

Diplomarbeit

**Zirkadiane Störungen führen zum Verlust von
Homöostase und Krankheit**

eingereicht von

Hanna Rinner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. rer. nat Sanja Levak

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Graz, am 02.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.11.2021

Hanna Rinner eh.

Danksagungen

Großer Dank gebührt Frau Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat Sanja Levak für die Betreuung und Begutachtung meiner Diplomarbeit. Ich möchte mich herzlich bedanken für die hilfreichen Anregungen und konstruktive Kritik bei der Erstellung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Ute und Helmut, die mir mein Studium finanziell ermöglicht und mich immer unterstützt haben. Durch ihre Hilfe und Zuspruch in allen Lebenssituationen haben sie es ermöglicht mein Ziel konsequent zu verfolgen.

Zusätzlich möchte ich meinen Studienkollegen und Freunden danken, die während des ganzen Studiums eine große Unterstützung waren und die die Studienzeit zu einer tollen Erinnerung gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT	8
1. EINLEITUNG	9
1.1 ORGANISATION DES CIRCADIENEN RHYTHMUS	9
1.2 DIE MOLEKULARE EBENE DES ZIRKADIENEN RHYTHMUS	10
1.3 STÖRUNGEN DES ZIRKADIENEN RHYTHMUS	14
1.4 AUSGEWÄHLTE KRANKHEITSBILDER.....	16
1.4.1 ADIPOSITAS	16
KLASSIFIKATION ADIPOSITAS	16
EPIDEMIOLOGIE	17
URSACHEN.....	18
AUSGEWÄHLTE FOLGEERKRANKUNGEN	20
THERAPIE.....	25
1.4.2 DAS METABOLISCHE SYNDROM	28
EPIDEMIOLOGIE	28
PATHOGENESE.....	29
KENNZEICHEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS	31
PRÄVENTION UND THERAPIE	32
FOLGEERKRANKUNGEN	33
2. MATERIAL UND METHODEN	34
3. ERGEBNISSE	36
3.1 EINFLUSS DER ZEITGEBER AUF DEN ZIRKADIENEN RHYTHMUS.....	36
3.1.1 LICHT ALS ZEITGEBER	36
3.1.2 ESSEN ALS ZEITGEBER.....	38
3.1.3 WEITERE ZEITGEBER	43
3.2 EINFLUSS DES MODERNEN LEBENSSTILS	45
3.2.1 SCHICHTARBEIT	45

3.4.2 SOCIAL JETLAG	47
3.4.3 ZEITVERSCHIEBUNG DURCH REISEN	50
3.3 EPIGENETIK.....	51
3.4 EINFLUSS DER CHRONOTYPEN	52
3.5 EINFLUSS VON ENDOGENEN ZIRKADIANEN RHYTHMEN UND ANDEREN FAKTOREN	56
3.5.1 SCHLAF-WACH-RHYTHMUS	56
3.5.2 DER ZIRKADIANE RHYTHMUS DER POSTPRANDIALEN ANTWORT	63
3.5.3 WEITERE RHYTHMEN.....	65
<u>4. DISKUSSION</u>	<u>75</u>
<u>5. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>80</u>
<u>6. ANHANG</u>	<u>85</u>

Abkürzungen und deren Erklärungen

BMI	Body Mass Index
DLMO	Dim light melatonin onset
DM	Diabetes mellitus
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
KHK	Koronare Herzkrankheit
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
NES	Night-Eating-Syndrome

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Rückkopplungsschleife von Period modifiziert nach (5).....	11
Abbildung 2 molekulare Mechanismen des zirkadianen Rhythmus modifiziert nach (5)	11
Abbildung 3 Das Prinzip des molekularen Uhrwerks im SCN modifiziert nach (7)	13
Abbildung 4 Die molekularen Uhrmechanismen des zirkadianen Rhythmus modifiziert nach (3)	13
Abbildung 5 Insulinkonzentration und Rezeptordichte modifiziert nach (35)	30
Abbildung 6 NES Kalorienzufuhr modifiziert nach (43)	40
Abbildung 7 Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus durch Sport modifiziert nach (49)	44
Abbildung 8 Auswirkungen von zirkadianen Störungen auf metabolische, autonome und endokrine Funktionen modifiziert nach (50)	47
Abbildung 9 Umweltfaktoren und DNA-Methylierung modifiziert nach (57)	52
Abbildung 10 Verschiedene Chronotypen modifiziert nach (61)	53
Abbildung 11 Chancenverhältnis für DMT2, metabolisches Syndrom, Sarkopenie und viszerale Adipositas für Chronotypen modifiziert nach (60).....	55
Abbildung 12 Schlaf-Wach-Muster in unterschiedlichen Lebensjahren modifiziert nach (63)	58
Abbildung 13 Zwei-Prozess-Modell modifiziert nach (64).....	59
Abbildung 14 Unterschiede in der Gewichtszunahme bei Fütterung in der Dunkelheit oder bei Licht modifiziert nach (45).....	65
Abbildung 15 Der Rhythmus von Hormonen modifiziert nach (2)	66
Abbildung 16 Therapeutische Effekte von Melatonin und Metformin modifiziert nach (75)	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gewichtsklassifikation (14).....	17
Tabelle 2 Klassifikation des metabolischen Syndroms (14).....	31

Zusammenfassung

Hintergrund: Der zirkadiane Rhythmus ist der Taktgeber für den Menschen und wichtig für die Aufrechterhaltung der Homöostase. Endogene und exogene Faktoren können dazu führen, dass Regelkreise von menschlichen Stoffwechselprozessen gestört werden, und dies hat einen Einfluss auf Gesundheit und Krankheit. Eine Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus kann zu hormonellen Veränderungen führen und dies begünstigt metabolische Störungen. Die Folgen von Störungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels können Adipositas und das metabolische Syndrom sein.

Ziel: Das Ziel dieser vorliegenden Diplomarbeit besteht darin den Einfluss einer Störung des zirkadianen Rhythmus auf die Entstehung von Adipositas und auf das metabolische Syndrom zu erläutern. Faktoren, wie Schichtarbeit, Licht, Jetlag, Schlafmangel werden als Störfaktoren berücksichtigt. Zusammenhänge zwischen metabolischen Störungen und Störfaktoren des zirkadianen Rhythmus werden in dieser Arbeit behandelt.

Methoden: Die Basis dieser Diplomarbeit bildet die Literaturrecherche. Es wurden Studien, Fachbücher, Internetportale und wissenschaftliche Artikel verwendet. Für die Ermittlung von Studien und wissenschaftlichen Artikeln wurde die Datenbank PubMed und die Suchmaschine Google Scholar benutzt.

Ergebnisse: Letztendlich kann festgehalten werden, dass Schichtarbeit, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, künstliches Licht, Reisen und Nahrungszufuhr in der biologischen Nacht zu einer Störung des zirkadianen Rhythmus führen. Die Abweichungen der biologischen Uhr sind im Tiermodell verknüpft mit Veränderungen in Stoffwechselprozessen, die Adipositas und das metabolische Syndrom begünstigen. Aus diesen Ergebnissen ergeben sich neben der Ernährungsumstellung, körperlicher Bewegung, Medikamente und operative Eingriffe neue Möglichkeiten in der Prävention und Therapie von metabolischen Störungen.

Abstract

Background: The circadian rhythm is the biological clock for humans and important for maintaining homeostasis. Endogenous and exogenous factors can lead to a disruption of regulatory circuits of human metabolic processes, and this has an impact on health and disease. Desynchronization of the circadian rhythm can lead to hormonal changes and this favors metabolic disorders. The consequences of glucose metabolism and lipid metabolism disorders can be obesity and the metabolic syndrome.

Aim: The aim of this thesis is to explain the influence of circadian rhythm disturbances on the development of obesity and metabolic syndrome. Factors such as shift work, light, jet lag, sleep deprivation are considered as confounding factors. Relationships between metabolic disorders and confounding factors of circadian rhythm are addressed in this work.

Methods: The basis of this thesis is the literature review. Studies, reference books, internet portals, and scientific articles were used. The database PubMed and the Google Scholar search engine were used to identify studies and scientific articles.

Results: Ultimately, it can be stated that shift work, disturbances in the sleep-wake rhythm, artificial light, travel, and food intake during the biological night lead to a disruption of the circadian rhythm. The deviations of the biological clock are linked in animal models to changes in metabolic processes that promote obesity and metabolic syndrome. From these findings, new possibilities in the prevention and treatment of metabolic disorders emerge, in addition to dietary changes, physical exercise, medications, and surgical interventions.

1. Einleitung

Eine Vielzahl von physiologischen Prozessen und Verhalten des Menschen ist durch das zirkadiane System gesteuert. Der Mensch ist an dem Wechsel zwischen Phasen im Wachzustand und Schlafphasen angepasst. Dies ermöglicht es einen in etwa 24h langen Rhythmus zu generieren an denen sich der Mensch mit seinen Stoffwechselprozessen und seinem Verhalten an die Umwelt anpasst. „Zirkadian“ leitet sich von zwei lateinischen Wörtern ab. Nämlich vom lateinischen Wort „circa“, das ungefähr bedeutet und vom Wort „dies“ mit der deutschen Bedeutung Tag. Weitere Begriffe für den zirkadianen Rhythmus sind die biologische Uhr oder die zirkadiane Uhr. (1, 2)

1.1 Organisation des circadianen Rhythmus

Das zirkadiane System ist nach einer Hierarchie gegliedert, welche aus einer zentralen Uhr und peripheren Uhren besteht, die den zirkadianen Rhythmus generieren. Die Spitze wird vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus gebildet. Er stellt die zentrale Uhr dar und koordiniert die peripheren Uhren. Der SCN ist der Hauptzeitgeber für die peripheren Uhren und kommuniziert über neuronale und hormonelle Wege mit ihnen. (1, 3)

Der Licht-Dunkel-Rhythmus ist dafür verantwortlich, dass der SCN einen 24h Rhythmus synchronisieren kann und stellt das wichtigste Signal für den SCN dar. Es gibt aber auch andere Signale, die den SCN beeinflussen, wie soziale Aktivitäten, Arbeit, Schule, Sport und Mahlzeiten. Dies führt dazu, dass die innere Uhr des Menschen durch eine Kombination aus komplexen Signalen gesteuert wird. (4)

In Tierversuchen hat man erkannt, dass wenn der SCN entfernt wurde, dass es zu einem völligen Verlust des zirkadianen Rhythmus kam. Der SCN beeinflusst den zirkadianen Rhythmus über hormonelle und neuronale Wege, die einen Einfluss auf metabolische Prozesse, Physiologie und Verhalten haben. (3)

1.2 Die molekulare Ebene des zirkadianen Rhythmus

Die biologische Uhr trägt zu komplexen physiologischen Prozessen bei und sie reguliert viele Gene. Einen großen Grundstein für die Erforschung der molekularen Mechanismen, die den zirkadianen Rhythmus beeinflussen, haben die Versuche mit Fruchtfliegen von Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young geleistet. 2017 wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin den drei Forschern für ihre Entdeckungen des zirkadianen Rhythmus verliehen. Sie haben einen großen Beitrag dazu geleistet, dass die Chronobiologie in der Forschung mehr Aufmerksamkeit bekam. Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young haben neben anderen Forschern zuvor die Grundsteine der molekularen Mechanismen des zirkadianen Rhythmus gelegt. (5, 6)

Sie haben in den 1970er Jahren in Fruchtfliegen durch ein Gen erklären können, wie die zirkadiane Uhr der Fliegen funktioniert. Dieses Gen war vorher schon unter dem Namen Period bekannt. Seymour Benzer, ein Molekularbiologe und sein Schüler Ronald Konopka haben das Gen entdeckt und erkannt, dass eine Mutation in diesem Gen zu einer gestörten inneren Uhr bei Fliegen führte. In weiteren Untersuchungen entdeckten Jeffrey Hall und Michael Rosbash das Protein, PER, welches durch Period codiert wird. Sie erkannten im Weiteren eine Rückkopplungsschleife, denn sie stellten eine Hypothese auf, dass es durch das Protein PER zu einer Blockierung von Period kam. Ebenso bemerkten sie, dass es innerhalb eines Rhythmus von 24h zu Schwankungen des PER-Protein kommt. Die Rückkopplungsschleife ist in Abbildung 1 dargestellt und zeigt die Oszillation in einer Periode eines 24h Rhythmus. Die Akkumulation von PER im Zellkern blockiert die Aktivität von Period.

Heute ist bekannt, dass die peripheren Uhren und der SCN ähnliche molekulare Mechanismen besitzen, die den zirkadianen Rhythmus regulieren. Die Steuerung besteht aus Transkription-Translation Rückkopplungskreise, die einen Rhythmus von etwa 24h generieren. Für diese ist die Expression von Clock-Genen essenziell. Bei Clock-Genen handelt es sich um Gene deren Proteinprodukte für die Regulation des zirkadianen Rhythmus nötig sind.

Die zirkadiane Uhr ist bei Säugetieren durch zwei Rückkopplungskreise bedingt, die ineinandergreifen. Der erste Kreis wird durch BMAL1 und CLOCK, zwei Aktivatorproteine, in Kraft gesetzt. Sie bilden im Zytoplasma Heterodimere und wandern in den Zellkern. Hier binden sie an die E-Box Sequenzen. Durch die Bindung induzieren sie die Transkription von den Genen Per 1 und 2 und Cry 1 und 2. (1)

Im SCN findet sich ein komplexes Netz an Clock-Genen und Proteinen, die den zirkadianen Rhythmus beim Menschen steuern. Clock-Gene finden sich nicht nur im SCN, sondern in nahezu allen Zellen des Körpers, somit kommt es zu einem Zusammenspiel der zirkadianen Uhren im menschlichen Körper, die den Metabolismus und die Physiologie steuern.

BMAL1 und CLOCK stellen Aktivatorproteine dar, welche jeden Morgen die Period- und Cryptochrome-Gene aktivieren. Im Kern der Nervenzellen des SCN werden die mRNAs gebildet, welche dann im Zellplasma in CRY- und PER-Proteine übersetzt werden. Während des Nachmittags und des Abends wandern sie in den Zellkern zurück und unterdrücken BMAL1 und CLOCK. Dies hemmt die Produktion von CRY- und PER-mRNA. In der Nacht sinkt die Konzentration von CRY und PER in der Zelle ab und die Hemmung fällt aus. Dadurch können durch BMAL1 und CLOCK wieder CRY- und PER-Gene aktiviert werden. Es kommt zu einem Transkription-Translation-Rückkopplungskreis zwischen den Uhr-Genen und ihren Proteinen, der ein Wechselspiel von Aktivierung und Inhibition von Genen erzeugt. Dies steuert den zirkadianen Rhythmus. Die zirkadiane Uhr ist durch jene Mechanismen fest koordiniert und Experimente mit Mäusen zeigen, dass wenn es zu Mutationen in den Clock-Genen kommt, dass der zirkadiane Rhythmus auseinanderfällt. (7)

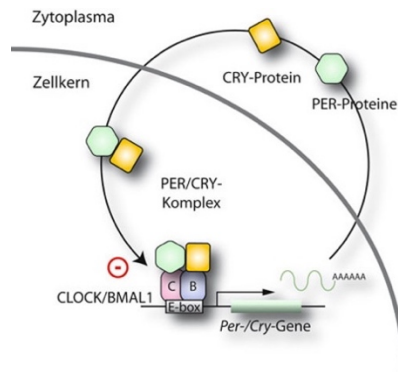


Abbildung 3 Das Prinzip des molekularen Uhrwerks im SCN modifiziert nach (7)

Der zweite Kreis in der Rückkopplungsschleife, der sich auf den zirkadianen Rhythmus auswirkt, reguliert die BMAL1 Expression. Im Kern binden die BMAL1/CLOCK Heterodimere an die E-Box-Sequenzen und es kommt zur Transkription von REV-ERB α , der ein nukleärer Rezeptor ist. REV-ERB α kann an die Promotorregion von BMAL1 binden und die Transkription seines eigenen Aktivators verhindern. ROR α ist ein weiterer nukleärer Rezeptor, jedoch aktiviert er die Transkription von BMAL1. (8)

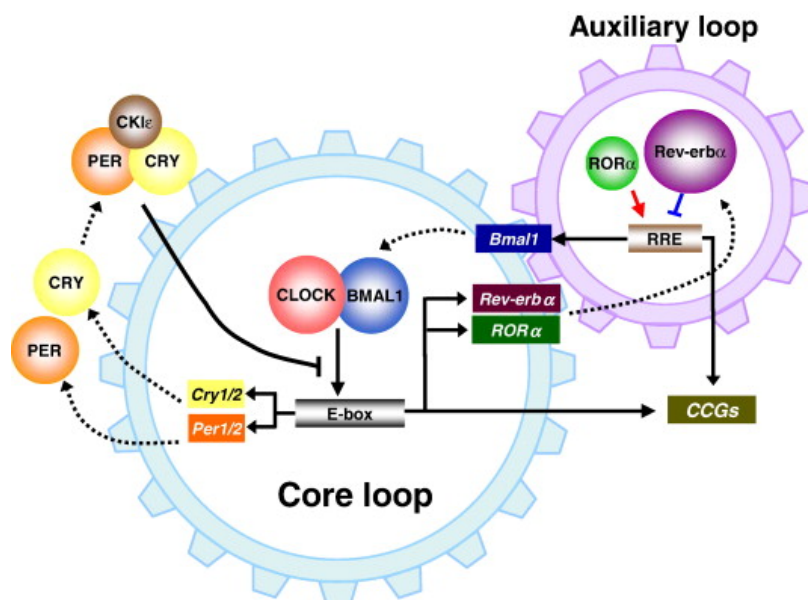


Abbildung 4 Die molekularen Uhrmechanismen des zirkadianen Rhythmus modifiziert nach (3)

Mutationen von Clock-Genen können den zirkadianen Rhythmus stören. In der Forschung wird über den Einfluss von Mutationen der Clock-Gene und dem metabolischen Syndrom

diskutiert. Zur Klärung des Zusammenhangs zwischen der Expression von Clock-Genen im Fettgewebe und metabolischen Störungen hat man in einer Studie 8 Männer mit krankhaftem Übergewicht untersucht. Man hat von ihnen Proben aus dem viszeralem und subkutanem Fettgewebe entnommen und die Expression von 3 Clock-Genen untersucht. Mit einem Real-Time Quantitative PCR hat man die Clock-Gene hBmal1, hPer2 und HCry1 analysiert. Es wurde festgestellt, dass zwischen der Expression von hPer2 im viszeralen Fettgewebe und dem Hüftumfang ein umgekehrtes Verhältnis besteht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass hBmal1, hPer2 und HCry1 negativ zum Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin korrelieren. (9, 10)

1.3 Störungen des zirkadianen Rhythmus

Für die Anpassung an die Umwelt und für die Erhaltung der Homöostase benötigt der Mensch einen intakten zirkadianen Rhythmus. Störungen der inneren Uhr können dazu führen, dass physiologische Prozesse des Körpers nicht mehr richtig an die Tageszeiten angepasst sind und dadurch können sich Krankheiten entwickeln. Vor allem das Licht, aber ebenso die körperlichen Aktivitäten, Sport, Temperatur und Essenszeiten beeinflussen die innere Uhr. Wenn diese Faktoren mit dem Wechsel des Licht-Dunkel-Rhythmus nicht mehr übereinstimmen und auf die Nacht verschoben werden, kann es zu Störungen des zirkadianen Rhythmus kommen.

Ein gestörter zirkadianer Rhythmus ist mit verschiedenen Krankheiten, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2), Adipositas, Hypertonie und kardiovaskuläre Krankheiten, assoziiert. (4, 11)

In den letzten 100 Jahren hat sich der Lebensstil der Menschen durch technische Fortschritte sehr verändert. Die Technik hat es ermöglicht verschiedene berufliche Tätigkeiten abseits des Hell-Dunkel-Rhythmus durchzuführen. Soziale Aktivitäten und die Arbeit sind nicht mehr an den Tag gebunden und die Zahl der Nachtarbeiter und Nachtarbeiterinnen ist in den letzten Jahren gestiegen. Dies hat dazu geführt, dass immer mehr Aktivitäten in die normale Schlafenszeit verschoben wurden. Grundsätzlich führen das Licht, die körperliche Aktivität und das Essen während der Ruhephase zu Störungen des zirkadianen Rhythmus. Störungen des zirkadianen Rhythmus sind assoziiert mit den Krankheiten des gastrointestinalen Systems, metabolischen Veränderungen, einem

gestörten kardiovaskulären System, wie mit den Abweichungen des Menstruationszyklus und mit einem erhöhten Risiko für Krebs. Der SCN wird in seiner Aufgabe als Taktgeber der inneren Uhr durch Schichtarbeit und chronischen Jetlag gestört und verschiedene Erkrankungen werden dadurch begünstigt. Aus diesem Grund ist es wichtig den Einfluss von Störfaktoren des zirkadianen Rhythmus zu beachten. (4)

Eine Störung des zirkadianen Rhythmus durch Schlaf wird in immer mehr Studien als Risikofaktor für Adipositas und seine Komorbiditäten gesehen. Schlaf hat eine wichtige Aufgabe für neuroendokrine Funktionen und in der Regulation des Glukosestoffwechsels. Es gibt Hinweise dafür, dass Schlafmangel zu metabolischen und endokrinen Veränderungen führt, was sich auf die Glukosetoleranz und die Regulierung des Appetits auswirkt. (12)

1.4 Ausgewählte Krankheitsbilder

1.4.1 Adipositas

In den letzten 25 Jahren wurde Adipositas zur größten Epidemie der Industriestaaten, die häufig von anderen Erkrankungen, wie DMT2, Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK) begleitet wird. Man führt die Zunahme von Adipositas in der Bevölkerung vor allem auf die Veränderung am Arbeitsplatz, das Transitwesen und auf andere Freizeitaktivitäten zurück, die auf einen veränderten Lebensstil beruhen. Bei Frauen spricht man von Adipositas, wenn der Körperfettanteil über 30% und bei Männern über 20% liegt. Zur Abschätzung der Fettmasse verwendet man den Body-Mass-Index (BMI). (13, 14)

Grundsätzlich ist es jedoch schwer ein Gewicht festzulegen, bei dem es zu einer erheblichen Gesundheitsschädigung kommt, denn viele ältere Menschen sind trotz mäßigen Übergewichts aktiv und weniger krank als schlanke Personen, die mit ihrem BMI in den Normwerten liegen. Hingegen weisen jüngere Menschen mit einem moderaten Übergewicht, die im Weiteren noch über eine ungünstige Fettverteilung verfügen, schwere Komplikationen auf, die vor allem das Herz-Kreislauf-System beeinflussen. Ebenso kann ein mäßiges Übergewicht bei zusätzlichen Risikofaktoren, wie Rauchen, DMT2 und Hypertonie schwere Folgen haben. (14)

Klassifikation Adipositas

Für die Klassifikation von Übergewicht wird der BMI berechnet.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße } m^2)$$

Einteilung:

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m^2)
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0-29,9
Adipositas Grad 1	30,0-34,9
Adipositas Grad 2	35,0-39,9
Adipositas Grad 3	40 oder mehr

Tabelle 1 Gewichtsklassifikation (14)

Der BMI kann durch eine hohe oder geringe Muskelmasse verfälscht werden. Es ist daher sinnvoll den Körperfettgehalt zu ermitteln, um zwischen den verschiedenen Körpergeweben, wie Körperfettmasse, Muskulatur und Knochen zu unterscheiden. BMI und die Fettmasse alleine reichen nicht für die Beurteilung des Risikos für die Mortalität unter Adipositas. Man geht davon aus, dass ebenso die Fettverteilung eine Rolle spielt. Findet man vor allem am Bauch gespeichertes Fett, spricht man von der androgenen Fettverteilung bzw. der Apfelform und Stammfettsucht. Im Gegensatz dazu spricht man von der gynäkoiden Fettverteilung bei vermehrtem Fett, um die Hüften und der Glutealregion. Man bezeichnet die Fettverteilung auch als Birnenform. Die androide Fettverteilung ist häufiger mit dem metabolischen Syndrom assoziiert als die gynäkoide Verteilung. (14)

Epidemiologie

Die Prävalenz von Adipositas steigt immer mehr an und in der Zeitspanne von 1987 bis 2005 hat sich die Anzahl an Patienten und Patientinnen mit einem BMI $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ in den USA verfünffacht. Der Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem BMI $> 50 \text{ kg}/\text{m}^2$ hat sich, um das 7-fache gesteigert und der Anteil von Patienten und Patientinnen mit einem BMI über $60 \text{ kg}/\text{m}^2$ hat sich um das 10-fache gesteigert. (15)

Adipositas ist nicht nur ein Problem in den Vereinigten Staaten, sondern es betrifft die ganze Welt. Im Jahr 2016 waren über 1,9 Billionen Erwachsene übergewichtig und 650 Millionen von ihnen waren krankhaft fettleibig. Die Prävalenz der Adipositas hat sich von

1975 bis 2016 fast verdreifacht. Ebenso ist die Prävalenz von Adipositas bei Kindern in diesem Zeitraum deutlich gestiegen und der Anteil der übergewichtigen Kinder im Alter von 5-19 Jahre ist von 4% auf 18% gestiegen. Der Anstieg zwischen Mädchen und Jungen verhielt sich ähnlich und 2016 wiesen 18% der Mädchen und 19% der Jungen Übergewicht auf.

