorale und neuronale Signalwege Uhren in anderen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) und in peripheren Organen, welche wichtige Verhaltens- und Stoffwechselfunktionen im Tagesverlauf regulieren. Der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme ist ein wichtiger Synchronisator peripherer Uhren. Periphere und zentrale Rhythmen können über hormonelle Signale und Metabolite miteinander interagieren.

ges akkumulieren PER- und CRY-Proteine im Zytoplasma. Im Verlaufe der Nacht translozieren sie in den Zellkern, wo sie auf bis dato nicht sehr gut verstandene Art mit dem CLOCK/BMAL1-Komplex interagieren und diesen – und damit ihre eigene Biosynthese – inhibieren. Zum Ende der Nacht hin werden nukleäre PER-CRY-Komplexe immer weiter abgebaut, so dass zu Beginn des nächsten Tages CLOCK-BMAL1 wieder aktiv werden und der Zyklus von neuem beginnt.

Neben den Per- und Cry-Genen tragen viele andere Gene E-Box-Motive in ihren Promoter-Regionen [8]. Sie werden so ebenfalls im Tagesverlauf rhythmisch in ihrer Expression moduliert. Ungefähr 10 % aller aktiven Gene einer Zelle sind zirkadian reguliert. Die Natur dieser Uhrenzielgene unterscheidet sich dabei stark von Zelltyp zu Zelltyp. So entstehen gewebsspezifische transkriptionelle Programme, die die Uhrenfunktion in physiologisch relevante Signale übertragen [9].

Das zirkadiane System

Zirkadiane Rhythmen beim Menschen ergeben sich aus dem Zusammenspiel unzähliger zellulärer Oszillatoren in allen Zellen und Geweben des Körpers (Abb. 2) [10]. Zentraler Schrittmacher für dieses Uhrennetzwerk ist der Nucleus suprachiasmaticus im rostrobasalen Teil des Hypothalamus. Dieser paarige Kern besteht aus ca. 10.000 eng gepackten Neuronen und ist über monosynaptische Afferenzen aus dem retino-hypothalamischen Trakt direkt mit der Netzhaut des Auges verbunden [11]. Intrinsisch photosensitive retinale Ganglionzellen (pRGCs) integrieren Lichtimpulse über längere Zeit zu einer Repräsentation der äußeren Helligkeit. Sie exprimieren das Photopigment Melanopsin (OPN4), welches im blauen Wellenlängenbereich (λmax = 480 nm) am sensitivsten ist [12].

Eine Aktivierung der ipRGCs in der Nacht führt über die Ausschüttung von Glutamat und „Pituitary adenylate cyclase-activating peptide“ (PACAP) an präsynaptischen Termini im SCN zu einer Aktivierung der Per-Expression [13]. Dies wiederum verschiebt die Phasenlage des TTL der Zentraluhr und kann so die innere Rhythmik dem äußeren Licht-Dunkel-Zyklus anpassen. Zu Beginn der Nacht führt eine Lichtexposition zu einer Verlangsamung, am frühen Morgen zu einer Beschleunigung der SCN-Uhr [14]. Dieser Mechanismus sorgt für die Adaptation der inneren Rhythmik z. B. nach Interkontinentalflügen („Jetlag“), aber auch an im Jahresverlauf veränderliche Tageslängen.