Übergewicht wird vor allem als ein Problem von wohlhabenden Ländern angesehen, jedoch steigt die Zahl der Menschen mit Übergewicht auch in armen und mittel-armen Ländern an. In Afrika ist die Zahl der übergewichtigen Kinder unter 5 seit dem Jahr 2000 um 24% gestiegen. (16)

Adipositas wächst zu einem der größten Probleme im Gesundheitswesen an und laut WHO kann sie bald die Problematik der Mangelernährung in der Welt überholen. Wenn der Trend sich fortsetzt und die Adipositas weiter an Prävalenz gewinnt, könnten 2030 60% der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein. (17)

Ursachen

Die Entwicklung von Adipositas hängt stark von der täglichen Kalorienzufuhr und körperlichen Aktivität ab. Eine hohe Kalorienzufuhr und/oder wenig körperliche Bewegung können zur Entstehung von Adipositas führen. (14)

Ernährung und Bewegung

Eine dauerhafte positive Energiebilanz resultiert in Adipositas und dies wird durch eine Überernährung und durch mangelnde körperliche Bewegung ausgelöst. (18)

Neben Sport spielt auch die Bewegung im Alltag eine Rolle. Ein Faktor, der sich auf das Körpergewicht auswirkt, ist die Non-Exercise Activity Thermogenesis (NEAT). Hierbei handelt es sich nicht um eine aktive sportliche Betätigung, sondern um unwillkürliche Alltagsbewegungen, die sich auf die Energiebilanz auswirken. Man versteht darunter zum Beispiel ein unwillkürliches Zappeln oder die Energie, die aufgebracht werden muss, um

eine Körperhaltung zu wahren. Studien zeigen, dass eine Erhöhung der NEAT den Energieumsatz steigern kann. (19)

Endogene Faktoren

Neben einem Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch haben ebenso endogene Faktoren ihren Stellenwert in der Pathogenese von Adipositas. Mehrere Regelkreise sind für die Steuerung des Körpergewichts wichtig, damit es zu einem Gleichgewicht zwischen Energiezufuhr und -verbrauch kommt. Der Hypothalamus stellt das zentrale Regelzentrum dar. An der Regulation des Appetits sind viele Organe und ihre Signalstoffe beteiligt, wie zum Beispiel die Hormone Leptin und Insulin. Leptin wird von den Fettzellen produziert und meldet über afferente Bahnen an den Hypothalamus die Informationen zur Fettmasse. Der Hypothalamus signalisiert über efferente Bahnen bei einer hohen Leptinkonzentration im Plasma an den Körper, dass die Nahrungsaufnahme vermindert werden soll und dass der Energieverbrauch gesteigert wird. Der Gegenspieler von Leptin ist Ghrelin, welches ein Hungerhormon ist. Leptin und Insulin können das Hungergefühl unterbinden, indem sie Neurone im Nucleus arcuatus, die das Agouti-related Peptid und das Neuropeptid Y produzieren, hemmen und so den Hunger unterbinden. (20, 21)

Bei 5% der Menschen, die einen adipösen Grad 3 aufweisen, findet sich eine monogene Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor-Gen (MC4R). Ebenso erhöhen die Mutationen im FTO-Gen das Risiko für Adipositas. Das MC4R ist für die Adipo-neuronale Rückkopplung verantwortlich. Eine gefüllte Fettzelle schüttet Leptin aus. Leptin zirkuliert ins Gehirn und bindet an die Rezeptoren. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von Neurotransmitter, die den Appetit unterdrücken. Bei adipösen Patienten und Patientinnen werden erhöhte Leptinspiegel bemerkt, die bei einer verminderten Leptin-Empfindlichkeit im Gehirn bestehen und somit kann das Hungergefühl nicht suffizient unterdrückt werden. (13, 14)

Weitere Faktoren

Weitere Ursachen für Adipositas sind psychische Faktoren, wie Stress, Einsamkeit und Frustration bei denen das Essen vor allem als Belohnung und Trost empfunden wird.

Neben den bereits genannten Ursachen, die zur primären Adipositas führen, gibt es Faktoren, die zur sekundären Adipositas führen. Dazu gehören der Morbus Cushing, die Hypothyreose, das Insulinom, der Testosteronmangel bei Männern und eine zentral bedingte Adipositas, die beispielsweise durch einen Hirntumor ausgelöst werden kann. (13)

Ausgewählte Folgeerkrankungen

Adipositas an sich ist noch keine Erkrankung. Jedoch stellt es einerseits eine mechanische Überbeanspruchung für den Körper dar und kann zu pathologischen Stoffwechselstörungen führen. Mit Adipositas sind verschiedene Krankheiten assoziiert, wie Hypertonie, DMT2, Fettstoffwechselstörungen, koronare Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz in der Folge der chronischen Hypertonie, thromboembolische Komplikationen, Cholezystolithiasis, Leberzellverfettung, Schlafapnoesyndrom und weitere Krankheiten. (14)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Auf der Welt gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten nicht ansteckenden Erkrankungen und es sterben jährlich um die 17,3 Millionen Menschen an ihren Auswirkungen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Schätzungen zu Folge soll es bis 2030 zu einem Anstieg auf 23,6 Millionen kommen. Die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen führt zur verstärkten Inanspruchnahme von gesundheitlichen Leistungen und dies ist mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem vergesellschaftet. Folgeerkrankungen, die durch die Adipositas und körperliche Inaktivität entstehen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen und DMT2 gehören neben malignen Erkrankungen und Krankheitsbilder des respiratorischen Systems zu den bedeuteten Public-Health-Themen im 21. Jahrhundert. (22)

Laut WHO versteht man unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen folgende Krankheitsbilder:

- Koronare Herzkrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Herzerkrankungen durch rheumatische Krankheitsbilder
- Angeborene Herzerkrankungen
- Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie

Die Ursache für die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems ist vor allem die Artherosklerose. Artherosklerose ist ein langsamer Prozess, der durch die Abnahme der Elastizität der Arterienwände und der Verengung des Gefäßlumens gekennzeichnet ist. Zu den kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose zählen eine LDL-Cholesterin-Erhöhung, eine HDL-Cholesterin-Erniedrigung, arterielle Hypertonie, DMT2, Nikotinabusus, KHK bzw. Myokardinfarkte bei erstgradigen Verwandten, erhöhtes Lebensalter und männliches Geschlecht. (13, 22)

Im Rahmen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann es zu einem Myokardinfarkt oder Insult kommen. Beide Ereignisse können die Lebensqualität deutlich reduzieren. Durch Befragungen der österreichischen Bevölkerung hat man ermittelt, dass Personen mit Herz-Kreislaufferkrankungen gegenüber Personen ohne diese Erkrankungen deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Vor allem körperliche Faktoren, psychische und soziale Faktoren reduzieren die Lebensqualität nach einem Herzinfarkt oder Insult.

Im Jahr 2011 sind 43% der Todesfälle in Österreich auf Herz-Kreislaufferkrankungen zurückzuführen. Aus diesem Grund ist die Prävention ein wichtiges Thema. Die Prävention gliedert sich auf in eine Primärprävention mit der die Risikofaktoren abgeschaltet bzw. reduziert werden und einer Sekundärprävention, die auf eine frühzeitige Diagnose und eine Vermeidung der Progression der Erkrankung abzielt. (22)

Diabetes mellitus Typ 2

DMT2 steht eng in Verbindung mit Adipositas, denn die meisten Typ 2 Diabetiker sind übergewichtig oder adipös. Übergewicht wird als wichtiger Risikofaktor in der Entwicklung der Insulinresistenz angesehen. Die Insulinresistenz steht zu Beginn der Erkrankung und wird anfangs durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert. Neben Adipositas bestehen weitere Risikofaktoren, die zur Pathogenese von DMT2 beitragen.

Dazu zählen die Hypertonie, die Fettstoffwechselstörungen, ethnische Gruppen, eine vorzeitige Pubertät und das Polyzystische Ovarialsyndrom. Ein weiterer sehr wichtiger Faktor ist die Familiengeschichte und somit, ob es erstgradige Verwandte in der Familie gibt, die an DMT2 erkrankt sind. (17, 23)

Durch die enge Verknüpfung von Adipositas und DMT2 spielt die Gewichtsabnahme in der Prävention und Therapie von DMT2 eine große Rolle. Studien zeigen, dass bei einer gestörten Glukosetoleranz durch eine Veränderung des Lebensstils, die eine Gewichtsabnahme beinhaltet, die Inzidenz von DMT2 um 58% reduziert wird. Bei einer Therapie, die keine Veränderung der Verhaltensweise beinhaltet und die nur auf Metformin basiert, kann die Inzidenz lediglich um 31% reduziert werden. (17)

Arterielle Hypertonie

Es gibt mehrere Parallelen zwischen Adipositas und Hypertonie, sowie den Endorganschäden von Hypertonie. Übergewicht ist häufig mit Faktoren vergesellschaftet, die in die Ätiologie von Bluthochdruck fallen. Dazu gehören ein hoher Salzkonsum und körperliche Inaktivität. Im Weiteren kann die Beurteilung des Blutdrucks bei stark Übergewichtigen erschwert sein, da häufig keine Blutdruckmanschette in Übergröße zu Hand ist und mit einer Standardmanschette kann der Blutdruck nicht exakt ermittelt werden.

Verschiedene Mechanismen in der Pathophysiologie interferieren bei Hypertonie und Adipositas. Bei stark Übergewichtigen wird die Zellalterung beschleunigt. Dieser Mechanismus ist auf Entzündung, oxidativen Stress und Insulinresistenz zurückzuführen. Adipöse Patienten und Patientinnen weisen eine erhöhte Sympathikusaktivität und eine Steigerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auf. Daraus resultiert eine gestörte Vasodilatation, eine erhöhte renale Natrium Resorption, eine verringerte Natriuresis und eine erhöhte Volumensbelastung, die zur Steigerung des Blutdrucks führt. (24)

Im Weiteren gestaltet sich die Therapie von Hypertonie bei adipösen Patienten und Patientinnen schwierig und es werden in der Therapie mehr Resistenzen und Endorganschäden beobachtet. In der Therapie von Hypertonie in Kombination mit

Adipositas ist meist eine Kombination aus mehreren Antihypertensiva nötig, die durch den additiven und synergistischen Effekt einen adäquaten Therapieerfolg erzielen. Die Resistenzen in der Therapie von Hypertonie bei adipösen Patienten und Patientinnen beruht auf einen multifaktoriellen Prozess, der durch eine Dysfunktion von Neurotransmitter, einer erhöhten Aldosteron-Sekretion und durch den systemischen Effekt von Adipokine, wie Leptin und Adiponektin bestimmt wird. (24, 25)

Psychische Erkrankungen

Adipositas und Depressionen gehören zu den großen Gesundheitsproblemen der Welt. Vor allem Jugendliche befinden sich in einer sehr vulnerablen Phase Depressionen und Adipositas zu entwickeln und die Wahrscheinlichkeit steigt für ein gemeinsames Auftreten. Jugendliche, die sich in einer depressiven Episode befinden, verändern ihr Essverhalten und ihren Appetit. Dies wirkt sich auf das Gewicht aus und sie nehmen an Gewicht zu oder ab. Ebenso neigen junge Erwachsene mit Depressionen zu einem inaktiven Lebensstil, zu Schlafstörungen und zu einer kohlenhydratreichen Ernährung. Wiederum neigen die Jugendliche mit Übergewicht zu einem schlechten Körperbild und einem niedrigen Selbstbewusstsein. Jene Faktoren begünstigen die Entwicklung von Depressionen.

In einer Metaanalyse hat man sich mit dem Zusammenhang zwischen Adipositas und Depressionen befasst. Sieben Studien haben sich mit der Entwicklung von Adipositas bei depressiven Jugendlichen beschäftigt. Die anderen Studien haben das Augenmerk auf das Auftreten von Depressionen bei adipösen Jugendlichen gelegt. Die Metaanalyse ergab, dass depressive junge Erwachsene ein 70% höheres Risiko haben adipös zu werden und adipöse Jugendliche haben ein um 40% erhöhtes Risiko Depressionen zu entwickeln. In der Analyse der Studien wurde auch erkannt, dass die Assoziation zwischen Adipositas und Depressionen beide Geschlechter betrifft, wobei die Assoziation bei den Frauen ausgeprägter ist. Im Weiteren begünstigen biologische Faktoren, wie die Entzündung, eine Störung der glykämischen Kontrolle und eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und neuroendokrine Mechanismen das gemeinsame Auftreten von Depressionen und Adipositas. (26)

Ebenso wird bei Erwachsenen eine Assoziation zwischen Depressionen und Adipositas gestellt. Frauen, die einen BMI über 30 aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko Depressionen zu entwickeln. Das Odds Ratio für Frauen mit einem BMI über 30 beträgt für schwere depressive Episoden 5,25 unabhängig von anderen Faktoren, wie Bildung, frühere depressive Episoden, niedrigen sozialen Status und Finanzen. In einer Metaanalyse wurde erkannt, dass Übergewicht mit Depressionen vergesellschaftet ist, wenn die Personen älter als 20 Jahre alt sind. Bei jüngeren wurde dies in jener Metaanalyse nicht beobachtet. (27)

Orthopädische Folgeerkrankungen

Adipositas wird häufig mit den Schäden an Gelenken assoziiert, denn durch ein erhöhtes Körpergewicht wird der Bewegungsapparat verstärkt belastet. Durch den verstärkten Druck, der auf den Gelenken lastet, kann die Knorpelschicht zerstört werden und dies geht mit der Arthrose einher. (28)

Die Prävalenz für Arthrose steigt. Dies führt man auf die steigende Lebenserwartung und auf die Zunahme von Adipositas in der Gesellschaft zurück, denn starkes Übergewicht wird als ein Risikofaktor für die Entwicklung und Progression von Arthrose gesehen. Die Mechanismen, wie und in welchem Ausmaß die Adipositas sich auf die Entstehung und Progression von Arthrose auswirkt, ist ein Feld, welches noch nicht völlig in der Pathophysiologie verstanden wird. Adipositas prädisponiert für die Entwicklung der Arthrose und dahinter steckt ein komplexer Prozess. Ursprünglich wurden vor allem biochemische Mechanismen in der Pathophysiologie vermutet, jedoch steckt dahinter ein multifaktorieller Prozess. Bei stark Übergewichtigen kommt es zum Verlust von Muskelmasse und Kraft im Laufe der Zeit. Im Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass durch den mechanischen Stress bei adipösen Menschen Entzündungsmediatoren freigesetzt werden, die essenziell für arthrotische Veränderungen und Progression von Arthrose sind.

Grundsätzlich gilt es bei adipösen Menschen das erhöhte Risiko für Arthrose zu beachten und ein Monitoring bezüglich arthrotischer Veränderungen laufend durchzuführen, um Arthrose möglichst früh zu erkennen und adäquat zu therapieren. Arthrose führt nicht nur zu einer verminderten Lebensqualität, sondern stellt ebenso eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar. Über zehn Billionen Dollar fallen durch Arthrose auf das Gesundheitssystem in den Vereinigten Staaten im Jahr an. Deswegen ist eine frühe und

adäquate Therapie von Adipositas essenziell, um hohe Kosten zu umgehen und arthrotische Veränderungen zu vermeiden. (29)

Therapie

Die Therapie von Adipositas zielt auf eine Reduktion des Körpergewichts ab, die auf verschiedene Weisen erreicht werden kann. Zu den Strategien zählen eine Veränderung des Lebensstils durch Ernährungsumstellung und körperlichen Aktivität, pharmazeutische Interventionen und operative Eingriffe. Frauen und Männer zeigen Unterschiede an der Herangehensweise, wenn es um den Gewichtsverlust geht. Männer tendieren eher dazu durch Sport das Gewicht zu verlieren und Frauen hingegen treten eher Programmen bei, die Gewichtsverlust versprechen oder versuchen durch spezielle Diäten oder Pillen, die zur Reduktion des Körpergewichts führen sollen, an Gewicht zu verlieren. (17)

Basistherapie

Das Fundament der Therapie bei Adipositas wird durch eine Basistherapie gebildet, die sich aus drei Säulen zusammensetzt. Dazu zählen Ernährungsumstellung mit Kaloriendefizit, die Bewegungstherapie und die Verhaltenstherapie. Das Ziel ist es langfristig die Ernährung umzustellen und keine „Crash-Diäten“ durchzuführen, die nur für eine kurze Zeit eine Gewichtsreduktion erzeugen. Diäten bei denen weniger als 800 Kalorien pro Tag verzerrt werden, können zu erheblichen gesundheitlichen Schäden führen. Es kann dadurch zu Elektrolytstörungen kommen, die zu ventrikulären Tachykardien und zum Tod führen können. Zusätzlich zu der Ernährungsumstellung sollte die körperliche Aktivität gesteigert werden, denn der Sport spielt eine entscheidende Rolle, wenn es um den Gewichtsverlust geht. Vor allem ein Training im aeroben Bereich reduziert die Fettmasse und wirkt sich positiv auf die Insulinsensitivität aus und verbessert die Glukosetoleranz. Grundsätzlich werden 150 Minuten moderate Aktivitäten im aeroben Bereich und drei Krafttrainingseinheiten in der Woche empfohlen. (13, 17)

Die Ernährungstherapie endet nicht mit dem Erreichen des Zielgewichts, denn das Gewicht muss gehalten werden, deshalb ist es wichtig eine Erhaltungstherapie anzuschließen. Wenn das Normalgewicht erreicht ist, sollte auf eine isokalorische Ernährung umgestellt werden, die ballaststoffreich, fettarm und salzbegrenzt ist. (13)

Medikamente bei Adipositas

Neben der Basistherapie gibt es die Möglichkeit die Gewichtsreduktion mit Medikamenten und mit chirurgischen Maßnahmen zu unterstützen. Die medikamentöse Therapie bei Adipositas hilft nur beschränkt. Appetitzügler erzeugen keine langfristige Gewichtsreduktion, sondern sind mit vielen Nebenwirkungen behaftet. Unter der Therapie mit Antiadiposita kann es zum Beispiel zu Herzklappenschäden und zur pulmonalen Hypertonie kommen. (13)

Es gibt für Adipositas keine wirksame Pharmakotherapie. Sie können zwar den Gewichtsverlust unterstützen, jedoch gibt es keine Belege für einen klinischen Nutzen. Ein Medikament, das bei Adipositas eingesetzt wird, ist Orlistat. Orlistat führt dazu, dass 30% der Nahrungstriglyceride nicht resorbiert werden und reduziert somit die Energieaufnahme, jedoch hat es keinen Einfluss auf den Appetit. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen des Orlistat zählen die Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, die sich in Form von Fettstühlen, Blähungen mit Stuhlabgang und krampfartigen Bauchschmerzen äußern. Zusätzlich kann es zu Infektionen im Urogenitaltrakt oder in den Atemwegen kommen. Ein weiteres Medikament, welches bei Adipositas eingesetzt wird, ist Amfepramon. Das Medikament ist ZNS-gängig und führt zu Freisetzung von Serotonin und mindert den Appetit. Es kommt unter der Therapie von Amfepramon schnell zu einer Toleranzentwicklung. Im Weiteren kann es unter der Einnahme zur pulmonal-arteriellen Hypertonie kommen und aus diesem Grund ist die Anwendung nicht zum Empfehlen. (30)

Adipositas-Chirurgie

Für Personen, die trotz konservativer Therapie keine Erfolge erzielen, gibt es bei Adipositas mit einem schweren Grad 2 und 3 die Option sich einer Operation zu unterziehen. Für die Patienten und Patientinnen gibt es zum Beispiel die Möglichkeit eines Magenbands, eines Magen-Bypass und eines Duodenal-Switch. Die Adipositaschirurgie soll Patienten und Patientinnen mit starkem Übergewicht unterstützen, das Körpergewicht zu reduzieren und langfristig eine Stabilisierung des Gewichts zu erreichen und dadurch

sollen Folgeerkrankungen minimiert werden bzw. die Prognose von Komorbiditäten soll verbessert werden. (15, 31)

Eine Indikation für chirurgische Maßnahmen bei Adipositas sind ein BMI ≥ 40 oder ein BMI ≥ 35 und zusätzliche Faktoren. Zu den zusätzlichen Faktoren, die die Indikation für die Adipositaschirurgie begünstigen, zählt der DMT2 oder andere schwerwiegende Folgeerkrankungen. Heutzutage werden operative Eingriffe im Zuge von Adipositas schon bei einem geringeren Wert durchgeführt, jedoch bedarf es bei diesen Patienten und Patientinnen mehr Studien, die die Risiken und Nutzen von operativen Eingriffen bei einem niedrigeren Adipositasgrad definieren. (17)

Es gibt verschiedene Operationen, um die Gewichtsreduktion bei adipösen Menschen zu unterstützen. Mit der Methode Gastic Banding wird ein Magenband, um den oberen Teil des Magens geschlungen und so entsteht ein verkleinerter Vormagen. Eine andere Methode ist die Anlage eines Schlauchmagens. Bei diesem Verfahren wird ein Teil des Magens reseziert und es bleibt ein verkleinerter schlauchförmiger Magen zurück. Durch beide Verfahren wird die Nahrungsmenge beeinflusst, da der Magen schneller gefüllt wird, jedoch kann die Kalorienzufuhr nicht beeinflusst werden. (15)

Andere operative Verfahren führen zur Malabsorption und unterstützen auf diese Weise die Gewichtsabnahme. Ein Verfahren, das zur Malabsorption führt, ist der Magenbypass. Bei dem Verfahren wird ein kleiner Teil vom Magen abgetrennt und mit dem Jejunum verbunden. Der Speisebrei gelangt direkt vom kleinen Vormagen ins Jejunum und der restliche Magen und das Duodenum werden umgangen. Aus diesem Grund müssen Eisen, Kalzium, Vitamin B12 und Eiweiß in der Nahrung substituiert werden. Weitere operative Verfahren, die zu einer Malabsorption führen sind die Biliopankreatische Diversion und die Biliopankreatische Diversion mit Duodenalem Switch. Die operativen Verfahren, die eine Gewichtsreduktion durch die Malabsorption erzeugen, führen zu deutlichen Gewichtsverlusten, jedoch muss lebenslang geachtet werden verschiedene Bausteine der Ernährung zu supplementieren, um Mangelerscheinungen aus dem Weg zu gehen. (15)

Prognose

Die Sterblichkeit unter Adipositas hängt vom Grad des starken Übergewichts ab. Bei einem BMI von 25-29 kg/m^2 ist die Sterblichkeit nicht erhöht, jedoch bei einem BMI, der über 30 kg/m^2 liegt, ist das Sterblichkeitsrisiko erhöht. Bei Personen, die einen Grad III aufweisen, kann die Lebenserwartung um 20 Jahre reduziert werden. Häufig kann bei Grad III nur mehr mit Adipositas-Chirurgie sinnvoll therapiert werden, um die Lebenserwartung und -qualität zu verbessern. Durch chirurgische Maßnahmen kann sich in 55% der Fälle ein DM2 zurückbilden und eine arterielle Hypertonie kann sich in 65% der Fälle bessern. (13)

1.4.2 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom wird ebenso als Insulinresistenzsyndrom oder tödliches Quartett bezeichnet. Beim metabolischen Syndrom handelt es sich nicht um ein einzelnes Krankheitsbild, sondern um eine Kombination von Faktoren, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Das metabolische Syndrom betrifft die Bevölkerung auf der ganzen Welt. Zu Beginn war das metabolische Syndrom vor allem in der westlichen Welt vorherrschend, jedoch hat sich der westliche Lebensstil betreffend der Ernährung und Sport weltweit ausgebreitet und die Thematik ist ein globales Problem geworden. Die zwei treibenden Faktoren des metabolischen Syndroms sind eine hohe Kalorienzufuhr und eine fehlende körperliche Aktivität. (31, 32)

Epidemiologie

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms variiert weltweit und ist häufig mit der Prävalenz von Adipositas vergesellschaftet. Diese Variation in der Prävalenz ergibt sich aus verschiedenen Kriterien, wie Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe und die Kriterien, die für die Diagnostik des metabolischen Syndroms angewendet werden. Aus einem Artikel aus dem Jahr 2017 geht hervor, dass ein Fünftel der Bevölkerung der USA und ein Viertel der Bevölkerung von Europa das metabolische Syndrom aufweist. Im Vergleich dazu ist das metabolische Syndrom in Südostasien seltener, jedoch steigen die Zahlen rapide an und verschieben sich in Richtung der Prävalenz der westlichen Welt. Weltweit

werden in der Diagnostik des metabolischen Syndroms verschiedene Kriterien angewendet, um das Krankheitsbild zu diagnostizieren. Aus diesem Grund ist es wichtig dies zu beachten, wenn unterschiedliche Länder in der Prävalenz verglichen werden. Dies kann durch eine nationale Umfrage im Jahr 2007 im Iran veranschaulicht werden.

Basierend auf den Kriterien nach dem National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III wies das metabolische Syndrom eine Prävalenz von 34,7% auf und nach den Kriterien der International Diabetes Foundation ermittelte man eine Prävalenz von 37,4% im Iran. (32, 33)

Zwischen der Inzidenz von Adipositas und dem metabolischen Syndrom können häufig Parallelen gezogen werden, jedoch muss beachtet werden, dass es ebenso Personen mit Übergewicht gibt, die keine metabolischen Störungen aufweisen. Sie verfügen weder über eine Insulinresistenz noch Hypertonie oder Störungen des Fettstoffwechsels. (32)

Pathogenese

Beim metabolischen Syndrom steht vor allem die stammbetonte Adipositas im Vordergrund, die zur Krankheitsentwicklung beiträgt. Im Rahmen des metabolischen Syndroms kommt es zum relativen Insulinmangel durch eine Verminderung der Rezeptordichte an den Zielzellen und einer verminderten Signaltransduktions-Effizienz von Insulin. Folglich wird die Wirkung von Insulin herabgesetzt. Dies wird durch eine Erhöhung der Insulinausschüttung kompensiert. Wie man in der Abbildung 5 sieht, ist bei der Person mit Übergewicht die Bindung von Insulin an den Zielzellen der Endorgane reduziert. Dies sieht man am Plateau der Kurve in der Abbildung 4A, die die verminderte Rezeptordichte darstellt. Ebenso sieht man in der Abbildung 4, dass die Person mit Übergewicht eine höhere Sekretion von Insulin braucht als die Person mit Normalgewicht, um die gleiche Menge Kohlenhydrate zu verstoffwechseln. Dies wird in der Abbildung 5 veranschaulicht, dass bei der übergewichtigen Person die grüne Kurve und somit Glukose deutlich ansteigt, wenn nicht mehr Insulin ausgeschüttet wird. (34, 35)

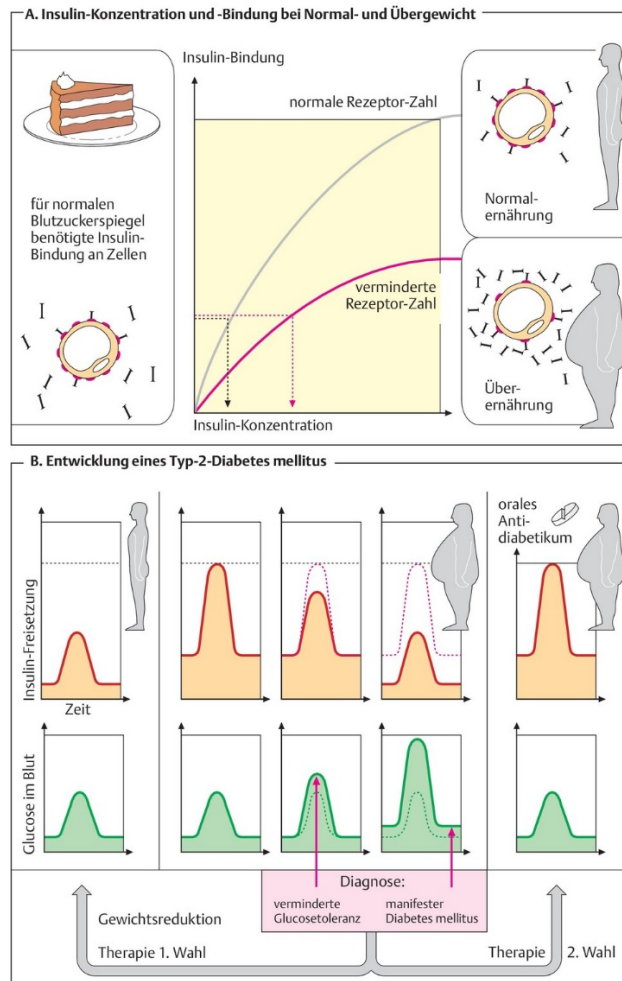


Abbildung 5 Insulinkonzentration und Rezeptordichte modifiziert nach (35)

Durch den hohen Insulinspiegel werden vermehrt Fett aus dem Gewebe und der Leber freigesetzt und ebenso steigt das Hungergefühl. Durch den gesteigerten Hunger kommt es zur erhöhten Aufnahme von Fett und Kohlenhydrate durch die Ernährung. Fett und Cholesterin lagern sich in den Blutgefäßen ab und führen zu den Schäden. Zusätzlich kommt es zur Störung der Natriumausscheidung, der Blutdruck steigt und begünstigt die Ablagerung von Fett und Cholesterin in den Gefäßen. Die Herz-Kreislauf-Situation wird zunehmend schlechter und durch den hohen Insulinspiegel entwickelt sich ein relativer Insulinmangel, der zu DMT2 führt. (34)

Durch die gesteigerte Nahrungsaufnahme und vor allem durch eine proteinreiche Ernährung, kommt es zu einer Erhöhung der Harnsäure im Blut. Dies führt zur Hyperurikämie und dadurch können die Gichtanfälle auftreten. Es gibt mehrere Belege dafür, dass die erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigert. (36)

Kennzeichen des metabolischen Syndroms

Das metabolische Syndrom ist eine Kombination aus Fettstoffwechselstörungen, erhöhten Nüchternblutzucker, erhöhten Taillenumfang und erhöhten Blutdruck. Von diesen vier Kriterien müssen drei Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms erfüllt sein. Das metabolische Syndrom entwickelt sich Stück für Stück. Zu Beginn kann es zu einer Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz kommen und der Blutdruck kann leicht erhöht sein. Kommt es dann bei der betroffenen Person zu einer weiteren Gewichtszunahme, kann sich die Stoffwechsellage weiter verschlechtern. Die verschiedenen Symptome können durch eine Reduktion des Körpergewichts verbessert werden. (14)

Die Kombination aus metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren kennzeichnen das metabolische Syndrom. Klassifikations- und Diagnosekriterien variieren von verschiedenen Organisationen, die Definitionen für die Krankheit festlegen. Es bestehen drei bekannte Definitionen, die von der WHO, von der International Diabetes Foundation und vom National Cholesterol Education Programm stammen. Man hat versucht einen internationalen Konsensus zu finden, um die Diagnose zu vereinheitlichen mit der Definition „Harmonizing the Metabolic Syndrome“. Diese Klassifikation beinhaltet 5 Kriterien von denen mindestens 3 erfüllt sein müssen. (14, 32)

Klassifikationskriterien des metabolischen Syndroms

Taillenumfang	>102 cm für Männer, >88 cm für Frauen
Triglyceride	≥ 150 mg/dl oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl für Männer, < 50 mg/dl für Frauen oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
Blutdruck	≥ 130/85 mmHg oder Therapie mit Antihypertensiva
Plasma-Glukose	≥ 100 mg/dl oder DMT2 oder Therapie mit Antidiabetika

Tabelle 2 Klassifikation des metabolischen Syndroms (14)

Prävention und Therapie

Körperliche Bewegung und Sport sind die wichtigsten Komponenten in der Prävention des metabolischen Syndroms. Körperliche Aktivität wirkt sich auf den Energieverbrauch aus und kann einem Energieüberschuss durch Ernährung entgegenwirken. Im Weiteren wirkt sich körperliche Bewegung auf andere Wege positiv auf das metabolische Syndrom aus. Sport führt zu Veränderungen im Muskelgewebe und reduziert die postprandiale Lipogenese in der Leber. Ebenso ist die Ernährung ein Grundpfeiler in der Prävention. Einige Studien empfehlen eine Mediterrane Diät in der Prävention von DM2 und dem metabolischen Syndrom. (32)

Grundsätzlich ist als Therapie beim metabolischen Syndrom ein Gewichtsmanagement wichtig. Die Therapie beinhaltet eine Ernährungs-, eine Bewegungs- und eine Verhaltenstherapie.

Eine Gewichtsabnahme führt zur Steigerung der Insulinsensitivität und dieser Effekt wird schon vor Erreichen des Normalgewichts erzielt. Ebenso spielt die körperliche Bewegung eine wichtige Rolle in der Therapie, da der Sport die periphere Glukose-Verwertung steigert. (35, 37)

Wenn es durch diese Maßnahmen zu keiner Besserung kommt, gibt es die Möglichkeit einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie. Die Adipositaschirurgie ermöglicht eine deutlich verbesserte Stoffwechsellage und die Gewichtsreduktion. Die arterielle Hypertonie wird vor allem durch ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker behandelt. Als Zielwert für den Blutdruck wird ein systolischer Wert von 130-135 mmHg und ein diastolischer Wert von 80 mmHg angestrebt. Zur Therapie der Dyslipidämie ist vor allem ein gesunder Lebensstil wichtig, der medikamentös durch eine lipidsenkende Therapie, unterstützt werden kann. (37)

In der Behandlung der Insulinresistenz ist ebenso die Gewichtsabnahme die erste Wahl und nicht die Verabreichung von Medikamenten. Wenn jedoch die Stoffwechsellage durch eine Reduktion des Gewichts nicht verbessert werden kann, ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika notwendig. (35)

Folgeerkrankungen

Meist nach einigen Jahren oder Jahrzehnten kommt es nach Auftreten des metabolischen Syndroms zur Manifestation einer diabetischen Entgleisung. Meist bestehen zusätzlich kardiovaskuläre Pathologien. DMT2 stellt den Endpunkt der Insulinresistenz dar, die schon über Jahre vorhanden ist. (18)

Für Patientinnen und Patienten, die ein metabolisches Syndrom aufweisen, besteht ein drei bis fünffach höheres Risiko an DMT2 zu versterben als für Menschen, die nicht am metabolischen Syndrom erkrankt sind. Ebenso besteht für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-erkrankungen ein erhöhtes Risiko. Eine Herzinsuffizienz kann das metabolische Syndrom begleiten. Sie ist jedoch meist eine Folge von atherosklerotischen Veränderungen, die durch das metabolische Syndrom bedingt sind. Bei Patientinnen und Patienten, die das metabolische Syndrom aufweisen, besteht auch ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, für periphere Gefäßerkrankungen und Alzheimer-Demenz.

Ebenso ist das metabolische Syndrom mit einer Fettleber vergesellschaftet, die auf der Insulinresistenz basiert. Patientinnen und Patienten mit metabolischem Syndrom weisen zu 25% bis 60% eine nicht alkoholische Fettlebererkrankung auf. Die steigenden Zahlen an Patientinnen und Patienten mit Adipositas und metabolischen Syndrom führen dazu, dass das metabolische Syndrom in einiger Zeit die häufigste Ursache für Leberversagen werden könnte. (19)

2. Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche. Es wurden Informationen für die Krankheitsbilder (metabolisches Syndrom und Adipositas) durch klinische Lehrbücher herangezogen. Durch medizinische Studien aus der Datenbank „PubMed“ wurde die Bedeutung des zirkadianen Rhythmus für diese Krankheitsbilder untersucht.

Durch die englischsprachige textbasierte Datenbank „PubMed“ wurden Artikel, Studien und Ergebnisse für diese Diplomarbeit herangezogen. Es wurden folgende Schlagwörter verwendet:

- circadian rhythm
- clock genes
- homeostasis
- chronotypes
- metabolic syndrome
- social jetlag
- circadian clock
- circadian misalignment
- sleep duration
- obesity

Über „PubMed“ wurden verschiedene Datenbanken durchsucht. Der Fokus lag auf Studien mit Menschen und Nagetiere, die in Bezug auf Störungen des zirkadianen Rhythmus untersucht wurden. Die verwendeten Studien aus der Datenbank wurden zum Großteil von Wissenschaftler verfasst.

In der Datenbank „PubMed“ wurde die Funktion „similar articles“ und die Referenzen in den gefundenen Artikel verwendet, damit die Quellen für diese Diplomarbeit erweitert wurden.

In den letzten Jahren sind Störungen des zirkadianen Rhythmus und deren Bedeutung in der Entwicklung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom immer mehr zu einer wachsenden Thematik in der Wissenschaft geworden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll

ein Überblick über die Auswirkungen der Störungen des zirkadianen Rhythmus gegeben werden, die sich durch den modernen Lebensstil des 21. Jahrhundert ergeben.

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss der Zeitgeber auf den zirkadianen Rhythmus

Die innere Uhr wird durch die Zeitgeber beeinflusst, die den zirkadianen Rhythmus synchronisieren, verändern und stören. Der Hauptzeitgeber für die innere Uhr ist das Licht. Licht hat den größten Einfluss auf den SCN und kann die Gene ein- und ausschalten, die die innere Uhr eines Individuums steuern.

Neben Licht gibt es weitere Zeitgeber für den zirkadianen Rhythmus, die als schwache Zeitgeber bezeichnet werden. Dazu gehören körperliche Aktivitäten, Sport, Temperatur, soziale Interaktionen und die Nahrungsaufnahme. Die Zeitgeber können den zirkadianen Rhythmus stören, wenn sie nicht mit dem Hell-Dunkel-Zyklus im Einklang sind. Dies kann dazu führen, dass der Rhythmus der inneren Uhr verloren geht und dies wirkt sich auf die Physiologie des menschlichen Körpers aus. Der moderne Lebensstil verlagert immer mehr Tätigkeiten in die nächtlichen Stunden und dies wirkt sich auf die Schlafqualität, auf Depressionen und auf das Essensverhalten aus. Die Globalisierung und Modernisierung der Welt hat dazu beigetragen, dass man sich durchgehend künstlichem Licht aussetzt und zu jeder Zeit essen kann. Ebenso wirkt sich die Arbeitswelt auf den zirkadianen Rhythmus aus, denn Schichtarbeit führt zu einer Desynchronisation der inneren Uhr. Im Weiteren führen Reisen dazu, dass der zirkadiane Rhythmus gestört wird. Die Zeitgeber weichen vom Hell-Dunkel-Zyklus ab und dies beeinflusst die biologische Uhr stark. (4, 11)

3.1.1 Licht als Zeitgeber

Licht, der Hauptzeitgeber der inneren Uhr, wird über die Retina registriert und über den retino-hypothalamischen Trakt zum SCN übermittelt. Licht trägt neben der Synchronisation des zirkadianen Rhythmus auch in der Regulation der autonomen und neuroendokrinen Antworten des Körpers bei. Ebenso beeinflusst Licht kognitive Prozesse, Schlaf, Aufmerksamkeit und Leistung. In unserer Gesellschaft, die häufig Tag und Nacht Licht ausgesetzt ist durch Schichtarbeit, künstliches Licht und Reisen, kommt es zu Störungen des zirkadianen Rhythmus, die sich auf den Schlaf und Stoffwechsel auswirken und ein Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Krankheiten darstellen.

Abweichungen des Hell-Dunkel-Zyklus vom zirkadianen Rhythmus stören die innere Uhr und dies kann sich negativ auf die Gesundheit auswirken. Um festzustellen, wie sich ein Lebensstil durch Schichtarbeit, Jetlag und künstliches Licht auswirkt, sind Studien mit Nagern wichtig. Mit Nagetieren werden Situationen simuliert, wie sich Licht zu unangemessen Zeiten auf die Gesundheit auswirkt. Bei Menschen führt Licht zur Aktivierung der Aufmerksamkeit, jedoch bei nachtaktiven Nagern löst Licht Schläfrigkeit aus. (38)

In einer Studie hat man Nagern konstant unter Licht gehalten. Nach 2-3 Wochen haben die Nagetiere Arrhythmien in ihrem zirkadianen Rhythmus entwickelt und ihre Bewegungsaktivität verändert. Das konstante Licht hat dazu geführt, dass die Nagetiere, ein depressives und ängstliches Verhalten zeigten und ihre Leistung im Lernen mit Defiziten einherging.