Dem SCN nachgeschaltet sind unzählige Uhren im Gehirn und in den peripheren Organen [15]. Wie genau der SCN mit diesen peripheren Uhren kommuniziert, ist noch schlecht verstanden. Sowohl humorale als auch neuronale Faktoren spielen dabei eine Rolle, und es ist durchaus möglich, dass jeder Zelltyp über eine individuelle Kombination aus Signalen mit der Zentraluhr synchronisiert wird. Wichtige Faktoren in diesem System sind z. B. die Hormone Melatonin und Kortisol. Melatonin wird immer nachts von der Epiphyse sezerniert. Die Kontrolle der Melatonin-Rhythmik erfolgt dabei über eine multisynaptische Verschaltung direkt durch den SCN [16]. Auch die Lichtbedingungen spielen dabei eine Rolle. Sind wir nachts einer blaulichthaltigen Lichtquelle ausgesetzt, sorgt die Aktivierung des ipRGC-Systems für eine akute Suppression des Melatoninspiegels [17]. Melatonin ist ein wichtiger Faktor in der Schlafkonsolidierung, hat aber auch Einfluss auf metabolisch aktive Organe wie die Leber und das Fettgewebe. Weiterhin wird ihm eine starke anti-oxidative Wirkung zugeschrieben. Durch den Wegfall von Melatonin erhöhter oxidativer Stress könnte eine mögliche Erklärung für das erhöhte Brustkrebsrisiko bei Nachtschichtarbeiterinnen sein [18].

Zirkadiane Rhythmik der Stressachse

Kortisol wird zirkadian rhythmisch und pulsatil von der Nebennierenrinde sezerniert. Dieser Rhythmus hat sein Maximum am frühen Morgen [19]. Kortisol hat starke metabolische, immunologische und kognitive Wirkungen und ist ein wichtiger Faktor der akuten und chronischen Stressantwort. Chronisch erhöhte Kortisol-Spiegel sind ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung stressassoziierter psychiatrischer Erkrankungen [20]. Die Kortisol-Rhythmik ist ein gut untersuchtes Beispiel für die Zusammenarbeit von SCN und peripheren Uhren in der Regulation physiologischer Funktionen [21].

Eines der vom SCN rhythmisch sezernierten Neuropeptide ist Arginin-Vasopressin (AVP). AVP stimuliert im paraventrikulären Nukleus des Hypothalamus (PVH) die Produktion von Kortikoliberin („corticotropin-releasing hormone", CRH). CRH sorgt in der Adenohypophyse für die Ausschüttung von Kortikotropin („adrenocorticotropic hormone", ACTH) in die Zirkulation. ACTH wiederum aktiviert die Ausschüttung von Kortisol in der Nebenniere. Diese hormonelle Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse („hypothalamus-pituitary-adrenal" (HPA) axis) wird dabei nicht nur zirkadian, sondern ebenfalls akut unter Stresseinwirkung aktiviert [22].

Beide Systeme spielen dabei eng zusammen und beeinflussen sich gegenseitig. Die SCN-Uhr kontrolliert die Transkription von AVP im Tagesrhythmus. Uhren in den Kortex-Zellen der Nebenniere interpretieren das ACTH-Signal tageszeitabhängig [23]. Dies führt unter Basalbedingungen – d.h. wenn SCN- und Nebennierenuhr im gleichen Takt schlagen – zu einem robusten Kortisol-Rhythmus, sorgt aber auch für eine tageszeitlich differenzierte Stärke der Stressantwort. So konnte gezeigt werden, dass BMAL1-Knock-out-Mäuse mit genetisch deaktiviertem Uhrensystem stark unterdrückte Stressantworten zeigen – und dies sowohl bei akutem wie auch unter chronischem Stress [24, 25]. Beim Menschen könnte das bedeuten, dass Störungen der zirkadianen Rhythmik ebenfalls die Reaktion auf z. B. soziale Stressfaktoren beeinflussen und so das Risiko von psychiatrischen Folgeerkrankungen verändern.

Neben den oben angeführten Funktionen ist Kortisol auch ein wichtiger Taktgeber für zelluläre Uhren in anderen Organen. Sogar kultivierte Zellen können durch Gabe des Kortisol-Analogs Dexamethason in ihrer Rhythmik synchronisiert werden und eignen sich so als Modellsystem für die Erforschung zirkadianer Rhythmen in vitro [26, 27].