Es ist bekannt, dass eine konstante Einwirkung von Licht über den ganzen Tag die Ausschüttung von Melatonin hemmt. Melatonin ist ein kontrolliertes Signal durch den SCN, welches dem menschlichen Körper die Schlafenszeit vermittelt. Konstantes Licht inhibiert die Melatoninsekretion und das Signal geht verloren. Dadurch fehlt die Information für den Körper, dass der SCN dem Körper die Schlafenszeit vermittelt. Durch die Hemmung der Melatoninsekretion kommt es zu einer verminderten Aktivität des Immunsystems, welches wahrscheinlich ein Faktor für die Zunahme der Zellalterung ist. Im Weiteren hat man in der Studie erkannt, dass der konstante Einfluss von Licht zu einer Erhöhung des viszeralen Fetts, zu einer Neigung zu Übergewicht und zu einer veränderten kardiovaskulären Funktion bei den Nagern geführt hat. Das sind Hinweise dafür, dass konstantes Licht einen Einfluss auf metabolische Funktionen hat. Eine Verzögerung dieser Effekte konnte in einer Studie dadurch erzeugt werden, wenn Nagetiere nicht isoliert, sondern in Gruppen gehalten wurden. Das ist ein Hinweis darauf, dass schwache Zeitgeber, wie soziale Aktivitäten, die innere Uhr synchronisieren können, ebenso wenn kein Hell-Dunkel-Zyklus gegeben ist. (4)

In einer weiteren Studie hat man den Einfluss des Hell-Dunkel-Zyklus unter Ausschaltung des SCN am Tiermodell untersucht. Man hat bei Mäusen beobachtet, wie sich die genetische Ausschaltung des SCN, der den Haupttaktgeber des zirkadianen Rhythmus

darstellt, auf die peripheren Uhren auswirkt und wie sich die Regulation des Glukosestoffwechsels und die Aufrechterhaltung der Homöostase verändert. Man hat die Mäuse in Gruppen eingeteilt und unter unterschiedlichen Licht- und Dunkel-Phasen ausgesetzt. Eine Gruppe der Mäuse lebte in konstanter Dunkelheit und eine Gruppe wurde zwölf Stunden unter Licht und zwölf Stunden unter Dunkelheit gehalten. Die Mäuse, die eine Licht- und Dunkel-Phase über den Tag erlebten, haben in ihren peripheren Uhren die Rhythmik erhalten können. Jedoch die Mäuse, die unter konstanter Dunkelheit lebten, haben die Rhythmik verloren. Dies hat zu einem gestörten Glukosestoffwechsel und Adipositas bei den Tieren geführt, die unter konstanter Dunkelheit gehalten wurden. Die Studie zeigt, dass die Mäuse, welche Licht als Stimulus hatten, ihre Rhythmik behielten ohne die Funktion des SCN, als Koordinator des zirkadianen Rhythmus. Im Gegensatz dazu haben die Mäuse, die keine Lichtphasen durchmachten, ihre Rhythmik verloren. (39)

Nicht nur künstliches Licht beeinflusst den zirkadianen Rhythmus, sondern ebenso das Fehlen des natürlichen Lichts. In der industrialisierten Gesellschaft verbringen Menschen in etwa 88% ihrer Zeit in geschlossenen Gebäuden. In Kanada, Großbritannien und den Vereinigten Staaten verbringt eine Person in etwa ein bis drei Stunden im Tageslicht abhängig von der Jahreszeit und anderen Faktoren. Dies schlägt sich auf den Vitamin D-Status nieder, denn Vitamin D wird abhängig von der UV-B Strahlung synthetisiert. Es ist bekannt, dass Vitamin D in vitro die Transkription von Gene beeinflusst, die für den zirkadianen Rhythmus zuständig sind. Dies macht es wahrscheinlich, dass Vitamin D ebenso Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus beim Menschen hat. Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen erniedrigten Vitamin D-Spiegel und Schlafqualität, sowie Schlafdauer. Aus diesem Grund liegt es nahe, dass ein Mangel von Vitamin D zur Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus beitragen kann. (40)

3.1.2 Essen als Zeitgeber

Der zirkadiane Rhythmus wird nicht nur durch Umwelteinflüsse des Hell-Dunkel-Zyklus beeinflusst, sondern ebenso durch Essen. Die Nahrungsaufnahme stellt neben dem Signal des SCN über die Information von Licht oder Dunkelheit an die peripheren Uhren einen weiteren Mechanismus dar, der die peripheren Uhren im Körper steuert. Werden zum Beispiel Kohlenhydrate konsumiert, dann wird die Insulinsekretion erhöht und es kommt zur Aktivierung der Transkription und Translation von Genen und Proteinen, die den

zirkadianen Rhythmus über die Aktivierung des Insulin-Signalwegs beeinflussen. Beobachtungen aus verschiedenen Studien zeigen, dass der Konsum von Nahrung zu einer unangemessenen Tageszeit zu einer Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus führen kann und dies wirkt sich auf die metabolische Gesundheit aus. Bei Nagetieren hat man beobachtet, wenn man Essen nur auf die aktive Phase beschränkt, dass dies eine Prävention für eine Gewichtszunahme und für metabolische Störungen darstellt. (41, 42)

Das Night Eating Syndrome

Mit dem Einfluss von Essen als Zeitgeber hat sich eine Studie beschäftigt, die Personen mit dem Night Eating Syndrome (NES) in Bezug auf ihren zirkadianen Rhythmus untersucht hat. Der Fokus der Studie lag darin zu klären, wie sich eine Verschiebung der Kalorienaufnahme in die Nacht hinein auf den Schlaf-Wach-Rhythmus auswirkt und ob es zu einem abnormalen zirkadianen Rhythmus kommt. Der zirkadiane Rhythmus der Nahrungsaufnahme und des Schlaf-Wach-Rhythmus sind aufeinander abgestimmt, so dass es in der Schlafenszeit zu keinem Bedarf der Nahrungsaufnahme kommt. Diese Synchronisation ermöglicht der SCN, der viele Prozesse im Körper koordiniert, die einen Rhythmus von 24 Stunden generieren. (43)

Beim NES handelt es sich um eine Essstörung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass meist das Frühstück übersprungen wird und es zu einer unphysiologischen, gesteigerten Nahrungsaufnahme gegen Abend hin und in der Nacht kommt. Ebenso treten im Zuge des NES Schlaflosigkeit und häufiges Erwachen in der Nacht mit Konsum von Mahlzeiten auf. Das Hauptkriterium für die Diagnose des NES ist, dass mindestens 25% der täglichen Nahrungsaufnahme nach dem Abendessen erfolgen oder dass beim nächtlichen Erwachen Speisen konsumiert werden. (44)

Um die Auswirkung des NES auf den zirkadianen Rhythmus zu beurteilen hat man 46 übergewichtige Personen, die am NES litten, für sieben Tage beobachtet. Sie mussten ihr Schlaf- und Essensverhalten in Tagebücher dokumentieren und trugen einen Aktigraph am Handgelenk, der die körperlichen Bewegungen registriert hat. Mit dem Gerät konnte man die Ruhezeiten der Menschen beurteilen und das nächtliche Erwachen dokumentieren. Neben den 46 Probanden und Probandinnen hat man eine Vergleichsgruppe aus 43 Personen beobachtet, die nicht am NES litten.

Man konnte sehen, dass sich die totale Energiezufuhr zwischen beiden Gruppen nicht deutlich differenziert hat, jedoch kam es unter beiden Gruppen zu Unterschieden in den Essenzeiten, wie in Abbildung 6 veranschaulicht wird. Bei Personen mit dem NES kam es zu Beginn des Tages zu einer reduzierten Kalorienzufuhr, die sich über den Tag steigerte und über die Nacht andauerte. Bei der Kontrollgruppe wurde am Morgen keine reduzierte Kalorienzufuhr verzeichnet, sondern es wurde über den Tag Nahrung konsumiert und es kam gegen 21 Uhr zu einem Plateau. Ab diesem Zeitpunkt wurden keine Kalorien mehr konsumiert. In Abbildung 6 sieht man, dass im Zeitintervall von 14:00 bis 22:00 Uhr keine großen Unterschiede zwischen der Gruppe mit NES und der Kontrollgruppe bestand, jedoch nach 22:00 zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Kalorienzufuhr.

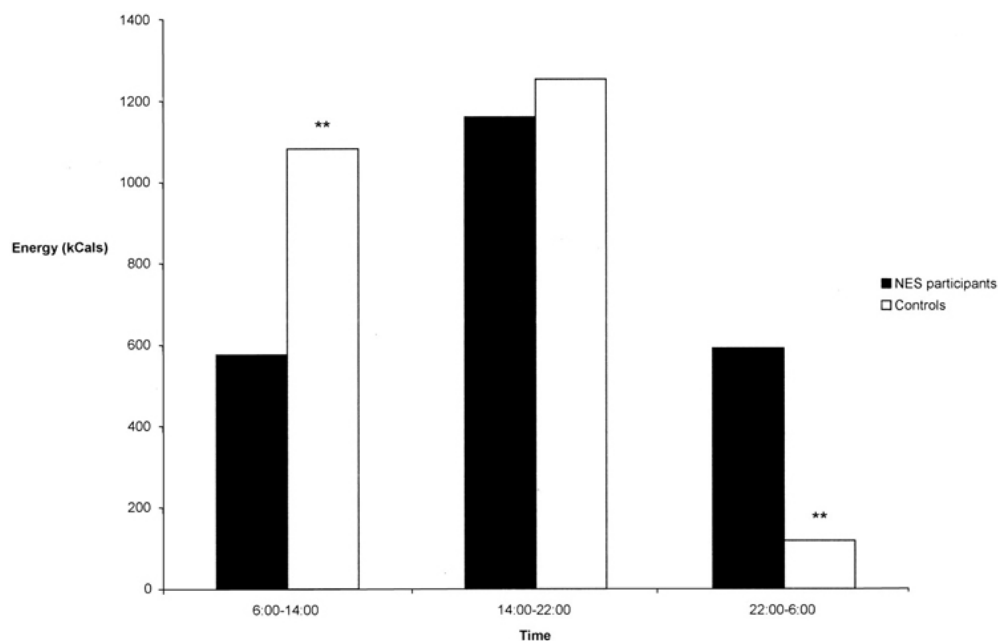


Abbildung 6 NES Kalorienzufuhr modifiziert nach (43)

In der Dauer der Schlafenszeit haben sich zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Differenzen gezeigt, jedoch beim nächtlichen Erwachen. Personen mit dem NES wiesen nicht nur ein häufigeres nächtliches Erwachen auf, sondern auch einen höheren Prozentsatz an multiplen Erwachen in der Nacht. Bei Personen mit dem NES kam es mindestens einmal in einer Nacht pro Woche zur Störung der Nachtruhe und 44% haben an sechs

Tagen der Woche oder mehr nicht durgeschlafen. Bei den Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen ohne NES waren es deutlich weniger Personen, die nicht durchschliefen. Bei 74% der Ereignisse des nächtlichen Erwachens bei Personen mit NES wurden Speisen konsumiert. Bei der Kontrollgruppe hingegen kam es beim nächtlichen Erwachen zu keiner Nahrungsaufnahme.

Die Studie zeigt den Zusammenhang der Essenszeit und der Verschiebung des zirkadianen Schlafrythmus. Stress wird als Faktor diskutiert, der zum NES führen soll. Personen, die unter enormen Stress stehen, tendieren dazu in Nacht nicht durchzuschlafen und beim Erwachen als Kompensation für Stress Essen zu konsumieren. Essen könnte dazu beitragen, dass es als Signal für den zirkadianen Rhythmus die periphere Uhren desynchronisiert und dadurch sich die Phasen des zirkadianen Rhythmus verschieben. Diese abnormale Beziehung zwischen Essen und Schlafen im NES wird damit assoziiert, dass es im Zuge dessen zur Entwicklung von Adipositas kommt. (43)

Personen, die das NES aufweisen oder die das Frühstück auslassen sind mit einem erhöhten BMI assoziiert. Grundsätzlich gibt es Hinweise darauf, dass Menschen mit einem Lebensstil, der von der inneren Uhr abweicht, zu erhöhte Glukose- und Insulinwerte im Blut neigen und somit zum metabolischen Syndrom. Dies lässt den Zusammenhang zwischen zirkadianen und metabolischen Prozessen entstehen, die sich auf die Regulation des Körpergewichts auswirken. (45)

Intervallfasten

Intervallfasten stellt eine mögliche Ernährungsform dar, die sich positiv auf eine Störung des zirkadianen Rhythmus auswirken kann. In den letzten Jahren ist Intervallfasten eine beliebte Strategie für die Gewichtsabnahme geworden. Viele gesundheitliche Vorteile werden damit assoziiert, dass die Nahrungsaufnahme auf ein begrenztes Zeitfenster über den Tag festgelegt wird. Essen zu bestimmten Uhrzeiten kann periphere Uhren stören, aber sie können dadurch ebenso synchronisiert werden, wenn die Zeiten mit der inneren Uhr übereinstimmen. Bei Mäusen, die über neun Tage Intervallfasten in ihrer inaktiven Phase ausgesetzt wurden, kam es zur Gewichtszunahme und zur Hyperphagie. Die peripheren Uhren in den metabolischen Organen der Mäuse wiesen Störungen in ihrer Rhythmik auf

und zeigten eine Phasenverschiebung. Bei Mäusen, die in ihren aktiven Phasen Intervallfasten betrieben, kam es zu keiner Störung des zirkadianen Rhythmus. (46)

Intervallfasten wird als therapeutische Maßnahme beim metabolischen Syndrom diskutiert. In einer Studie mit 17 Personen, die das metabolische Syndrom aufweisen, hat man den Effekt von Intervallfasten auf das Körperfett, BMI, Hüftumfang, viszerales Fett, systolischen und diastolischen Blutdruck untersucht. Die Personen wurden 12 Wochen lang, in denen sie auf 10h begrenzt pro Tag essen durften, beobachtet. Man hat bei ihnen somit ein festes Zeitfenster für die Nahrungsaufnahme festgelegt. Bei den Patienten und Patientinnen konnten deutliche Veränderungen bemerkt werden. Sie reduzierten ihr Gewicht um 3,6%, ihren BMI um 3,5%, ihre Körperfettmasse um 3,1%, ihren Hüftumfang um 4,2%, das viszerale Fett um 4,2%, den systolischen Blutdruck um 4,2% und den diastolischen um 9,0%. Ihr Maß an körperlicher Aktivität hat sich in den 12 Wochen nicht verändert. Die Studie zeigt, dass eine Ernährung, die auf den zirkadianen Rhythmus basiert deutlich zu einem Gewichtsverlust und zur Senkung des Blutdrucks führen kann. (47)

Studien zeigen, dass es möglich ist, die Insulinsensitivität zu verbessern und die Antwort der β -Zellen durch Intervallfasten zu erhöhen. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde bei Männern mit Prädiabetes festgestellt, dass sich die Insulinsensitivität nach 5 Wochen Intervallfasten verbessert hat. Neben der zeitlichen Komponente spielt die Zusammensetzung von Mahlzeiten eine Rolle für den zirkadianen Rhythmus. Bei Mäusen hat man beobachtet, dass eine High-Fat-Ernährung dazu geführt hat, dass sich ihre Verhaltensgewohnheiten in Bezug auf Essen verändert haben. In einer Tierstudie wurde beobachtet, dass nachtaktive Tiere, nachdem sie einer High-Fat-Ernährung ausgesetzt wurden, ihre Mahlzeiten in ihrer inaktiven Phase konsumierten. Normalerweise nehmen sie 80% ihres Energiebedarfs in ihrer aktiven Phase in der Dunkelheit auf. Die Ernährung, die zum Großteil aus Fetten besteht, hat dazu geführt, dass es zu einer Phasenverschiebung gekommen ist.

Durch Intervallfasten und verschiedene Ernährungsweisen ergeben sich neue therapeutische Strategien, um eine Störung des zirkadianen Rhythmus zu therapieren. (46)

Alkohol

Neben der Nahrungsaufnahme kann sich der Konsum von Alkohol auf den zirkadianen Rhythmus auswirken. Chronischer Alkoholkonsum kann die peripheren Uhren in Geweben, wie der Leber, stören und zu einer Desynchronisation führen. In einer Studie mit Labormäusen konnte gezeigt werden, dass es unter Alkohol zu einer Veränderung der Genexpression der Clock-Gene in der Leber gekommen ist und dass die Mäuse eine Steatosis hepatis entwickelten. Im SCN kam es zu keiner Veränderung der Expression der Clock-Gene und dies induzierte eine Phasenverschiebung zwischen peripheren Uhren und dem SCN. Diese Erkenntnisse legen es nahe, dass chronischer Alkoholkonsum einen Einfluss auf Störungen des zirkadianen Rhythmus hat. (42)

3.1.3 weitere Zeitgeber

Der Hell-Dunkel-Zyklus und die Nahrungszufuhr sind wichtige Komponenten in der Synchronisation des zirkadianen Rhythmus. Darüber hinaus gibt es weitere Zeitgeber, die auf die innere Uhr einen Einfluss haben. Man bezeichnet soziale Aktivitäten, Arbeit, Schule, Sport und physische Aktivität als schwache Zeitgeber. Die Rolle von sozialen Kontakten für den zirkadianen Rhythmus ist nicht völlig geklärt. Es ist schwer einzuschätzen, welchen Einfluss sie auf den zirkadianen Rhythmus neben Licht, dem dominanten Zeitgeber, haben. (4, 48)

Die Auswirkungen von Sport als Zeitgeber sind unklar. Es wird darüber diskutiert in welchem Ausmaß sich körperliche Aktivität zu einer bestimmten Tageszeit auf den zirkadianen Rhythmus auswirkt und ob Sport zur richtigen Uhrzeit zirkadiane Störungen mindern kann. In einer Studie in Kentucky hat man Männer und Frauen im Alter von 18-25 Jahren beobachtet in Bezug auf Sport und dessen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus. Es wurde die Wirkung von Sport am Morgen und am Abend auf die unterschiedlichen Chronotypen betrachtet. Bei den Chronotypen wurde zwischen Früh- und Spättypen unterschieden, die durch einen Fragebogen ermittelt wurden. Dafür hat man die Studienteilnehmer und die Studienteilnehmerinnen für 5 Tage beobachtet und sie in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung in Gruppen erfolgte unabhängig vom Chronotyp. Eine Gruppe wurde für den Morgensport eingeteilt und die andere Gruppe für Sport am

Abend. Um die Auswirkungen für Sport als Zeitgeber zu ermitteln, hat man vor Beginn der Studie zum Zeitpunkt der gewöhnlichen Schlafenszeit der Teilnehmer und die Teilnehmerinnen das sogenannte Dim Light Melatonin (DLMO) ermittelt und als Marker für die zirkadianen Phasen verwendet. Nach den 5 Tagen der Studie wurde das DLMO erneut ermittelt.

Bei den Spättypen, die besonders die späte Tageszeit und die Nacht bevorzugen, hat Sport sowohl am Morgen als auch am Abend dazu geführt hat, dass Phasen des zirkadianen Rhythmus nach vorne verschoben wurden, wie man in Abbildung 7 sehen kann. Bei Personen, die durch ihren Chronotyp am Morgen am aktivsten sind, wurde durch Sport am Abend die innere Uhr gestört und es wurde bei ihnen eine Verspätung der Phasen beobachtet. Dies zeigt, dass Sport zu gewissen Uhrzeiten basierend auf den jeweiligen Chronotyp einen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus hat und dass vor allem Spättypen davon profitieren können Störungen des zirkadianen Rhythmus durch Sport auszugleichen. (49)

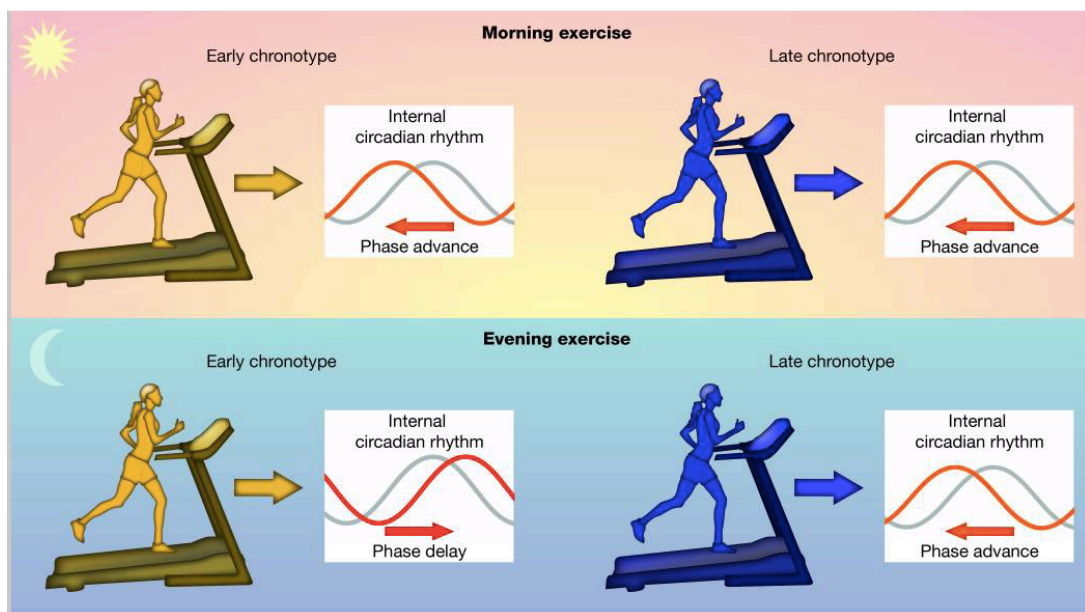


Abbildung 7 Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus durch Sport modifiziert nach (49)

3.2 Einfluss des modernen Lebensstils

3.2.1 Schichtarbeit

Schichtarbeit ist mit einem erhöhten Risiko für Adipositas, DMT2 und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Durch Schichtarbeit kommt es zur Abweichung der Essens- und Schlafenszeiten von der inneren Uhr, die einen Einfluss auf metabolische, autonome und endokrine Risikofaktoren für verschiedene Krankheitsbilder haben. Schichtarbeit führt zu Störungen der inneren Uhr und dies wirkt sich auf metabolische Prozesse aus, die in ihrem Ablauf verändert werden können und dies kann wiederum zu verschiedenen metabolischen Krankheiten führen. Personen, die in der Schichtarbeit oder Nachtarbeit arbeiten, weisen ein besonders erhöhtes Risiko für kardiometabolische Erkrankungen auf. (42, 50)

Mit dieser Thematik hat sich eine Studie, die 2008 publiziert wurde, beschäftigt, um die Auswirkungen von Nachtarbeit auf die innere Uhr zu veranschaulichen und um die Bedingungen von Nachtarbeit zu simulieren. Dafür wurden Ratten dem Ablauf von Nachtarbeit unterzogen. Man hat die Nager in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe stellte die Kontrollgruppe dar und die zweite Gruppe wurde in zwei weitere Gruppen aufgeteilt. Eine dieser Untergruppen wurde gezwungen zur Aktivität in der Schlafphase und die zweite Gruppe wurde zur Aktivität in der aktiven Phase von Ratten gezwungen. Man hat die Nager über fünf Wochen beobachtet, um metabolische Veränderungen zu erkennen. Bei den Ratten wurde vor Beginn der Studie das Gewicht bestimmt und im Weiteren wurden sie wöchentlich abgewogen. Im Rahmen der Studie kam es bei den Ratten, die gezwungen waren in der Schlafphase aktiv zu sein, zu einer höheren Gewichtszunahme im Vergleich zu den anderen Gruppen, obwohl die Nahrungsmenge, die konsumiert wurde, von allen Gruppen vergleichbar war. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Bewegungsaktivität der Ratten im Verlauf der Studie abgenommen hat. (51)

In einer Metaanalyse von 28 Studien hat man ein Odds-Ratio von 1,23 (95% Konfidenzintervall, 1,17-1,29) für das Risiko von Adipositas und Übergewicht für Personen, die in der Schichtarbeit tätig sind, festgestellt. Schichtarbeiter haben ein besonders hohes Risiko für abdominelle Adipositas. Schlafmangel und eine schlechte

Schlafqualität sind als Risikofaktoren für Adipositas angesehen. Ein weiterer Faktor ist der Konsum von Essen in der biologischen Nacht. Beide Risikofaktoren sind mit Schichtarbeit vergesellschaftet. (12)

In einer Laborstudie, um die Auswirkungen von Schichtarbeit auf den Menschen zu ermitteln, hat man fünf Frauen und fünf Männer für zehn Tage beobachtet und den Rhythmus eines Schichtarbeiters simuliert. Die Teilnehmer und die Teilnehmerinnen der Studie wurden einem Rhythmus eines 28 Stunden Tages unterzogen. Für acht Tage wurde Leptin, Insulin, Glukose und Kortisol stündlich im Blut bestimmt und die Katecholamine wurden in einem zwei Stunden Intervall im Urin gemessen. In der Abbildung 8 kann man sehen, dass der 28 Stunden Tag dazu geführt hat, dass bei den Probanden und Probandinnen Leptin um 17% erniedrigt wurde, Glukose um 6% und Insulin um 22% erhöht wurde zu Vergleichswerten, die vor der Studie bestimmt wurden. Bei den gemessenen Kortisolwerten drehten sich die Spitzenwerte um und es wurden zu Beginn der wachen Episode der Probanden und Probandinnen die niedrigsten Werte verzeichnet und am Ende der wachen Phase die höchsten Werte. Die erhöhten Kortisolwerte zu Beginn der Schlafphase könnten zur Insulinresistenz und zur Hyperglykämie beitragen, die dann zur Fettleibigkeit oder DMT2 führen. Ebenso spielt die Erniedrigung von Leptin eine Rolle, denn dies stimuliert den Appetit und trägt zu Adipositas bei. Aus der Kombination von vermindertem Schlaf und Veränderungen in metabolischen Prozessen bei Menschen in der Schichtarbeit ergibt sich eine Konstellation, die Adipositas, Hypertonie und DMT2 begünstigt. (50)