Chronodisruption und ihre Folgen

Wie oben erwähnt finden sich zelluläre Uhrenrhythmen in allen Organen und Geweben unseres Körpers. Entsprechend sind die meisten physiologischen Funktionen – vom Schlaf über das Immunsystem bis zur Zellteilung – direkt oder indirekt zirkadian reguliert. In unserer industrialisierten Gesellschaft sind diese Rhythmen zahlreichen Störungen von außen ausgesetzt. So arbeiten immer mehr Menschen in Schichtsystemen und sorgen so für eine künstliche Verschiebung der Schlaf-Wach-Rhythmik und der Lichtexposition. Andere Faktoren sind chronischer Stress und Veränderungen in der Rhythmik der Nahrungsaufnahme (siehe unten). Folge ist eine Kombination aus externer (Körper vs. Außenwelt) und interner (z. B. Leber vs. Gehirn) Desynchronisation mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen.

Tabelle 1: Auswirkungen zirkadianer Rhythmusstörungen

ZNS:
Schlafstörungen
Kognitive Einschränkungen
Manie
Verminderte Stresskompetenz
Peripherie:
Arthritis
Insulindefizienz
Verminderte Ca^{++}-Resorption im Knochen
Hypertension
Adipositas
Infertilität
Allgemein:
Beschleunigte Alterung
Erhöhtes Krebsrisiko

Epidemiologisch gut untersucht sind die Auswirkungen von Schichtarbeit auf eine ganze Reihe von chronischen Erkrankungen wie z. B. Typ-2-Diabetes oder Bluthochdruck (Tab. 1) [28]. Tierstudien zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen Chronodisruption und Infertilität, psychiatrischen Symptomen und beschleunigter Alterung [29]. Die Stabilisierung der endogenen Rhythmik unter Schichtbedingungen ist deshalb ein aktiv beforschtes Gebiet der Präventiv- und Arbeitsmedizin. So konnten insbesondere bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen Chrono-Stabilisatoren wie Lichtexposition und Melatonin bereits erfolgreich eingesetzt werden [30, 31].

Interaktion zwischen Uhr und Energiestoffwechsel

Besonders am Tiermodell ausgiebig erforscht ist das Zusammenspiel zwischen zirkadianem System und Energiestoffwechsel. Die zirkadiane Uhr teilt über die Regulation des Schlafs den Tag in aktive Zeiten der Nahrungsaufnahme und inaktive Fastenzeiten. Sie sorgt zudem über die Steuerung metabolisch aktiver Organe für eine effiziente Verarbeitung, Speicherung und Freisetzung von Energieäquivalenten [32]. Eine Ausschaltung des genetischen Uhrwerks führt bei Mäusen zu Adipositas und – unter Hochfettdiät-Bedingungen – zur Ausbildung des metabolischen Syndroms [33]. Umgekehrt führt bei Hochfettdiät die zeitliche Beschränkung des Futterzugangs auf die Aktivitätsphase (i.e. die Nacht bei Mäusen) zu einer Normalisierung des obesogenen Effekts. Erste Humanstudien deuten darauf hin, dass auch beim Menschen der Zeitpunkt der Aufnahme ähnlich wichtig ist wie Art und Energiemenge der Nahrung [34].

Dies liegt wahrscheinliche an der reziproken Abhängigkeit von zirkadianem System und Nahrungsaufnahme. So konnte gezeigt werden, dass Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme auf die Funktion zirkadianer Uhren in peripheren Organen und in appetitregulatorischen Zentren des Gehirns zurückwirken können. So sorgt fettreiche Nahrung für eine Desynchronisation peripherer und hypothalamischer Uhren und infolge

dessen zu einer Verflachung des täglichen Essensrhythmus mit vermehrter Nahrungsaufnahme während der Ruhephase [35]. Beschränkt man bei Mäusen den Zugang zur Nahrung auf den Tag, führt dies zudem zu einer Abkopplung peripherer Uhren (z. B. in der Leber) vom SCN, die primär durch den Licht-Dunkel-Zyklus synchronisiert wird (s.o.) [36]. Dies führt bei den Mäusen auf Dauer zu metabolischen Veränderungen [34]. Zukünftige Studien werden zeigen, inwiefern sich diese Daten auf den Menschen, z. B. bei Schichtarbeitern oder im muslimischen Fastenmonat, übertragen lassen.

Wichtige Faktoren in diesem Prozess sind metabolisch regulierte Peptidhormone wie das vom Pankreas ausgeschüttete Insulin und im Gastrointestinaltrakt produzierte Inkretine wie „Glucagon-like peptide 1“ (GLP-1) und Oxyntomodulin [37–39]. Diese sind in der Lage, nach Nahrungsaufnahme die Uhrengenexpression in Organen wie der Leber zu modulieren und dort uhrengesteuerte metabolische Rhythmen an zeitliche Veränderungen in der Nahrungsaufnahme anzupassen. Viele dieser Faktoren haben zudem zentrale Wirkungen und könnten auch dort Uhren und uhrenregulierte Verhaltensprozesse regulieren. Interessant sind diese Faktoren als mögliche Therapeutika bei Adipositas und anderen metabolischen Erkrankungen bei Schichtarbeitern.

Fazit

Das ubiquitäre Uhrennetzwerk ist ein wichtiger Koordinator physiologischer Körperfunktionen. Zivilisationsbedingte Störungen der zirkadianen Rhythmik nehmen stetig zu und erhöhen das Risiko für die Entwicklung zahlreicher, weit verbreiteter, chronischer, peripherer und zentralnervöser Erkrankungen. Neben dem besseren Verständnis der Interaktion der verschiedenen Uhren und Rhythmen des Körpers untereinander werden chrono-therapeutische Ansätze – die tageszeitlich optimierte Applikation von Wirkstoffen, aber auch die Stabilisierung endogener Rhythmik als präventive oder kurative Maßnahme – wichtige Ziele aktueller Forschung. Neue Studien deuten darauf hin, dass kaum ein biologischer Prozess von zirkadianer Regulation komplett ausgenommen ist.

Relevanz für die Praxis

Zelluläre zirkadiane Uhren finden sich in allen Geweben unseres Körpers. Wichtige Stabilisatoren der inneren Rhythmik sind zeitlich regulierte Lichtexposition und Nahrungsaufnahme, aber auch endogene Faktoren wie Melatonin und Cortisol. Chronodisruption begünstigt die Entwicklung von zahlreichen, darunter auch psychiatrischen Erkrankungen. Eine Stabilisierung der inneren Rhythmik (z. B. durch Licht- oder Melatonin-Therapie) kann als Präventiv-, aber auch als therapiebegleitende Maßnahme eingesetzt werden.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Roenneberg T, Merrow M. „What watch? ... such much!“ Complexity and evolution of circadian clocks. Cell Tissue Res 2002; 309: 3–9.

2. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. Nature 2002; 418: 935–41.

3. Aschoff J. Circadian Rhythms in Man. Science 1965; 148: 1427–32.

4. Aschoff J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. Hum Neurobiol 1985; 4: 41–52.

5. Oster H. The genetic basis of circadian behavior. Genes Brain Behav 2006; 5 (Suppl 2): 73–9.

6. Nakajima M, Imai K, Ito H, et al. Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. Science 2005; 308: 414–5.

7. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet 2008; 9: 764–75.

8. Hardin PE. Transcription regulation within the circadian clock: the E-box and beyond. J Biol Rhythms 2004; 19: 348–60.

9. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 16219–24.

10. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 593–628.

11. Hastings MH, Brancaccio M, Maywood ES. Circadian pacemaking in cells and circuits of the suprachiasmatic nucleus. J Neuroendocrinol 2014; 26: 2–10.

12. Lucas RJ, Peirson SN, Berson DM, et al. Measuring and using light in the melanopsin age. Trends Neurosci 2014; 37: 1–9.

13. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. Physiol Rev 2010; 90: 1063–102.

14. Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. Neurosci Lett 1991; 133: 36–40.

15. Husse J, Eichele G, Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. Bioessays 2015; 37: 1119–28.

16. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. Prog Brain Res 2006; 153: 341–60.