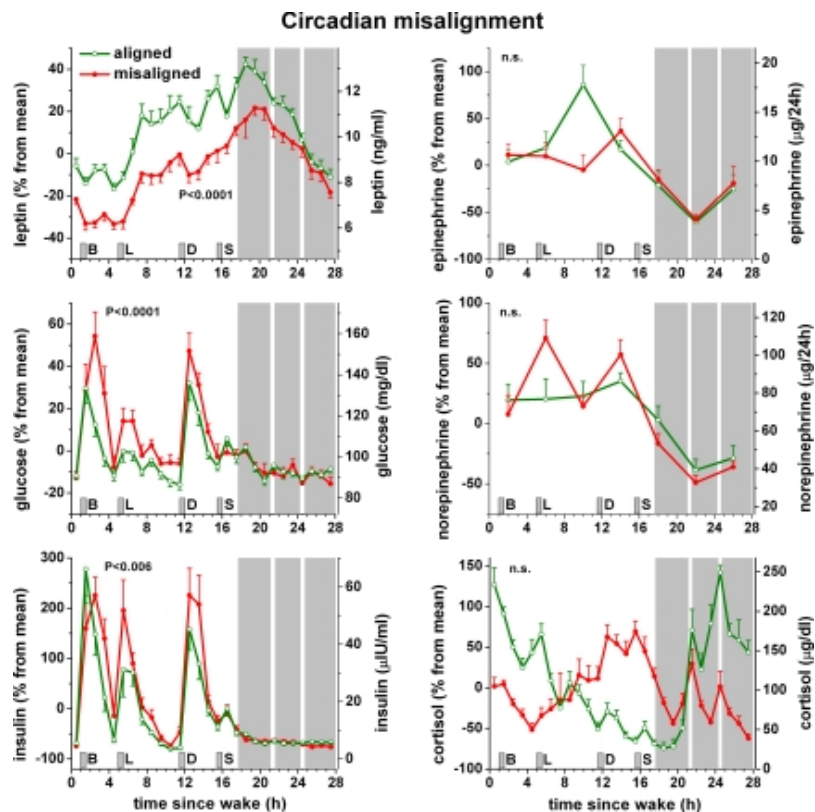


Abbildung 8 Auswirkungen von zirkadianen Störungen auf metabolische, autonome und endokrine Funktionen modifiziert nach (50)

Es ist bekannt, dass Schichtarbeit zu geänderten Essgewohnheiten führt und ebenso wird darüber diskutiert, dass Personen, die in der Schichtarbeit arbeiten eher zu ungesunden Lebensmitteln greifen. In der USA macht der größte Teil der Schichtarbeit die Frühschichtarbeit aus. Das bedeutet, dass die Personen, die in der Schichtarbeit tätig sind, mit der Arbeit viel früher beginnen, als es durch die innere Uhr passend wäre. Dies führt zu einem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus und zu einer Nahrungsaufnahme zu einer Zeit, in der für die biologische Uhr Nacht ist und der Melatoninspiegel zu dieser Zeit noch höher ist. Es ist wenig bekannt, welchen Einfluss eine Nahrungseinnahme in sehr frühen Morgenstunden hat. Befragungen haben gezeigt, dass Personen, die in der Frühschicht arbeiten, zu einer kohlenhydrateicherer Ernährung greifen, verglichen zu Personen, die während anderen Arbeitszeiten tätig sind. (52)

3.4.2 Social Jetlag

Verpflichtungen der Gesellschaft, wie die Schule und die Arbeit, können die bevorzugte Schlafenszeit und die Schlafdauer beeinflussen. Diese Diskrepanz hängt vor allem von den

jeweiligen Chronotypen ab und vor allem bei den Spättypen kann es zu großen Differenzen zwischen der inneren Uhr und sozialen Verpflichtungen kommen. Die Unterschiede bestehen vor allem zwischen den Wochenenden und unter der Woche. Es kommt meist zu einer Variabilität der Schlafenszeit. Eine Diskrepanz zwischen der inneren Uhr und sozialen Verpflichtungen wird als Social Jetlag bezeichnet. (53)

An den Schultagen und Arbeitstagen stehen die Menschen meist früher auf als es ihrer inneren Uhr entspricht. Dies kann zum Schlafmangel führen. Am Wochenende wird die Schlafdauer meist ausgedehnt. Dies führt zu einer ständigen Phasenverschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus und zur Verschiebung weiterer Tätigkeiten zwischen Wochenenden und Wochentagen. Diese agieren als schwache Zeitgeber und stellen ein Signal für den SCN dar, welches zu einer Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus führen kann. Die laufende Phasenverschiebung von Aktivitäten und der Schlafmangel können zu den Angststörungen, Depressionen und zu einer veränderten Leistungsfähigkeit führen. (4)

Social Jetlag wird als Störfaktor für den zirkadianen Rhythmus angesehen und als Risikofaktor für das Übergewicht und weitere Folgeerkrankungen. In einer Studie der medizinischen Universität von Uberlândia hat man 292 Personen mit chronischen Erkrankungen, die auf Adipositas zurückzuführen sind, bezüglich ihres Schlafmusters befragt. Die ausgewählten Personen wiesen Übergewicht, DM2, systemische arterielle Hypertonie oder eine Dyslipidämie auf.

Bei den Partizipanten wurden die Zubettgehzeiten, das Aufstehen, die Schlafdauer und die Unterschiede zwischen Wochenende und unter der Woche dokumentiert. Mit den erhobenen Daten teilte man die Teilnehmer und die Teilnehmerinnen der Studie in eine Gruppe mit Social Jetlag und eine Gruppe ohne Social Jetlag ein. Ein Social Jetlag wurde ab einer Differenz von mehr als einer Stunde zwischen Wochenende und unter der Woche klassifiziert. Die Personen wurden nach ihrem Essenskonsum der letzten 24 Stunden befragt. Es wurde dokumentiert über welchen Zeitraum sie in 24 Stunden die Nahrung konsumierten, wie viele Mahlzeiten sie konsumierten, die Kalorienanzahl und zu welchen Nahrungsmitteln sie griffen. Es wurde verglichen, ob es Unterschiede zwischen der Gruppe mit Social Jetlag und der Gruppe ohne Social Jetlag gab. Die Analyse ergab, dass die Personen mit Social Jetlag mehr Kalorien zu sich nahmen, mehr Proteine, Fette,

gesättigte Fettsäuren, mehr Fleisch und Süßigkeiten als die Personen, die keinen Social Jetlag aufwiesen. (54)

Die Stadt Hoorn in den Niederlanden hat eine Studie bezüglich des Social Jetlags durchgeführt, die repräsentativ für die gesamte Bevölkerung der Niederlande sein sollte. An der Studie haben 1585 Personen teilgenommen und mit dem Munich ChronoType Questionnaire wurde der Social Jetlag der Teilnehmer und der Teilnehmerinnen ermittelt. Durch den Fragebogen wurden die unterschiedlichen Schlafenszeiten zwischen den Wochenenden und unter der Woche analysiert. Bei den Befragten reichte der Social Jetlag von null Stunden bis vier Stunden und 30 Minuten. Die Personen wurden in drei Gruppen eingeteilt, um die Effekte des Social Jetlags auf die Gesundheit zu ermitteln. Eine Gruppe wies einen Jetlag von unter einer Stunde auf, die zweite von einer bis zwei Stunden und die dritte Gruppe wies einen Jetlag über zwei Stunden auf. Bei den Personen wurde der Nüchternblutzucker, das Cholesterin, die Triglyceride, der Blutdruck und der Hüftumfang bestimmt. Das Ziel der Studie war es die Beziehung zwischen dem Social Jetlag und dem metabolischen Syndrom, DMT2 beziehungsweise einem Prädiabetes zu stellen. Bei den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie, die jünger als 61 Jahre waren und einen Social Jetlag von über zwei Stunden aufwiesen, stellte man ein zweifach erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom, Prädiabetes und DMT2 fest. Das Risiko ergab sich durch den höheren Glukosespiegel und höheren Hüftumfang, den jene Personen, in Vergleich zu den Personen mit geringeren Social Jetlag, aufwiesen. Bei den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie, die älter als 61 Jahre waren, konnte kein Zusammenhang zwischen den Marken für metabolische Störungen und dem Social Jetlag gestellt werden, da in dieser Altersgruppe der Social Jetlag abnahm. Hingegen wiesen mehr Personen in dieser Altersgruppe ein metabolisches Syndrom und DMT2 auf als in der jüngeren Gruppe. Social Jetlag minimiert sich im Alter, da die Verpflichtungen, wie Arbeit und Schule wegfallen. Bei diesen Personen kann durch einen Fragebogen, der auf die jetzigen Gewohnheiten beschränkt ist, nicht ermittelt werden, ob sie früher einen Social Jetlag aufwiesen und somit kann die Auswirkung eines Social Jetlags in dieser Altersgruppe nicht genau ermittelt werden. (55)

3.4.3 Zeitverschiebung durch Reisen

Reisen, die mehrere Zeitzonen überschreiten, resultieren in Störungen des zirkadianen Rhythmus. Der Zeitplan der inneren Uhr wird durcheinandergebracht und es kommt zum Jetlag. Als Jetlag bezeichnet man die langsame Anpassung von physiologischen Rhythmen und Verhaltensweisen an die neue Zeitzone. Es kommt zu einer vorübergehenden Diskrepanz zwischen der inneren Uhr und der Zeitzone, die sich durch Erschöpfung, Unwohlbefinden, Depression, Reizbarkeit und eine schlechtere mentale Performance äußert. Ebenso kann es zu Beschwerden des Gastrointestinaltrakts kommen, da häufig in der neuen Zeitzone Essen zu einer untypischen Zeit konsumiert wird. (4)

Die Symptome des Jetlags sind vorübergehend und das Ausmaß hängt von den Zeitzonen ab, die überschritten wurden. Es spielt nicht nur eine Rolle, wie viele Zeitzonen überschritten wurden, sondern ebenso die Himmelsrichtung, denn es kommt bei Reisen, die in Richtung Osten gehen zu einer langsameren Anpassung. Nicht jede Person weist die gleiche Ausprägung von Symptomen eines Jetlags auf, denn es bestehen individuelle Variationen, wie Menschen mit weiten Reisen umgehen. Bei Reisen über mehrere Zeitzonen kommt es zu einer Veränderung der Schlafqualität, weil sich ein Jetlag auf den Schlaf-Wach-Rhythmus auswirkt. Bei einer Reise in Richtung Osten wird der Schlaf-Wach-Rhythmus nach vorne verschoben. Reisende zeigen in der zweiten Nacht in der neuen Zeitzone die Einschlafprobleme, die über mehrere Tage anhalten. In der ersten Nacht kommt es zu keinem Problem beim Einschlafen. Dies liegt vermutlich am Faktor S. Unter Faktor S versteht man den Schlafdruck, der sich, während der Wachphase aufbaut und zu Schlafbedarf führt und im Schlaf wieder abgebaut wird. Er ist gemeinsam mit dem Faktor C, der die zirkadiane Komponente in der Steuerung des Schlafs darstellt für die Schlafregulation verantwortlich. Reisen in Richtung Westen führen zu einer kürzeren Dauer von Veränderungen der Schlafqualität im Vergleich zu Reisen ostwärts, da sich der Körper schneller an die neue Zeitzone adaptiert. Bei Reisen westwärts haben Personen kein Problem einzuschlafen, jedoch treten Probleme auf den Schlaf über die Nacht zu erhalten. Das Verständnis für die Auswirkungen eines Jetlags kann helfen zu verstehen,

wie sich wiederum zirkadiane Störungen auf metabolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Dysfunktionen, Karzinome und kognitive Defizite auswirken. (4, 56)

3.3 Epigenetik

Die DNA-Methylierung stellt eine epigenetische Regulation dar und durch die DANN-Methylierung können die Gene unterdrückt werden. Über die Auswirkungen der Epigenetik auf metabolische Störungen weiß man noch wenig, jedoch gibt es Hinweise dafür, dass die Faktoren, die von der genetischen Disposition unabhängig sind für die Insulinresistenz eine Rolle spielen und es bestehen Assoziationen, dass epigenetische Faktoren, wie die DNA-Methylierung eine Rolle in der Pathogenese von DMT2 haben. Faktoren, wie Ernährung und Sport, können über den Mechanismus der DNA-Methylierung dazu beitragen, dass eine Prädisposition für eine Erkrankung entsteht. Es wird angenommen, dass epigenetische Veränderungen auf die Nachkommen übertragen werden können, die in der Folgegeneration zu einem erhöhten Risiko für Adipositas beitragen. (11, 57)

Mit dem Einfluss der Epigenetik auf den Schlaf-Wach-Rhythmus hat sich die die Universität von Uppsala beschäftigt. In einer Studie mit 15 Personen hat man beobachtet, wie sich der Schlafmangel auf die DNA-Methylierung auswirkt. Man hat 15 Personen nach einer Nacht mit genügend Schlaf und nach einer Nacht mit akutem Schlafmangel untersucht. Man hat nach der Nacht mit genügend Schlaf biotisches Material vom Musculus vastus lateralis und vom subkutanen Fettgewebe gewonnen. Ebenso erfolgte eine Biopsie nach akutem Schlafmangel. Das Material wurde in Bezug auf die Veränderungen der DNA-Methylierung untersucht und es hat sich gezeigt, dass es im Fettgewebe zu Veränderungen der DNA-Methylierung kam. Diese Veränderungen der DNA-Methylierung in den Genen wurde ebenso bei den Patienten und Patientinnen mit Adipositas und DMT2 im Fettgewebe gefunden. Die Erkenntnisse legen es nahe, dass akuter Schlafmangel und im Weiteren chronischer Schlafmangel sich auf den zirkadianen Rhythmus auswirken und mit Adipositas assoziiert sind. (58)

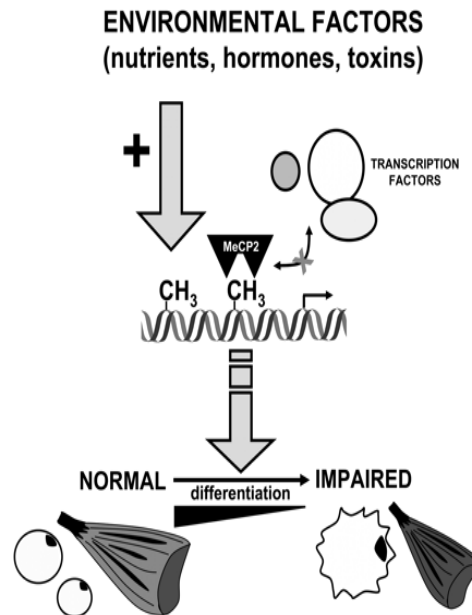


Abbildung 9 Umweltfaktoren und DNA-Methylierung modifiziert nach (57)

3.4 Einfluss der Chronotypen

Verhaltensweisen und physiologische Prozesse werden durch den endogenen zirkadianen Rhythmus angepasst. Neben endogenen Mechanismen spielen die Umweltbedingungen, wie der Hell-Dunkel-Zyklus eine Rolle. Menschen weisen unterschiedliche zirkadiane Rhythmen auf, obwohl sie den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt sind. Dies wird durch individuelle Unterschiede ausgelöst, mit denen sich die Chronobiologie befasst. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Chronotypen, die unterschiedlich auf den Hell-Dunkel-Zyklus reagieren. In der Abbildung 10 kann man sehen, dass zwischen Frühtypen und Abendtypen differenziert wird. Morgenmenschen sind am meisten aktiv in der ersten Phase des Tages. Dagegen tendieren die Abendtypen dazu schwerer in der Früh aufzustehen und sie erreichen ihre mentale und körperliche Bestleistung erst verzögert über den Tag. Neben den beiden Typen unterscheidet man noch den Mischtyp, der eine weniger starke zirkadiane Präferenz aufweist und zum häufigsten Typ in der Erwachsenenbevölkerung gehört. (59, 60)

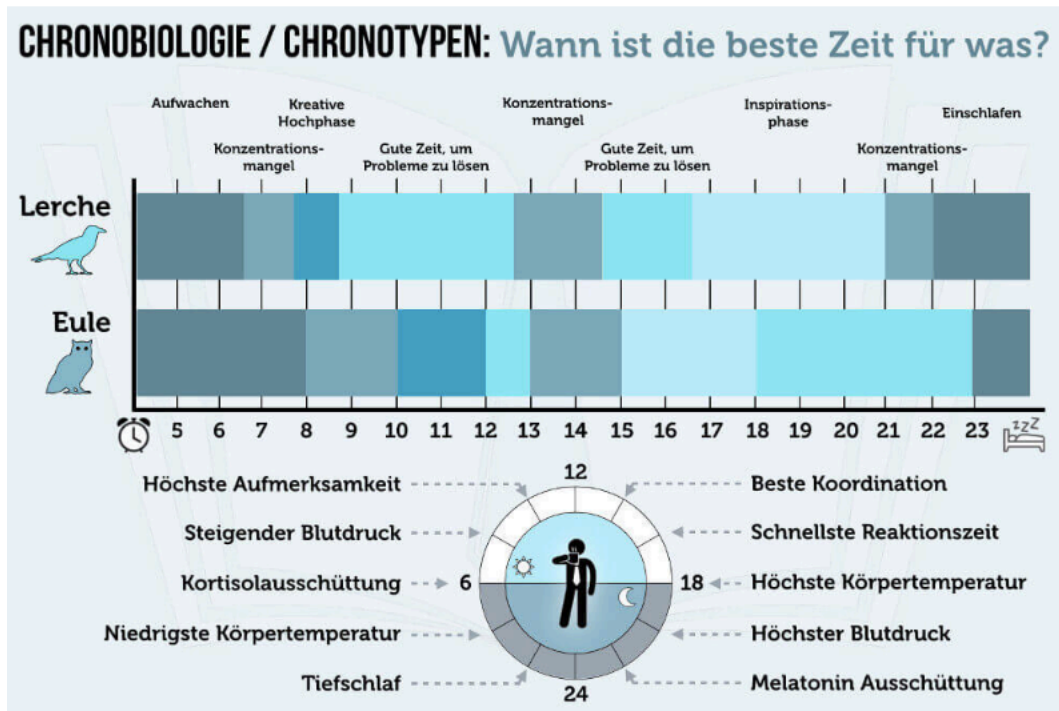


Abbildung 10 Verschiedene Chronotypen modifiziert nach (61)

Die Schwankungen der unterschiedlichen Chronotypen können sich zwei bis drei Stunden voneinander unterscheiden und somit sind verschiedene Körperfunktionen, wie die Körpertemperatur, das Melatonin, das Cortisol und andere Hormonsekretionen in ihrer täglichen Schwankung abhängig vom Chronotyp. Der zirkadiane Rhythmus beeinflusst vor allem den Schlaf-Wach-Rhythmus. Bei den Frühtypen ist er nach vorne verschoben und bei den Abendtypen ist er verspätet. Grundsätzlich sind die Abendtypen mehr durch die Gesundheitsprobleme und Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet als Frühtypen. Die unterschiedlichen Chronotypen können durch die Fragebögen ermittelt werden, wie zB. durch den Munich ChronoType Questionnaire oder durch den Morningness-Eveningness-Questionnaire von Horne und Östberg. In einer Studie konnte bestätigt werden, dass die Chronotypen, die durch die Fragebögen ermittelt wurden, mit dem Beginn der Melatoninsekretion bei gedimmtem Licht übereinstimmen. (9, 60)

Es spielen mehrere Komponenten zusammen, die die Ausprägung eines Chronotyps bestimmen. Dazu gehören innere Einflüsse, wie das Cortisol, das Melatonin, die Clock-Gene und externe Stimuli aus der Umwelt, wie der Hell-Dunkel-Zyklus, die Jahreszeiten, kulturelle Einflüsse, soziale Gewohnheiten und die städtische Lebensweise. Abendtypen gelangen durch soziale und berufliche Verpflichtungen oft in Konflikte mit der inneren Uhr, die zu einem Social Jetlag führen. Verpflichtungen zwingen die Spättypen zu einer

Zeit schlafen zu gehen, in welcher sie eigentlich durch die innere Uhr aktiv wären und sie stehen zu einer früheren Zeit auf, als sie eigentlich durch den zirkadianen Rhythmus geweckt werden würden. Diese Diskrepanz stellt einen Risikofaktor für kardiometabolische Krankheiten und Adipositas dar. Ebenso neigen Spättypen zu einem gesundheitsschädigenden Verhalten, wie keine ausgewogene Ernährung, viele sitzende Tätigkeiten, Rauchen, schlechteren Schlaf als Menschen, die zum Frühtyp gehören. (59)

Forscher der Korea University haben sich mit der Frage beschäftigt, welchen Einfluss ein Spättyp auf die Entstehung des metabolischen Syndroms und DMT2 im mittleren Lebensalter von Menschen hat. Man hat eine Studie mit 1620 Personen durchgeführt, die im Alter von 47-59 Jahren waren. Man hat durch einen Fragebogen den Chronotyp der Teilnehmer und die Teilnehmerinnen ermittelt und die Krankheitsgeschichte der Personen erhoben und vor allem auf Krankheiten, wie DMT2, das metabolische Syndrom, die Sarkopenie und viszerale Adipositas geachtet. Im Weiteren hat man bei den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie durch einen DEXA Scan den Fettanteil und die Muskelmasse bestimmt. Im Labor wurden der Blutzucker, die Triglyceride, das HDL- und LDL-Cholesterol bestimmt. Ebenso wurde der Blutdruck und der BMI der Personen ermittelt. Diese Werte sollten metabolische Störungen der Teilnehmer und die Teilnehmerinnen anzeigen. Bei der Studie wurden die Unterschiede zwischen Männer und Frauen ausgewertet. Bei Abendtyp-Frauen wurde ein höherer Hüftumfang bemerkt, erhöhte Triglyceridwerte und viszerales Fett, jedoch wurde dies bei den Abendtyp-Männern nicht beobachtet. In der Abbildung 11 kann man sehen, dass bei Frauen, die zum Abendtyp gehören, eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung vom metabolischen Syndrom besteht. Bei Männern wurde das nicht bemerkt, jedoch sieht man in der Abbildung 11, dass bei Männern, die dem Abendtyp zugeordnet werden, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für DMT2 vorliegt. (60)

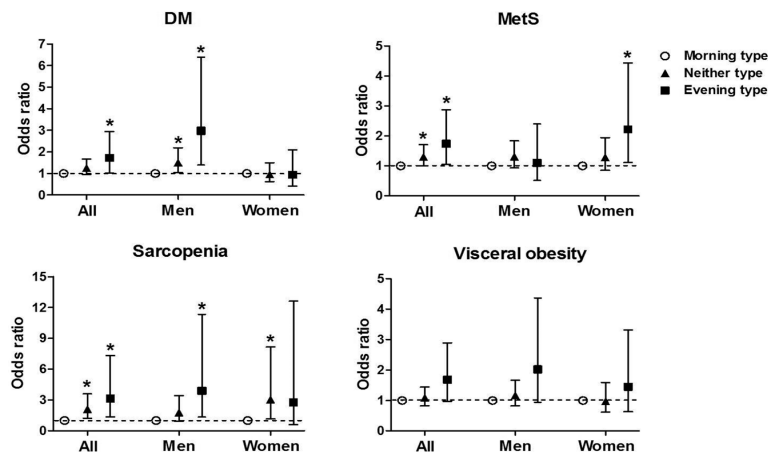


Abbildung 11 Chancenverhältnis für DMT2, metabolisches Syndrom, Sarkopenie und viszerale Adipositas für Chronotypen modifiziert nach (60)

Chronotypen haben einen Einfluss auf die Krankheit und Gesundheit und vor allem bei der Behandlung von schwer kranken Patienten und Patientinnen kann es wichtig sein den Chronotyp zu berücksichtigen. Patienten und Patientinnen erfahren große Abweichungen ihres zirkadianen Rhythmus durch die Umgebung auf einer Intensivstation. In der Nacht sind sie häufig künstlichem Licht aus den Gängen und von den Monitoren ausgesetzt und das Licht als Zeitgeber stört die innere Uhr. Über den Tag hingegen erfahren die Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation wenig Licht. Neben dem Licht spielt das Essen auf der Intensivstation als Zeitgeber eine Rolle. Patienten und Patientinnen bekommen häufig parenteral oder enteral kontinuierlich Nahrung. Dies widerspricht der normalen menschlichen Nahrungsaufnahme, die durch ein nächtliches Fasten gekennzeichnet ist. Im Weiteren fehlen bei Patienten und Patientinnen auf der Intensivstation physische Aktivitäten, die ebenso einen Einfluss auf die Synchronisation der biologischen Uhren beitragen. Schlafstörungen und das Delir sind manifeste Erscheinungen einer Störung des zirkadianen Rhythmus bei Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation. Dies schlägt sich auf die Therapieerfolge nieder und daher ist es sinnvoll den Chronotypen eines Patienten zu kennen und in der Therapie zu beachten. Es kann sinnvoll sein künstliches Licht in der Nacht zu minimieren und durch Ohrstöpsel für Patienten und Patientinnen die Geräusche zu reduzieren. Ebenso kann eine frühe Physiotherapie sinnvoll sein, um durch physische Aktivitäten die Synchronisation der biologischen Uhr zu unterstützen. Diese Interventionen können dazu beitragen den zirkadianen Rhythmus eines Patienten und einer Patientin auf der Intensivstation zu wahren und eine Desynchronisation zwischen peripheren Uhren und SCN zu vermeiden.

Ein Monitoring des zirkadianen Rhythmus auf der Intensivstation könnte ein Schritt sein, ein Delir und Schlafstörungen zu umgehen. Die Messung der Melatonin- und Cortisolkonzentrationen im Serum, die Bestimmung der Melatoninmetaboliten im Urin und eine Aufzeichnung des Schlaf-Wach-Rhythmus können dabei helfen die Entgleisungen des zirkadianen Rhythmus zu umgehen und dagegen vorzugehen. Grundsätzlich sind die Therapiestrategien basierend auf den Chronotypen ein neues Feld auf der Intensivstation, welches die Therapie einer schwer erkrankten Person optimieren kann. (9)

Generell kann die Bestimmung eines Chronotypen in der Medizin sehr wichtig sein, um verschiedene Krankheitsbilder zu vermeiden oder richtig zu therapieren. Die Kenntnis des Chronotypens einer Person können in der Behandlung von schwer kranken Patienten und Patientinnen auf der Intensivstation wichtig sein, aber ebenso in der Behandlung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom. Vor allem in der Therapie von Adipositas ist es wichtig den Chronotypen zu bestimmen und sich an den individuellen Typen in der Ernährungstherapie anzupassen. (59)

3.5 Einfluss von endogenen zirkadianen Rhythmen und anderen Faktoren

Zirkadiane Rhythmen, die auf einen Zeitraum von etwa 24 Stunden generiert sind, werden durch extrinsische Einflüsse aus der Umwelt und durch endogene Einflüsse gesteuert. Der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Abfolge von Essen und Fasten, endokrine und metabolische Prozesse werden in dieser Weise gesteuert. Kommt es zu einer Diskrepanz der inneren Uhr und externen Einflüsse werden diese Rhythmen gestört. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn Menschen konstant unter dem Einfluss von Licht sind oder Essen immer zur Verfügung steht. Viele Prozesse in unserem Körper, wie die Hormonproduktion oder die Energiebereitstellung und der Energiebedarf variieren über den Tag und unterliegen der Steuerung des SCN und der peripheren Uhren. (42)

3.5.1 Schlaf-Wach-Rhythmus

Der Schlaf-Wach-Rhythmus und der zirkadiane Rhythmus sind voneinander abhängig. Durch die Evolution ist das menschliche Leben an einen Wechsel zwischen Tag und Nacht

angepasst. Interne und externe Stimuli bestimmen den Schlaf-Wach-Rhythmus. Der Hell-Dunkel-Zyklus hat eine regulierende Wirkung auf den Schlaf und ohne diesen Einfluss würde sich die Periodendauer des Schlafs verlängern. Dies gilt für alle Schlaftypen. Genetisch unterscheidet man bei Schlaftypen, die Lerchen, die ebenso als Frühaufsteher bezeichnet werden und die Eulen, die man auch Spätaufsteher nennt. Globale Trends, wie die Langstreckenreisen und die Schichtarbeit lösen die Störungen der Rhythmen aus, die sich auf eine Vielzahl von metabolischen Prozessen im Körper auswirken und zu einem geänderten Essverhalten führen können. (40, 62)

Schlafregulation und Schlafphasen

Schlaf ist für den Menschen lebensnotwendig und führt zu einer Bewusstseinsminderung, die durch innere oder äußere Reize unterbrochen werden kann. Während des Schlafs kommt es zu vegetativen Veränderungen, wie zur Abnahme der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Körpertemperatur und der Muskelspannung. Viele endokrinologische Prozesse sind hingegen während des Schlafs in höherer Bereitschaft als über die Wachphase. Exogene Faktoren, wie die Schichtarbeit und der Jet-Lag können dazu führen, dass der zirkadiane Rhythmus und der Schlaf-Wach-Rhythmus nicht mehr im Einklang sind.

Beim Schlaf unterscheidet man verschiedene Zyklen. Bei einer jungen gesunden Person beginnt der Zyklus zuerst mit einem oberflächlichen Schlaf gefolgt von einer Tiefschlafphase. Danach wird der Schlaf durch den REM-Schlaf beendet. In einer Nacht werden während des Schlafens vier bis sechs dieser Zyklen durchgespielt. Wie lange Menschen schlafen, hängt stark vom Lebensalter ab. In der Abbildung 12 kann man die Unterschiede des Schlaf-Wach-Muster in unterschiedlichen Lebensjahren sehen. Neugeborene durchlaufen ihren Schlaf-Wach-Zyklus alle drei bis vier Stunden. In den folgenden Lebensjahren nimmt die Gesamtschlafdauer ab und erreicht ca. im 30. Lebensjahr ein Plateau und pendelt sich bei einer Schlafdauer von sieben bis acht Stunden pro Nacht ein. Als junger Erwachsener weist man das Maximum an Tiefschlafphasen auf, die mit zunehmendem Alter abnehmen und der oberflächliche Schlaf nimmt zu. (63)

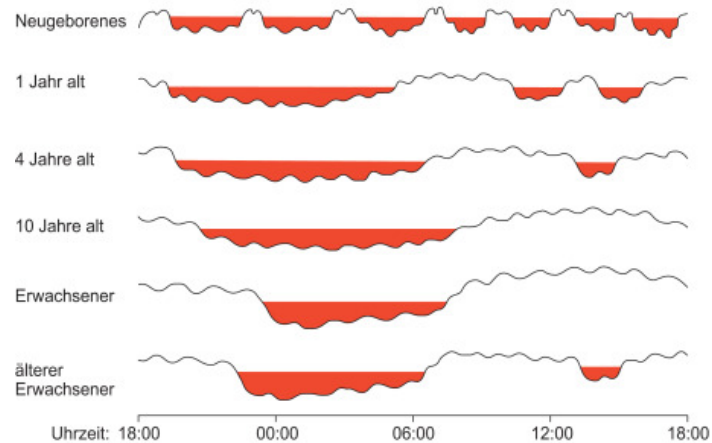


Abbildung 12 Schlaf-Wach-Muster in unterschiedlichen Lebensjahren modifiziert nach (63)

Eine Verminderung der Schlafdauer oder der Schlafqualität ist ein großes Problem in den Industriestaaten. Der gesellschaftliche Wandel durch Medien und zunehmender Mobilität stört die Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem zirkadianen Rhythmus. Schlafmangel führt zu einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten und mindert die körperliche Leistung im Beruf und in der Freizeit. Dämmerung begünstigt die Melatoninsekretion und signalisiert dem Körper die Schlafenszeit, jedoch kann künstliches Licht diese Funktion verfälschen. Ebenso sind Schlafstörungen mit der Entwicklung von Depressionen, einer Suchtmittelabhängigkeit, einer arteriellen Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und Adipositas assoziiert. Fehlender Schlaf oder eine mangelnde Schlafqualität beeinflusst ebenso endokrine und immunologische Prozesse im Körper. (63)

Durch eine internationale Klassifikation werden die Schlafstörungen in die Insomnien, die Hypersomnien, die Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und die Parasomnien eingeteilt. Insomnien gehören zu den häufigsten Störungen und sind gekennzeichnet durch eine zu kurze Schlafenszeit oder eine schlechte Schlafqualität. Bei Hypersomnien kommt es zu ausgedehnten Schlafphasen oder Schlafanfällen während des Tages. Im Weiteren werden Schlafstörungen dadurch ausgelöst, wenn es zu einer Desynchronisation der inneren Uhr kommt. Der SCN, der Haupttaktgeber des zirkadianen Rhythmus hat eine wichtige Rolle für die Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus. (64)

Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch ein Zwei-Prozess-Modell beschrieben. Auf den SCN wirkt der Stimulus Licht und die Melatoninsekretion. Dieser Prozess wird als Prozess C (circadian) benannt. Der Prozess C wird von der inneren Uhr gesteuert und unterliegt einen tagesperiodischen Verlauf. Neben dem Prozess C gibt es den Prozess S, der für die Schlafregulation wichtig ist. Prozess S nimmt im Verlauf der Wachphase zu und wird im Schlaf wieder abgebaut. In der Abbildung 13 kann man sehen, dass im Laufe des Tages der Einfluss des Prozess S auf den Organismus zunimmt und es kommt ein Schlafbedürfnis auf. Beide Prozesse sind für den Schlaf-Wach-Rhythmus verantwortlich und sie tragen dazu bei, ob eine Person zum Chronotyp Eule oder Lerche gehört. (64)

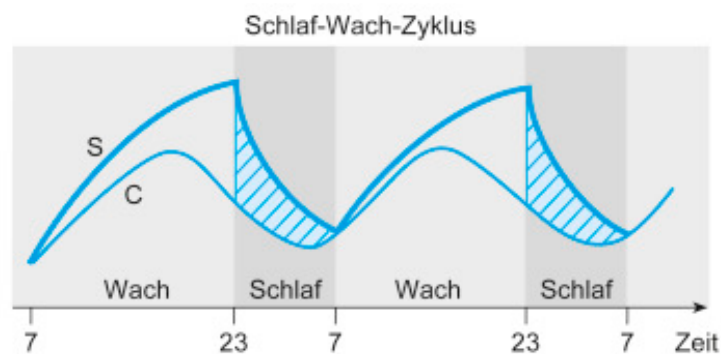


Abbildung 13 Zwei-Prozess-Modell modifiziert nach (64)

Variabilität der Schlafenszeit

Neben dem Schlafmangel und einer verminderten Schlafqualität stellen auch eine Variabilität der Schlafenszeit einen Auslöser für Störungen der inneren Uhr dar. Unterschiedliche Zubettgehzeiten zwischen den Wochentagen und den Wochenenden beeinflussen den zirkadianen Rhythmus.

In einer Studie hat man untersucht, wie sich regelmäßige Schlafenszeiten auf den Körperfettanteil auswirken. Man hat dafür 37 Frauen über eine Periode von 6 Wochen beobachtet. 29 Frauen reduzierten ihre Variabilität der Schlafenszeiten und gingen täglich immer zur gleichen Zeit schlafen und standen jeden Tag zu einer bestimmten Uhrzeit auf. Acht Frauen behielten ihre unterschiedlichen Schlafenszeiten bei oder erhöhten sie. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Frauen in der Studie, die Abweichungen von Schlafenszeiten vermieden, ihr Körperfett reduziert haben, im Vergleich zu denen, die in

den sechs Wochen ihre Variabilität in den Zubettgehzeiten beibehielten oder verstärkten. Man hat aus dieser Studie die Folgerung gezogen, dass eine Reduktion der Abweichungen von Schlafenszeiten, ohne die Schlafdauer zu verändern zu einer Reduktion des Körperfett führt und somit die kardiovaskuläre Gesundheit unterstützt. (65)

Der Schlaf-Wach-Rhythmus und Stoffwechselstörungen

Das zirkadiane System ist eng verbunden sowohl mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus als auch mit den Stoffwechselprozessen. Kommt es zu metabolischen Störungen oder zur Störung des Schlafverhalten, wirken sich beide Faktoren aufeinander aus. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Schlafdauer einen Einfluss auf die Gewichtsabnahme bzw. -zunahme hat. Bei der Schlafstörung Narkolepsie kommt es zu einer exzessiven Tagesschläfrigkeit durch den Verlust von Neuronen die Hypocretin produzieren. Personen mit dieser Schlafstörung weisen einen erhöhten BMI und eine erhöhte Inzidenz für Adipositas auf. Eine weitere Störung, die den Schlaf beeinflusst, ist das NES. Dieses Syndrom ist ebenso mit einer Veränderung von metabolischen Prozessen und Adipositas vergesellschaftet. Eine große Frage besteht, in welchem Ausmaß metabolische Prozesse durch den Schlafmangel oder den zirkadianen Rhythmus per se oder durch eine Kombination aus beiden Einflüssen gestört werden können. (66)

Ernährung und Schlafmangel

In verschiedenen Studien wird darüber diskutiert, ob die Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zu einer geänderten Nahrungsmittelauswahl führen können. Schlafmangel und eine verminderte Schlafqualität werden als Faktoren assoziiert, die dazu führen, dass Personen dazu tendieren ungesunde Lebensmittel mit einem hohen Fettgehalt auszuwählen. Es gibt aber keine klare Linie in welchem Ausmaß der Schlaf die Ernährungsweise beeinflusst. In den Studien wird darüber diskutiert, dass eine geänderte Hirnaktivität bei dem Schlafmangel dazu führt, dass zu den Lebensmitteln mit höherer Energiedichte gegriffen wird. Dies soll vor allem durch den Nucleus Accumbens im Gehirn ausgelöst werden. Ebenso führt der Schlafmangel zu einer Veränderung der Insulinausschüttung und kann dazu beitragen, dass zu ungesunden Lebensmitteln gegriffen wird. (40)

In einer Studie mit 225 Personen und einer Kontrollgruppe aus 27 Personen hat man untersucht, ob der Schlafmangel eine Gewichtszunahme begünstigt. Die 225 Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie schliefen für fünf aufeinanderfolgende Nächte nur vier Stunden pro Nacht. In der Studie hat man beobachtet, dass die Personen, die vier Stunden pro Nacht geschlafen hatten, mehr Gewicht zugelegt haben und mehr Kalorien pro Tag über ihren Tagesbedarf (130 +/- 43%) konsumiert haben. Die Kontrollgruppe hat keine extra Kalorien zu sich genommen. Die zusätzlichen Kalorien wurden vor allem in der Uhrzeit von 22:00-03:59 Uhr konsumiert, denn die Personen nahmen in dieser Zeit 553,9 +/- 265,8 Kalorien zu sich. In der Studie konnte jedoch kein Unterschied in der Verteilung von den Makronährstoffen bemerkt werden, denn die Verteilung von den Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten in der Ernährung hat sich unter dem Schlafmangel nicht verändert. Trotzdem konnte bemerkt werden, dass am 4. Protokolltag unter Schlafrestriktion mehr Fett konsumiert wurde als zuvor. Die Menge an den Kohlenhydraten und Proteinen blieb gleich. Die Limitation der Studie liegt darin, dass nur die Auswirkungen von fünf Nächten beurteilt wurden und somit kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob chronischer Schlafmangel zu einem erhöhten Konsum von Fetten führt. (67)

In einer Metaanalyse, die sich mit dem Faktor Schlafmangel in Bezug auf die Ernährungsweise beschäftigt hat, konnte festgestellt werden, dass der Schlafmangel mit einer höheren Kalorienzufuhr vergesellschaftet ist. Unter Laborbedingungen tendierten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen dazu, wenn ihnen Essen ad libitum zur Verfügung stand unter Schlafmangel mehr Nahrung zu sich zu nehmen. Die erhöhte Kalorienzufuhr unter Schlafmangel könnte als Faktor angesehen werden, der zu Übergewicht beiträgt. Die Studien in der Metaanalyse haben jedoch keine Langzeitfolgen beurteilt, da keine länger als drei Wochen dauerte. (68)

Das veränderte Essverhalten unter Schlafrestriktion könnte mit hormonellen Veränderungen von Sättigungshormonen zu tun haben. Dies betrifft vor allem das Leptin und das Ghrelin. Schlafmangel hat einen Einfluss auf die Hormonausschüttung. Eine erhöhte Ghrelin-Konzentration kann dafür verantwortlich sein, dass die Personen nach der Schlafrestriktion mehr Kalorien zu sich nehmen. Es gibt noch weitere hormonelle Faktoren, die nicht völlig erforscht sind und das Hungergefühl beeinflussen. Grundsätzlich führt eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus zu schweren metabolischen Konsequenzen. Schlafmangel hängt vor allem mit einem gestörten Glukosestoffwechsel zusammen. In

einer Studie konnte gezeigt werden, dass es bei den Teilnehmern und Teilnehmerinnen nach 5 Nächten mit vier Stunden Schlaf pro Nacht zu einer 24% Reduktion der Insulinsensitivität kam. Zusätzlich hat sich der zirkadiane Rhythmus der TSH-Sekretion verändert und die nächtliche Kortisolsekretion wurde erhöht.

Im Allgemeinen gibt es viele Studien, die sich damit beschäftigen, dass sich der Schlafmangel auf metabolische Prozesse und die Ernährungsweise auswirkt, jedoch gibt es auch viele Gegenargumente, die aufgeworfen werden. (40)

Der Einfluss des Lebensalters auf den Schlaf

Mit dem Lebensalter verändert sich die Schlafqualität und die Schlafdauer, denn ältere Menschen weisen eine deutlich schlechtere Schlafqualität auf und eine kürzere Schlafdauer als die Menschen im mittleren Lebensalter. Ebenso kommt es häufiger zu nächtlichen Erwachen und einer Schläfrigkeit über den Tag, die durch Nickerchen kompensiert werden. Dieses Phänomen weist nicht nur der Mensch auf, sondern ebenso Fliegen und Nagetiere. Viele Studien mit Mäusen zeigen, dass im Alter die Produktion von Hypocretin im Hypothalamus reduziert wird. Dieser Faktor wird mit dem geänderten Schlafverhalten im höheren Lebensalter assoziiert.

Ein gestörtes Schlafverhalten wird vor allem mit neurodegenerativen Krankheiten assoziiert. Diese neurodegenerativen Erkrankungen sind mit den Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und weiteren zirkadianen Rhythmen assoziiert. Die Erkrankungen betreffen vor allem ältere Menschen. Zu den Krankheitsbildern gehören zum Beispiel der Morbus Alzheimer, die Parkinson-Krankheit und die Chorea Huntington. Mit der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen sind metabolische Dysregulationen vergesellschaftet. Vor allem der Morbus Alzheimer wird in Bezug mit einer Insulinresistenz gebracht.

Adipositas in der Kindheit mag nicht nur ein Risiko für Diabetes mellitus (DM) sein, sondern auch für kognitive Störungen im höheren Lebensalter. Der Großteil der metabolischen Prozesse in unserem Körper unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und die Störungen der inneren Uhren wirken sich auf die Stoffwechselprozesse aus. Schlafmangel stört die Rhythmik metabolischer Prozesse und erhöht das Risiko für eine Insulinresistenz.

Die Insulinresistenz ist mit dem Morbus Alzheimer assoziiert. Es stellt sich die Frage in welchem Ausmaß eine Störung des zirkadianen Rhythmus metabolische Prozesse beeinflusst und dies wiederum zur Entstehung von Alzheimer beiträgt. (69)

3.5.2 Der zirkadiane Rhythmus der postprandialen Antwort

Gene werden rhythmisch exprimiert und die Expression ist stark vom Gewebstyp abhängig. Dies wurde an den Mäusen mit den Genmutationen in den Clock-Genen untersucht. Vor allem die Verwertung von den Nährstoffen zeigt zwischen Tag und Nacht die Veränderungen in Geweben mit hoher metabolischer Aktivität. Ein Beispiel dafür sind die Veränderungen der Verwertung der Nährstoffe in der Leber, in den Muskeln und im Fettgewebe. In den Geweben werden die Veränderungen durch die innere Uhr bedingt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die postprandiale Antwort auf die Nährstoffe von der Uhrzeit abhängig ist zu der man die Nahrung konsumiert. Die Glukosetoleranz ist in der Früh höher als am Abend. Dies ist durch die Regulation der Glukoseverwertung und durch die β -Zell-Funktion im Pankreas bedingt. Die zirkadiane Uhr der β -Zellen im Pankreas führt zu einer rhythmischen Transkription der Gene für die Insulinsekretion. Bei *Bmal1* Knockout-Mäuse konnte beobachtet werden, dass es zu einer Reduktion der Insulinantwort auf die Nahrungszufuhr kam. Das Gen *Bmal1* spielt eine wichtige Rolle für den zirkadianen Rhythmus. Dies lässt darauf schließen, dass zirkadiane Uhren einen Einfluss auf die Verwertung von Makronährstoffen haben. (41)

Ebenso wird darüber diskutiert, ob es zwischen Tag und Nacht einen Unterschied in der Aufnahme und Verwertung von Fetten über die Nahrung gibt.