17. Bailes HJ, Lucas RJ. Melanopsin and inner retinal photoreception. Cell Mol Life Sci 2010; 67: 99–111.

18. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2016; 56: 361–83.

19. Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-h rhythm of circulating glucocorticoids. Endocr Rev 2016; er20151080 (e-pub ahead of print).

20. de Kloet ER, Derijk RH, Meijer OC. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? Nat Clin Pract Endocr & Metabol2007; 3: 168–79.

21. Tsang AH, Astiz M, Friedrichs M, et al. Endocrine regulation of circadian physiology. J Endocrinol 2016; 230: R1–R11.

22. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian Clocks, Stress, and Immunity. Front Endocrinol (Lausanne) 2016; 7: 37.

23. Oster H, Damerow S, Kiessling S, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. Cell Metab 2006; 4: 163–73.

24. Leliavski A, Dumbell R, Ott V, et al. Adrenal Clocks and the Role of Adrenal Hormones in the Regulation of Circadian Physiology. J Biol Rhythms 2015; 30: 20–34.

25. Leliavski A, Shostak A, Husse J, et al. Impaired glucocorticoid production and response to stress in Arntl-deficient male mice. Endocrinology 2014; 155: 133–42.

26. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. Science 2000; 289: 2344–7.

Prof. Dr. rer. nat. Henrik Oster

Studium der Biochemie in Hannover. 2003 Promotion am Institut für Biochemie der Universität Freiburg, Schweiz. 2003–2007 Postdoc-Aufenthalte am Max-Planck-Institut für Experimentelle Endokrinologie Hannover und am Wellcome Trust Centre for Human Genetics der Universität Oxford, UK. 2007–2012 Nachwuchsgruppenleiter im Emmy-Noether-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen. 2012 Habilitation im Fach Biochemie an der Universität Göttingen. Seit 2011 Lichtenberg-Professor für Chronophysiologie am Center of Brain, Behavior & Metabolism der Universität zu Lübeck.

Editorial Board-Mitgliedschaften: Journal of Circadian Rhythms, BioMed Research International, Journal of Exercise Rehabilitation, PLoS ONE, Nature Scientific Reports.

Fachgesellschafts-Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Deutsche Physiologische Gesellschaft, European Biological Rhythms Society, American Physiological Society, Society for the Research on Biological Rhythms.

27. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. Cell 1998; 93: 929–37.

28. Reid KJ, Abbott SM. Jet Lag and Shift Work Disorder. Sleep Med Clin 2015; 10: 523–35.

29. Opperhuizen AL, van Kerkhof LW, Proper KI, et al. Rodent models to study the metabolic effects of shiftwork in humans. Front Pharmacol 2015; 6: 50.

30. Hardeland R. Melatonin and synthetic melatoninergic agonists in psychiatric and age-associated disorders: successful and unsuccessful approaches. Curr Pharm Des 2016; 22: 1086–101.

31. Perera S, Eisen R, Bhatt M, et al. Light therapy for non-seasonal depression: systematic review and meta-analysis. BJ Psych Open 2016; 2: 116–26.

32. Bass J. Circadian topology of metabolism. Nature 2012; 491: 348–56.

33. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science 2005; 308: 1043–5.

34. Panda S. Circadian physiology of metabolism. Science 2016; 354: 1008–15.

35. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. Cell Metab 2007; 6: 414–21.

36. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes Dev 2000; 14: 2950–61.

37. Tahara Y, Otsuka M, Fuse Y, et al. Refeeding after fasting elicits insulin-dependent regulation of Per2 and Rev-erbalpha with shifts in the liver clock. J Biol Rhythms 2011; 26: 230–40.

38. Ando H, Ushijima K, Fujimura A. Indirect effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 on the peripheral circadian clocks in mice. PLoS One 2013; 8: e81119.

39. Landgraf D, Tsang AH, Leliavski A, et al. Oxyntomodulin regulates resetting of the liver circadian clock by food. eLife 2015; 4: e06253.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**