In einer Studie mit 10 Frauen und 15 Männer wurde untersucht, wie sich die postprandiale Antwort auf die Mahlzeiten über den Tag verändert. Im Blut wurden die Triglyceridwerte nach einer Mahlzeit am Tag und nach einer Mahlzeit in der Nacht bestimmt. Bei den Männern kam es nach einer Mahlzeit in der Nacht dazu, dass die Triglyceridwerte länger erhöht blieben als nach einer Mahlzeit am Tag. Bei den Frauen kam es zu keinen wesentlichen Unterschieden in der postprandialen Antwort. (41, 70)

In einer Tierstudie von Yuki Yasumoto et al. wurde untersucht, welchen Einfluss das Essen zu untypischen Uhrzeiten auf die metabolische Homöostase hat. Für diese Studie

wurden Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe der Mäuse durfte nur während ihrer Ruhephase essen. Die andere Gruppe durfte wiederum nur zu ihrer aktiven Phase essen. Alle Mäuse erhielten die gleiche Ernährung, um die metabolischen Effekte der unterschiedlichen Essenszeiten zu erkennen. Nach einer Woche konnte bei den Mäusen, die nur in ihrer Ruhephase aßen, bemerkt werden, dass sie mehr dazu tendierten Adipositas und Fresssucht zu entwickeln als die anderen Mäuse. Hinzu kam noch, dass sie mehr Nahrung zu sich nahmen, obwohl das Leptin im Plasma höher war als bei den Mäusen, die in ihrer aktiven Phase aßen. Dies ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass es zu einer Leptinresistenz kam, denn das Leptin vermindert das Hungergefühl und steigert das Sättigungsgefühl. Zusätzlich ist es bei den Mäusen mit dem Nahrungsverzehr in ihrer Ruhephase zu Akkumulierungen von freien Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterin in der Leber gekommen. In der Leber kam es zur Anpassung der Clock-Gene an die gezielte Essenszeit, jedoch nicht in der Skelettmuskulatur. Im Weiteren wiesen die Mäuse eine unterschiedliche physische Aktivität auf. Sie hatten die Möglichkeit an einem Laufrad zu laufen. Bei den Mäusen, die nur in ihrer Ruhephase aßen, wurde eine deutliche Reduktion von Bewegung verzeichnet. Dies weist darauf hin, dass die metabolischen Rhythmen von beiden entkoppelt wurden. Grundsätzlich kann man aus der Studie ziehen, dass das Essen in der Ruhephase mit einer Desynchronisation der peripheren Uhren assoziiert ist. Dies erhöht das Risiko für Adipositas, Fresssucht, körperliche Inaktivität und für eine Fettleber. (71)

Mit diesem Thema hat sich ebenso eine Studie der Northwestern University befasst. Sie haben untersucht, welche Rolle das Essen zu einer gewissen Uhrzeit auf die Gewichtszunahme hat. Man hat dafür die Mäuse in zwei Gruppen von je 6 Mäusen eingeteilt. Beide Gruppen erhielten eine high-fat Diät und wurden für sechs Wochen beobachtet. Die eine Gruppe erhielt das Essen während einer 12-stündigen Lichtphase, die der Ruhephase bei Mäusen entspricht. Die andere Gruppe bekam die Nahrung während der 12-stündigen Dunkelphase, die der aktiven Phase bei Mäusen entspricht. In der restlichen Zeit erhielten die Mäuse kein Essen. Mit der Studie wollte man untersuchen, wie sich die zeitliche Veränderung der täglichen Kalorienzufuhr auf das Körpergewicht auswirkt. Die beiden Gruppen erhielten die gleiche Menge an Kalorien und wiesen ähnliche Bewegungsaktivitäten auf. In der Abbildung 14 kann man sehen, dass die Mäuse, die während der Lichtphase gefüttert wurden, deutlich mehr an Gewicht zugelegt haben. Unter beiden Gruppen hat sich die Kalorienzufuhr und die Bewegungsaktivität nicht

deutlich unterschieden, jedoch waren die Mäuse, die unter der Lichtphase das Futter erhielten, weniger aktiv als die andere Gruppe, was sich auf den Energieverbrauch auswirkte und sie zeigten eine etwas höhere Nahrungsaufnahme, wie die Abbildung 14 zeigt. Diese beiden Effekte könnten den Unterschied der Gewichtszunahme der beiden Gruppen bedingt haben. Die Erkenntnisse machen es wichtig weitere Untersuchungen über den Einfluss von Essenszeiten auf die Entwicklung von Adipositas und kardiometabolische Krankheiten durchzuführen, um mögliche neue präventive Strategien für Adipositas zu finden und ebenso für therapeutische Konsequenzen. (45)

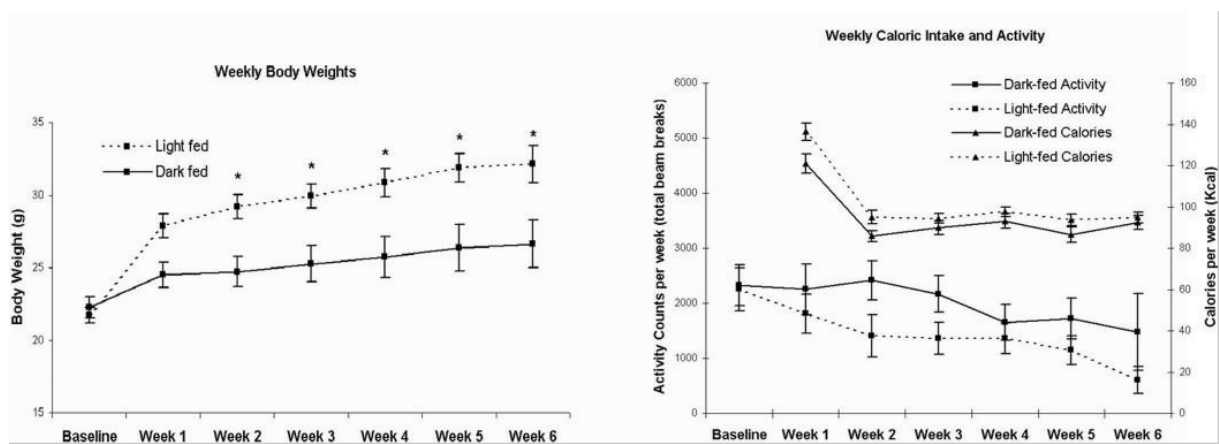


Abbildung 14 Unterschiede in der Gewichtszunahme bei Fütterung in der Dunkelheit oder bei Licht modifiziert nach (45)

3.5.3 weitere Rhythmen

Hormone

Die Sekretion von unterschiedlichen Hormonen variiert über den Tag und die Nacht. Diese Veränderungen sind durch den Wechsel von den Schlaf- und Wachphasen und durch die biologische Uhr bedingt. In der Abbildung 15 wird der tägliche Rhythmus von Hormonen gezeigt. Die Konzentration vom Hormon Leptin erreicht seine Höchstwerte in der Nacht. Bei den Wachstumshormonen wird die Spitze zwischen 2:00 und 4:00 morgens erreicht. Beim Cortisol wird die Spitze hingegen kurz vor dem Aufwachen am Morgen erreicht und das Melatonin erreicht seine höchste Konzentration in der Dunkelheit und wird über den Tag unter Lichtexposition unterdrückt. (2, 72)

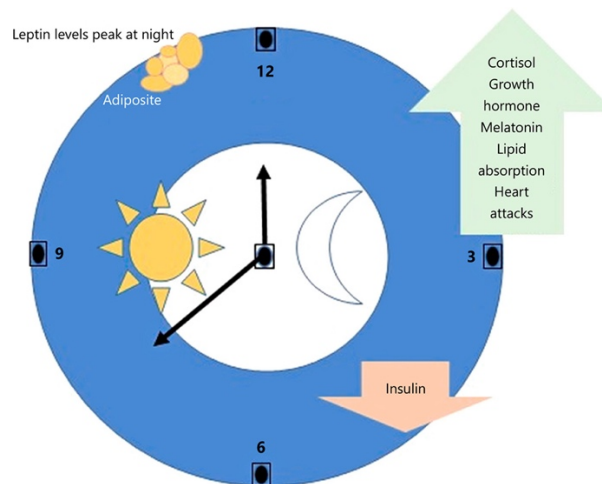


Abbildung 15 Der Rhythmus von Hormonen modifiziert nach (2)

Schlaf hat einen Einfluss auf die Regulation einiger Hormone, wie zum Beispiel auf die Wachstumshormone. Andere Hormone werden weniger durch den Schlaf in ihrer Sekretion beeinflusst und mehr durch das zirkadiane System, wie z.B. das Melatonin. Der SCN als Taktgeber des zirkadianen Systems reguliert die Konzentration von Hormonen über neuronale und humorale Signale. Manche Zellen können Hormone unabhängig vom SCN ausschütten. Die Steuerung der hormonellen Sekretion wird eng durch ein Zusammenspiel des zirkadianen Systems und Verhaltensgewohnheiten gesteuert, die wiederum Einfluss auf die innere Uhr haben. Eine Desynchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus und der inneren Uhr kann die Fluktuation von Hormonen zwischen Tag und Nacht verändern. Dies hat einen Einfluss auf den Gesundheitszustand eines Menschen und auf die Entstehung von Krankheiten. (72)

Die Abweichungen des zirkadianen Rhythmus sind vergesellschaftet mit den Störungen von endogenen zirkadianen Rhythmen, die vom SCN reguliert werden. Der SCN kontrolliert die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und wirkt somit auf den Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und endokrinen Drüsen ein. Eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kann zur Entwicklung einer viszeralen Adipositas und dem metabolischen Syndrom beitragen. (55)

Melatonin

Das Hormon Melatonin ist für den Tag-Nacht-Rhythmus verantwortlich. Es entsteht aus dem lipophilen Serotonin-Derivat, das fast zur Gänze in der Dunkelheit produziert wird. Für die Synthese ist die Aminosäure Tryptophan der Ausgangspunkt. Die Synthese des Hormons findet in der Epiphyse statt, die sich im Zwischenhirn befindet. Ein geringer Teil der Gesamtproduktion von Melatonin findet im Darm und in der Netzhaut des Auges statt. (73)

Die zirkadiane Rhythmik von Melatonin

Melatonin spielt eine wichtige Rolle um periphere Uhren des zirkadianen Rhythmus mit dem SCN zu synchronisieren. Das Hormon wird von Epiphyse ausgeschüttet. Die Sekretion beginnt zwischen 21:00 und 23:00 Uhr und hat ihren Peak zwischen 01:00 und 03:00 Uhr. Seinen Tiefpunkt erreicht das Melatonin in den Morgenstunden. Melatonin zeigt somit eine Tagesrhythmik, denn seine Sekretion steigt über die Nacht an und fällt am Morgen wieder ab. Die Melatoninsekretion wird vom Licht beeinflusst. Über die Retina werden Informationen von Lichteinflüsse an den Hypothalamus gemeldet und die Melatoninausschüttung wird durch Licht gehemmt. (9, 34)

Wissenschaftler haben gezeigt, dass der Schlaf per se einen geringen Einfluss auf den Gehalt von Melatonin im Blut hat. Die Sekretion von Melatonin wird viel mehr durch den zirkadianen Rhythmus und Licht getriggert. Sie tragen dazu bei, dass die Melatoninkonzentration in der biologischen Nacht ansteigt und über den Tag abfällt. Diese Regulation erfolgt über den SCN, der über mehrere Schaltstellen die Sekretion von Melatonin aus der Epiphyse reguliert. Die Regulation verläuft vom SCN über den Nucleus paraventricularis, den Nucleus intermediolateralis im Bereich des oberen Rückenmarks und über das Ganglion cervicale superius zur Epiphyse. Für die Existenz dieser Regulation spricht eine Veränderung der zirkadianen Rhythmik von den Patienten und Patientinnen mit einer kompletten Querschnittslähmung im zervikalen Bereich. Untersuchungen haben ergeben, dass es zu einem Verlust der zirkadianen Rhythmik der Melatoninausschüttung nach dieser Verletzung gekommen ist. Hingegen zeigen die Patienten und Patientinnen mit einer totalen Querschnittslähmung unter den dritten Brustwirbeln keine Störung der zirkadianen Rhythmik des Hormons.

Der therapeutische Einsatz von Melatonin ist ein großes Thema in der Forschung, das sich mit der Behandlung von Schlafstörungen befasst. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Effizienz vom Schlaf über den Tag verbessert werden kann, wenn das Melatonin substituiert wird. Dieser Effekt der Substitution des Hormons wird in der Studie nicht im gleichen Maß erreicht, wenn das Melatonin in der biologischen Nacht eingenommen wird. In der biologischen Nacht ist der Melatoningehalt im Blut höher und die Schlafqualität ist ebenso besser als zum biologischen Tag. Dies macht es sinnvoll das Melatonin therapeutisch bei den Schlafstörungen von Schichtarbeiter einzusetzen, die durch ihre Arbeitszeiten während des biologischen Tags schlafen müssen. Ebenso kann der therapeutische Einsatz von Melatonin unter der Therapie von β -Blocker sinnvoll sein. β -Blocker unterdrücken die nächtliche Melatoninausschüttung und reduzieren die Schlafphasen in der biologischen Nacht. Dies lässt die Frage aufwerfen, ob Patienten und Patientinnen unter der Therapie mit β -Blocker als Ko-Medikation Melatonin erhalten sollten. Im Weiteren profitierten diese Menschen von einer Melatonineinnahme, die unter chronischen endogenen Melatoninmangel leiden. (72)

In der therapeutischen Anwendung von Melatonin ist die Dosierung zu beachten. Eine Überdosierung kann die Effekte von Melatonin herabsetzen. Die Dosierung zwischen 0,5 mg und 3 mg erzielt die erwünschten Effekte. Höhere Dosen führen zu einem höheren Gehalt von Melatonin im Blut und zu einer längeren Verweildauer und die gewünschten Effekte während der Schlafenszeit weiten sich aus in eine Tageschläfrigkeit. (74)

Melatonin und seine therapeutische Bedeutung

Ein weiterer therapeutischer Einsatz von Melatonin ist in der Behandlung von metabolischen Dysfunktionen. Verschiedene Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von Melatonin in der Behandlung von metabolischen Störungen. Das metabolische Syndrom, Adipositas und DMT2 sind vergesellschaftet mit zirkadianen Störungen. Die Therapie mit dem Hormon Melatonin kann dazu beitragen die Störungen des zirkadianen Systems entgegenzuwirken und einen positiven Effekt auf metabolische Störungen zu erzielen. In einer Studie mit 41 männlichen Ratten wurde der therapeutische Effekt von Melatonin untersucht, der einer Progression von metabolischen Dysfunktionen

entgegenwirken soll. Man hat dafür die Ratten in fünf Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde einem Rhythmus von zwölf Stunden Licht und zwölf Stunden Dunkelheit im 24 Stundenintervall ausgesetzt. Die Ratten wurden mit einer Diät gefüttert, die aus 14% Fett, 32% Protein und 54% Kohlenhydraten bestand. Die zweite Gruppe wurde während der Studie konstant dem Licht ausgesetzt und erhielt eine Ernährung im Western Style, die fett- und kohlenhydratreich war. Die dritte Gruppe wurde ebenso konstant dem Licht exponiert und erhielt 20 mg/kg Melatonin. Bei der vierten Gruppe verabreichte man 150 mg/kg Metformin. Sie wurde ebenso unter konstantem Licht beobachtet und die Ratten erhielten, wie die Gruppe zwei und drei eine Ernährung im Western Style. Bei der Gruppe fünf verabreichte man 150 mg/kg Metformin und 20 mg/kg Melatonin unter der gleichen fett- und kohlenhydratreichen Ernährung. Die Studie lief zwölf Wochen und man beobachtete den Effekt von Melatonin und Metformin auf die Glukosehomöostase. Man erkannte, dass die Ratten der Gruppe 2 eine Hyperglykämie, eine Hyperinsulinämie und eine Insulinresistenz aufwiesen. Die Ratten der Gruppe drei und vier, die entweder nur Metformin oder Melatonin erhielten, zeigten moderate Effekte in der Verbesserung der metabolischen Parameter. Der größte therapeutische Effekt wurde in der Gruppe fünf verzeichnet. In der Abbildung 16 kann man sehen, dass Metformin und Melatonin in Kombination in der Stabilisierung des Glukose- und Insulinspiegels synergistisch wirken. Mit der Studie konnte gezeigt werden, dass es sinnvoll ist, in der Therapie von metabolischen Dysfunktionen die zirkadiane Komponente zu berücksichtigen und zu therapieren. (75)

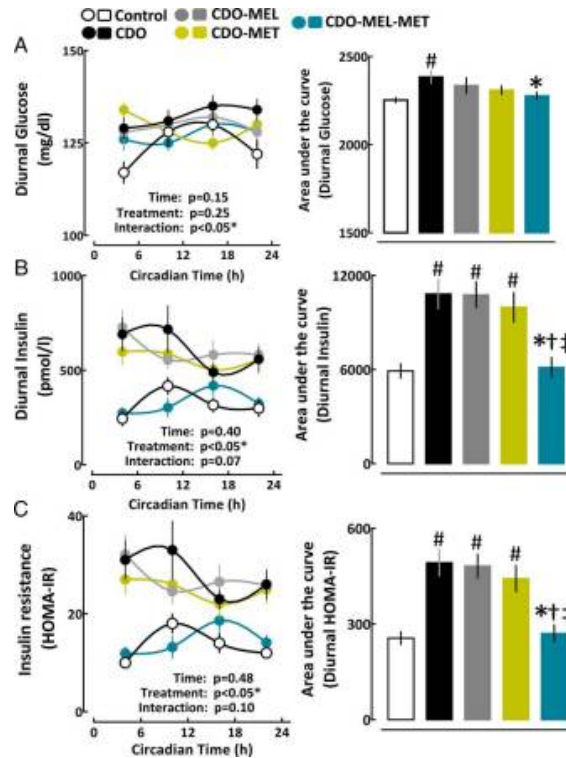


Abbildung 16 Therapeutische Effekte von Melatonin und Metformin modifiziert nach (75)

Grundsätzlich können die Studien mit den Nagetieren nicht ganz auf den Menschen übertragen werden. Der Grund dafür ist, dass die Nagetiere die nachtaktive Spezies sind. Melatonin wird in der höchsten Konzentration in der Nacht ausgeschüttet und dies sowohl bei tag- und nachtaktiven Lebewesen. Nachtaktive Spezies sind mit den höchsten endogenen Melatoninkonzentrationen aktiv und der Mensch im Gegensatz dazu nicht. Dies macht es schwierig die Daten aus den Studien von Nagern auf den Menschen zu übertragen. (72, 74)

Cortisol

Ein weiteres Hormon, welches eine stabile zirkadiane Rhythmik aufweist, ist das Kortisol. In der Mitte der biologischen Nacht steigt die Konzentration von Kortisol rapide an und weist ihren Peak am biologischen Morgen auf. Für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik von Kortisol ist vor allem der SCN ausschlaggebend. Er steuert über einen neuronalen und hormonellen Weg die Sekretion von Kortisol aus der Nebennierenrinde. Ebenso ist der Schlaf ein Thema in der Regulation der Kortisolsekretion. Schlaf per se

unterdrückt die Kortisolproduktion. Die Wirkung ist aber schwach im Vergleich zur Regulation des zirkadianen Rhythmus. (72)

Wachstumshormone

Der Einfluss auf die Sekretion von Wachstumshormonen ist durch das zirkadiane System gering. Die Konzentration von Wachstumshormonen wird vor allem durch den Schlaf beeinflusst. Das Level von den Wachstumshormonen steigt über die Nacht an. Der größte Anstieg wird zu Beginn der Schlafenszeit verzeichnet unabhängig davon, ob über Tag oder Nach geschlafen wird. Wachstumshormone werden während des Schlafs intermittierend sezerniert. (72, 76)

Prolaktin

Prolaktin ist ein Peptidhormon, welches im Hypophysenvorderlappen gebildet wird und in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die wichtigste Aufgabe von Prolaktin ist die Vorbereitung der weiblichen Brust auf die Milchbildung. Ein Saugreiz an der Mamille der Brust führt zur vermehrten Ausschüttung von Prolaktin und dies fördert die Milchproduktion in der Mamma. Bei Frauen und Männern ist der Serumspiegel von Prolaktin fast ident, jedoch steigt während der Schwangerschaft der Prolaktinspiegel einer Frau um ca. das 20-fache. (73)

Die zirkadiane Rhythmik von Prolaktin

Man hat in einer klinischen Studie untersucht, ob Prolaktin eine zirkadiane Rhythmik aufweist. Dafür wurden zehn Frauen und zwölf Männer unter konstanten Bedingungen beobachtet. Man konnte einen endogenen zirkadianen Rhythmus bei Männern und Frauen nachweisen, der weitgehend unabhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus war. Bei Frauen war der endogene Rhythmus stärker ausgeprägt als bei den Männern. Männer wiesen einen Tiefpunkt in der Prolaktinausschüttung am biologischen Morgen und frühen Nachmittag auf und ein Plateau am späten Nachmittag, am Abend und in der Nacht. Bei Frauen ist der zirkadiane Rhythmus von Prolaktin abhängig vom Menstruationszyklus. In der Follikelphase steigt bei Frauen die Prolaktinkonzentration am späten Nachmittag an und bleibt über die Nacht hoch bis sie zum biologischen Morgen absinkt und am späten

Morgen ihren Tiefpunkt erreicht. In der Lutealphase hat die Prolaktinkonzentration am späten biologischen Nachmittag bzw. am frühen Abend ihren Höhepunkt und fällt dann zur Schlafenszeit ab und erreicht in der späten biologischen Nacht ihren zweiten Höhepunkt. Am späten biologischen Morgen erreicht der Serumspiegel von Prolaktin seinen Tiefpunkt. (72)

Insulin

Bei Insulin handelt es sich um ein Peptidhormon, das in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und dafür verantwortlich ist den Blutzuckerspiegel zu senken. Im Weiteren hat das Hormon die Wirkung auf Wachstum und Differenzierung von Zellen und Gewebe des menschlichen Körpers. Bei der Insulinsekretion unterscheidet man einerseits zwischen der basalen Insulinabgabe, die kontinuierlich stattfindet und von der Insulinabgabe, die von den Mahlzeiten abhängt. Eine Erhöhung der Glukose im Blut nach der Nahrungsaufnahme ist ein Stimulus zur Freisetzung von Insulin. Glukose aus der Nahrung wird über die Darmzellen aufgenommen und gelangt über den Blutkreislauf in die Bauchspeicheldrüse und stimuliert dort die Freisetzung von Insulin. Insulin führt in der Skelettmuskulatur und in der Leber zur Aktivierung der Glykogen-Biosynthese und hemmt den Abbau von Glykogen und inhibiert die Glukoneogenese. Ein absoluter oder relativer Mangel an Insulin führt zu DM Typ 1 oder 2. (73)

Der SCN, der Haupttaktgeber des zirkadianen Rhythmus, steuert periphere zirkadiane Uhren im Gewebe, wie zum Beispiel im Pankreas und im Darm. Die Expression des Natrium/Glukose-Cotransporters 1 im Darm unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, um die Glukoseaufnahme im Darm zu ermöglichen. Die Exozytose der Inselzellen im Pankreas weist eine zirkadiane Komponente auf, um auf eine Erhöhung der Blutglukose zu reagieren. (77)

Mit der zirkadianen Rhythmik der Insulinsensitivität im Skelettmuskel hat sich die Universität von Kopenhagen befasst. Man hat in einer Studie die Glukoseaufnahme in vitro und ex vivo von Mäusen untersucht. Man hat erkannt, dass die Insulinsensitivität bei den Mäusen am geringsten in der frühen Lichtphase ist und somit während der Ruhephase der Mäuse. Ex vivo konnte festgestellt werden, dass die Insulinsensitivität am höchsten in der Dunkelphase war und dies entspricht der aktiven Phasen der Mäuse. Die Resultate, die aus

der Studie hervorgehen, legen es nahe, dass die Insulinsensitivität im Skelettmuskel eine zirkadiane Rhythmik besitzt. (78)

Verschiedene Studien geben Grund zur Annahme, dass es Unterschiede in der Insulinsensitivität und in der Antwort von β -Zellen auf Glukose zwischen Tag und Nacht gibt. Es deutet darauf hin, dass die Insulinsensitivität und die Antwort auf Glukose am Abend geringer ausfallen. Die Glukosetoleranz weist einen Rhythmus auf und für dies können verschiedene Faktoren ursächlich sein. Dazu zählt eine reduzierte Insulinsensitivität, eine erhöhte Glukoseproduktion der Leber und eine Reduktion der Antwort der β -Zellen auf Glukose. (79)

Ghrelin und Leptin

Die Hormone Ghrelin und Leptin lösen ein Hunger- bzw. ein Sättigungsgefühl aus. Ghrelin, welches ein Hungergefühl vermittelt, wird verstärkt vor der Essenszeit ausgeschüttet und sinkt nach einer Mahlzeit ab. (76)

Leptin wird von den Adipozyten produziert und das Hormon wirkt auf den Energiestoffwechsel. Es erhöht die Sympathikusaktivität und die Thermogenese durch eine Erhöhung der Schilddrüsenhormone. Die Leptinsekretion folgt einem zirkadianen Rhythmus und die Werte von Leptin im Serum sind am höchsten in der Nacht. Aus diesem Grund können sich die Störungen im zirkadianen Rhythmus auf die Sekretion von Leptin auswirken, die wiederum den Energiestoffwechsel stören kann. (2)

Eine große Anzahl an Studien beschäftigt sich mit dem Einfluss der Hormonkonzentrationen und Schlaf. Es sollte damit geklärt werden welche Konsequenz eine Störung des zirkadianen Rhythmus durch den Schlafmangel auf die Entwicklung von Adipositas und anderen metabolischen Störungen hat. In einer Studie kam es nach einer intravenösen Verabreichung von Ghrelin zu einer erhöhten Ausschüttung an Wachstumshormonen und zu einer reduzierten REM Schlafphase. Andere Studien zeigen wiederum keinen Zusammenhang zwischen Ghrelin und einer Änderung der Schlafarchitektur. In einer Studie wurde die Leptinsekretion beobachtet und festgestellt, dass Leptin in der biologischen Nacht abfällt und seinen Peak am biologischen Morgen erreicht. Eine andere Studie zeigt keine Assoziation zwischen einer zirkadianen Rhythmik

und Leptin. Grundsätzlich gibt es keine einheitliche Erklärung in welchem Ausmaß eine zirkadiane Rhythmik von Ghrelin und Leptin besteht. (76)

4. Diskussion

Der zirkadiane Rhythmus in Bezug auf metabolische Störungen bekommt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Der zirkadiane Rhythmus hat einen großen Einfluss auf physiologische Prozesse und deren Regulation. Störungen der inneren Uhr können verschiedene physiologische Prozesse im Körper aus dem Gleichgewicht bringen und dies hat einen Einfluss auf Gesundheit und Krankheit.

Abweichungen des zirkadianen Rhythmus im Alltag sind keine Seltenheit. Viele Menschen arbeiten in der Schichtarbeit oder haben keine geregelten Arbeitszeiten und dies hat wiederum einen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus. Außerdem sind die Menschen durch künstliches Licht länger in der Nacht aktiv und verbringen viel Zeit vor dem Bildschirm. Die aktiven Stunden in der Nacht führen zu einem geänderten Essverhalten und zur Nahrungsaufnahme in den Ruhezeiten. Das Licht und das Essen sind die Zeitgeber für den zirkadianen Rhythmus und tragen zur Synchronisation oder Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus bei. Diese Gewohnheiten, die von der biologischen Uhr abweichen, haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen und ebenso metabolische Störungen, die mit einer Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus verknüpft sind.

Ziel der Diplomarbeit war es einen Zusammenhang von zirkadianen Störungen und deren Einfluss auf die Homöostase zu zeigen. Anhand von mehreren Studien konnte eine Verknüpfung von metabolischen Störungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus, die durch Schichtarbeit, Reisen, Licht und Essen ausgelöst wurden, gezeigt werden.

In einer Studie mit Nagetieren konnte gezeigt werden, dass die Tiere, die gezwungen wurden in der Schlafphase aktiv zu sein, mehr Gewicht zugenommen haben als die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse ermöglichen es eine Einschätzung darüber zu treffen, wie sich Schichtarbeit, Jet-Leg und eine Verschiebung der Tagesaktivität in die Nachtstunden beim Menschen auf Essgewohnheiten und die metabolische Gesundheit auswirken. Dies legt nahe, dass die Abweichungen der Essgewohnheiten vom zirkadianen Rhythmus die Entstehung von metabolischen Störungen begünstigen. Bei Studien an den Menschen können die Bedingungen nicht exakt eingehalten werden und deshalb habe ich in meiner

Diplomarbeit keine Studien an den Menschen, die die Langzeitfolgen von zirkadianen Störungen aufgezeigt haben, behandelt.

In der Diplomarbeit wurde besonderer Bezug auf die Auswirkungen von zirkadianen Störungen auf Adipositas und das metabolische Syndrom genommen, da sie in der heutigen Zeit eine große Relevanz besitzen. Epidemiologische Daten zeigen, dass die Prävalenz von Adipositas und vom metabolischen Syndrom in den letzten Jahren gestiegen ist und dass die Krankheitsbilder zu einem globalen Problem geworden sind. Vor allem die Folgeerkrankungen, die durch die Entgleisungen des Stoffwechsels hervorgerufen werden, wie zum Beispiel kardiologische Erkrankungen und endokrine Störungen, wie DMT2, belasten das Gesundheitssystem sehr. Weitere Krankheiten, die mit metabolischen Störungen vergesellschaftet sind, sind unter anderem orthopädische Krankheitsbilder, Depressionen und Angststörungen. Vor allem die Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Folgeerkrankungen, die mit schweren Folgen einhergehen und die Lebensqualität und die Lebenserwartung deutlich mindern. Neben Erkrankungen sind ebenso die sozialen Defizite zu beachten, die sich durch körperliche Einschränkungen ergeben und Personen im Alltag und in der Arbeitswelt behindern können.

Metabolische Entgleisungen und starkes Übergewicht werden durch einen multifaktoriellen Prozess hervorgerufen und beruhen nicht auf einer Monokausalität. Wenn ein Patient/ eine Patientin mit starkem Übergewicht therapeutisch betreut wird, stehen vor allem körperliche Aktivität und die Ernährung im Raum. Zirkadiane Faktoren werden meist weniger in der Ätiologie und in den therapeutischen Möglichkeiten von Adipositas betrachtet. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der zirkadiane Rhythmus in der Pathogenese eine wichtige Rolle spielt. Durch verschiedene Verhaltensweisen kann es zur Desynchronisation der inneren Uhr kommen. Dies kann zur Entwicklung von Adipositas bzw. zum metabolischen Syndrom führen.

Der Zusammenhang zwischen zirkadianen und metabolischen Störungen macht es wichtig zirkadiane Störungen als Risikofaktor zu erkennen und in die Therapie miteinzubeziehen. Eine Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus kann ebenso in der Therapie von Adipositas und vom metabolischen Syndrom sinnvoll sein. In der Therapie von metabolischen Entgleisungen und Adipositas liegt der Fokus meist auf einer Umstellung der Ernährung und körperlicher Bewegung. Weitere Möglichkeiten sind medikamentöse

Maßnahmen und operative Eingriffe. Neue Therapiekonzepte, die ein Augenmerk auf den zirkadianen Rhythmus legen, sind vor allem wichtig, da medikamentöse und chirurgische Maßnahmen bei Adipositas nur begrenzt hilfreich sind. Bei Adipositas ist vor allem die pharmakologische Therapie eher problematisch, weil die Antiadiposita eine schlechte Wirkung zeigen. Die Folgeerkrankungen von Adipositas sind schwer zu therapieren. Die Therapie der Hypertonie bei stark übergewichtigen Patienten und Patientinnen kann problematisch sein. Es wurde beobachtet, dass adipöse Personen auf bestimmte Antihypertensiva resistent reagierten. Deshalb muss häufig eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Antihypertensiva verwendet werden, um einen adäquaten Therapieerfolg zu erzielen. Eine Kombinationstherapie bringt wiederum mehr Nebenwirkungen mit sich.

Der geringe klinische Effekt und die starken Nebenwirkungen von Medikamenten in der Behandlung von Adipositas führen zu einer geringen Bedeutung von Antiadiposita. Ebenso ist die Adipositaschirurgie nur mit Vorbedingungen indiziert und ein Operationsrisiko ist immer gegeben. Aus diesem Grund ist es wichtig zu beachten, zu welchen Uhrzeiten Mahlzeiten konsumiert werden, um weitere therapeutische Ansätze einzubeziehen, damit eine pharmakologische Therapie und eine Operation vermieden werden kann.

In der Therapie vom starken Übergewicht wird häufig zu einer mediterranen Ernährung geraten. In den Therapiekonzepten wird den Patienten und Patientinnen ein ausgewogener Ernährungsstil vermittelt, jedoch wird die biologische Uhr wenig beachtet. Bei Patienten und Patientinnen mit metabolischen Entgleisungen ist es wichtig neben der Ernährungsweise den Alltag einer Person zu beachten und den zirkadianen Rhythmus in Therapiekonzepten einfließen zu lassen. Dies bedeutet, dass es essenziell ist in der Anamnese zu erfragen, welche Gewohnheiten eine Person pflegt. Unregelmäßige Essenszeiten begünstigen Übergewicht und die Tendenz zu einer Ernährung mit ungesunden und kalorienreichen Lebensmitteln. Aus diesem Grund ist es wichtig nicht nur die tägliche Kalorienzufuhr in der Ernährungstherapie bei metabolischen Entgleisungen zu beachten, sondern zusätzlich zu welchen Uhrzeiten die Mahlzeiten konsumiert werden. Eine einfache Möglichkeit die Ernährungstherapie an den zirkadianen Rhythmus anzupassen, ermöglicht der Munich ChronoTypeQuestionnaire. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen anhand welchen der Chronotyp des Patienten/ der Patientin bestimmt werden kann. Anschließend kann man die Umstellung der Ernährung an die individuellen Abweichungen anpassen, so dass sie der biologischen Uhr entsprechen. Eine Person, die in

der Schichtarbeit tätig ist, verfügt über einen ganz anderen Tagesablauf als es ihrer biologischen Uhr entsprechen würde. Die Assoziation zwischen Adipositas und metabolischen Entgleisungen in Verbindung mit der Schichtarbeit bedürfen ein besonderes Augenmerk, um den Risikofaktoren entgegenzuwirken.

Grundsätzlich gibt es noch keinen klaren Konsens, wie sich das Essen zu bestimmten Uhrzeiten auf das Körpergewicht auswirkt. Es gibt einige Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, jedoch bezieht sich ein Großteil der Studien auf Nagetiere und nicht auf die Menschen. Es wurde beobachtet, wie sich das Essen in den Ruhephasen auf die Gewichtszunahme und metabolische Parameter auswirkt. Wenn die Nagetiere das Essen in ihrer Ruhephase konsumieren, bedeutet dies, dass sie über Tag essen, da sie in der Nacht aktiv sind. Menschen sind tagaktiv und aus diesem Grund ergeben sich die Unterschiede und die Erkenntnisse von Nagetieren können nur begrenzt auf den Menschen übertragen werden. Die Bewegungsaktivität ist ein weiterer Faktor, der die Ergebnisse verfälschen kann.

Nichtsdestotrotz ist das Essen ein Zeitgeber des zirkadianen Rhythmus und kann die innere Uhr synchronisieren oder desynchronisieren. Aus diesem Aspekt heraus ergibt sich Intervallfasten als Therapieoption bei Adipositas. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Intervallfasten einen positiven Effekt auf die Reduktion des BMI und des Körperfetts hat. Es ist schwer zu sagen, ob die Wirkung von Intervallfasten per se einen Effekt auf die Reduktion des Körpergewichts hat oder ob das begrenzte Zeitfenster dazu führt, dass weniger Kalorien aufgenommen werden. Jedoch bietet Intervallfasten eine gute Möglichkeit für adipöse Menschen die Kalorienzufuhr besser zu kontrollieren und einer permanenten Nahrungsaufnahme aus dem Weg zu gehen. Intervallfasten beugt somit einer Störung des zirkadianen Rhythmus vor, der sich durch eine ständige, unkontrollierte Nahrungsaufnahme ergibt. Intervallfasten stellt somit eine Möglichkeit dar, die der Desynchronisation der inneren Uhr entgegenwirken kann und das Risiko für metabolische Störungen reduziert.

Im Weiteren ist es wichtig den Faktor Schlaf in der Therapie und Prävention von Adipositas und dem metabolischen Syndrom zu beachten. Die Schlafgewohnheiten und die Schlafqualität haben einen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus. Aus diesem Grund ist es wichtig die Schlafens- und Aufstehzeiten zu beachten, da sich Schichtarbeit und ein

Schlafdefizit auf die Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme auswirkt. In den Studien wurde gezeigt, dass die Schichtarbeit zu Veränderungen von metabolischen Parametern, wie Insulin, Glukose, Leptin und Kortisol führte. Bei Studien gibt es jedoch limitierende Faktoren, die sich auf die Bewertungen auswirken. Meist ist der Zeitraum zu kurz über den die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen beobachtet werden, um langfristige Konsequenzen bewerten zu können.

Der wichtigste Zeitgeber für den zirkadianen Rhythmus ist das Licht. Die Studien an Tieren haben gezeigt, dass eine ständige Lichtexposition zur Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus führen kann. Die Nagetiere, die ständig unter Licht gehalten werden, haben Arrhythmien in ihrem Verhalten entwickelt, die zu Gewichtszunahme und metabolischen Entgleisungen geführt haben. Aus diesem Grund ist es wichtig den Faktor Licht in der Behandlung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom miteinzubeziehen und Patienten und Patientinnen in der Therapie zu verdeutlichen, dass die Exposition von Licht in den Schlafphasen physiologische Prozesse aus dem Gleichgewicht bringen kann und dies wiederum Stoffwechselstörungen begünstigt.

Aufgrund von den in dieser Diplomarbeit beschriebenen Studien könnte man draus schließen, dass dem zirkadianen Rhythmus mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Er spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von metabolischen Störungen und deren Folgeerkrankungen und ermöglicht es Therapiestrategien zu erweitern. Aus diesem Grund ist es in Präventionsprogrammen wichtig auf die endogenen Rhythmen einzugehen und vorbeugende Maßnahmen und Therapien daran anzupassen. Im Weiteren bedarf es in der Forschung noch weitere Untersuchungen und Studien, die die Langzeitfolgen von zirkadianen Störungen beim Menschen berücksichtigen.

5. Literaturverzeichnis

1. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet.* 2006;15(suppl_2):R271-R7.
2. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2019;74(4):322-30.
3. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(5):581-91.
4. Escobar C, Salgado-Delgado R, Gonzalez-Guerra E, Tapia Osorio A, Angeles-Castellanos M, Buijs RM. Circadian disruption leads to loss of homeostasis and disease. *Sleep Disord.* 2011;2011:964510.
5. Prize TN. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 [Internet]. 2017 [cited 2020 10.05]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>.
6. Moreno C. The recognition of Chronobiology in Science. *Sleep Sci.* 2018;11(1):1-.
7. Eichele G, Oster, Henrik. Chronobiologie: Das genetische [Internet]. 2007 [cited 2020 26.03]. Available from: https://www.mpibpc.mpg.de/327366/research_report_318255?c=15144&force_lang=de
PubMed.
8. Hintze SC. Untersuchungen zur Rolle der zirkadianen Uhr in der Regulierung der metabolischen Antwort auf Schlafentzug [Dissertation]: Universität zu Lübeck; 2013.
9. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care.* 2018;22(1):124-.
10. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(1):121-8.
11. Zimmet P, Alberti K, Stern N, Bilu C, El-Osta A, Einat H, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med.* 2019;286(2):181-91.
12. Noh J. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(2):78-83.
13. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold; 2019.
14. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 6 ed. München: Elsevier; 2017.
15. Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie.* 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
16. WHO. Obesity and Overweight. [Internet]. 2020 [cited 2020 24.09]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
17. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts.* 2017;10(5):483-92.
18. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. *Duale Reihe Innere Medizin.* 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
19. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin.* 20 ed. Stuttgart: Thieme 2020.
20. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie.* 3 ed. Stuttgart Thieme; 2016.
21. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie.* 5 ed. Stuttgart Thieme; 2017.

22. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2014.
23. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3042-e.
24. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(2):16-.
25. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10):98-.
26. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157240-e.
27. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
28. dpv. Übergewicht und orthopädische Erkrankungen [Internet]. 2018 [cited 2020 27.09]. Available from: <https://dp-verlag.de/impressum/>.
29. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev*. 2014;15(7):578-86.
30. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2 ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
31. Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S. *Taschenatlas Ernährung*. 8 ed. Stuttgart: Thieme; 2020.
32. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12-.
33. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-25.
34. Thieme. *I care Krankheitslehre*. 2 ed. Stuttgart: Thieme; 2020.
35. Hein L, Fischer JW. *Taschenatlas Pharmakologie*. 8 ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
36. Steffel J, Lüscher T. *Herz-Kreislauf*. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
37. Marischler C. *BASICS Endokrinologie*. 2 ed. München: Elsevier; 2014.
38. Fisk AS, Tam SKE, Brown LA, Vyazovskiy VV, Bannerman DM, Peirson SN. Light and Cognition: Roles for Circadian Rhythms, Sleep, and Arousal. *Front Neurol*. 2018;9:56.
39. Kolbe I, Leinweber B, Brandenburger M, Oster H. Circadian clock network desynchrony promotes weight gain and alters glucose homeostasis in mice. *Mol Metab*. 2019;30:140-51.
40. Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016;37(6):584-608.
41. Aoyama S, Shibata S. Time-of-Day-Dependent Physiological Responses to Meal and Exercise. *Front Nutr*. 2020;7:18.
42. Bailey SM, Udo US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol*. 2014;222(2):R75-R96.

43. O'Reardon JP, Ringel BL, Dinges DF, Allison KC, Rogers NL, Martino NS, et al. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obes Res.* 2004;12(11):1789-96.
44. Nolan LJ, Geliebter A. Factor structure of the Night Eating Diagnostic Questionnaire (NEDQ) and an evaluation of the diagnostic criteria of the night eating syndrome. *J Eat Disord.* 2019;7:39.
45. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(11):2100-2.
46. Pickel L, Sung HK. Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. *Front Nutr.* 2020;7:39.
47. Wilkinson M, Manoogian E, Zadourian A, Lo H, Panda S, Taub P. TIME-RESTRICTED EATING PROMOTES WEIGHT LOSS AND LOWERS BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(9 Supplement 1):1843.
48. Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004;79(3):533-56.
49. Thomas JM, Kern PA, Bush HM, McQuerry KJ, Black WS, Clasey JL, et al. Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *JCI Insight.* 2020;5(3).
50. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453-8.
51. Salgado-Delgado R, Ángeles-Castellanos M, Buijs MR, Escobar C. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience.* 2008;154(3):922-31.
52. Stothard ER, Ritchie HK, Birks BR, Eckel RH, Higgins J, Melanson EL, et al. Early Morning Food Intake as a Risk Factor for Metabolic Dysregulation. *Nutrients.* 2020;12(3).
53. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):497-509.
54. Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, Gonçalves BF, Fahmy WM, Crispim CA. Association between social jetlag food consumption and meal times in patients with obesity-related chronic diseases. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212126-e.
55. Koopman ADM, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van der Heijden AA, Elders PJ, et al. The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hoorn Study. *Journal of biological rhythms.* 2017;32(4):359-68.
56. Vosko AM, Colwell CS, Avidan AY. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:187-98.
57. Barres R, Zierath JR. DNA methylation in metabolic disorders. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):897s-900.
58. Cedernaes J, Schonke M, Westholm JO, Mi J, Chibalin A, Voisin S, et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv.* 2018;4(8):eaar8590.
59. De Amicis R, Galasso L, Leone A, Vignati L, De Carlo G, Foppiani A, et al. Is Abdominal Fat Distribution Associated with Chronotype in Adults Independently of Lifestyle Factors? *Nutrients.* 2020;12(3):592.

60. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1494-502.
61. Karrierebibel. Biorhythmus: Tagesform erkennen und nutzen [Internet]. 2020 [cited 2021 04.06]. Available from: <https://karrierebibel.de/biorhythmus/>.
62. Gründer S, Schlüter K-D. *Physiologie hoch 2.* 1 ed. München: Elsevier; 2019.
63. Lieb K, Frauenknecht S. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* 9 ed. München: Elsevier; 2019.
64. Köhle K, Herzog W, Joraschky P, Kruse J, Langewitz W, Söllner W. *Uexküll, Psychosomatische Medizin.* 8 ed. München: Elsevier; 2017.
65. St-Onge MP, Campbell A, Zuraikat F, Cheng B, Shah R, Berger JS, et al. Impact of change in bedtime variability on body composition and inflammation: secondary findings from the Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Int J Obes (Lond).* 2020.
66. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2133-41.
67. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep.* 2013;36(7):981-90.
68. Capers PL, Fobian AD, Kaiser KA, Borah R, Allison DB. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the impact of sleep duration on adiposity and components of energy balance. *Obes Rev.* 2015;16(9):771-82.
69. Mattis J, Sehgal A. Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(4):192-203.
70. Sopowski MJ, Hampton SM, Ribeiro DC, Morgan L, Arendt J. Postprandial triacylglycerol responses in simulated night and day shift: gender differences. *J Biol Rhythms.* 2001;16(3):272-6.
71. Yasumoto Y, Hashimoto C, Nakao R, Yamazaki H, Hiroshima H, Nemoto T, et al. Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism.* 2016;65(5):714-27.
72. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):91-104.
73. Horn F. *Biochemie des Menschen.* 7 ed. Stuttgart: Thieme 2019.
74. Emens JS, Burgess HJ. Effect of Light and Melatonin and Other Melatonin Receptor Agonists on Human Circadian Physiology. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):435-53.
75. Thomas AP, Hoang J, Vongbunyong K, Nguyen A, Rakshit K, Matveyenko AV. Administration of Melatonin and Metformin Prevents Deleterious Effects of Circadian Disruption and Obesity in Male Rats. *Endocrinology.* 2016;157(12):4720-31.
76. Kim TW, Jeong J-H, Hong S-C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:591729-.
77. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 2016;354(6315):1008-15.
78. Basse AL, Dalbram E, Larsson L, Gerhart-Hines Z, Zierath JR, Trebak JT. Skeletal Muscle Insulin Sensitivity Show Circadian Rhythmicity Which Is Independent of Exercise Training Status. *Front Physiol.* 2018;9:1198-.
79. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2016;27(5):282-93.

80. theWeP. English MCTQ core [Internet]. 2015 [cited 2021 14.08.2021]. Available from: <https://thewep.org/documentations/mctq/item/english-mctq-core>.

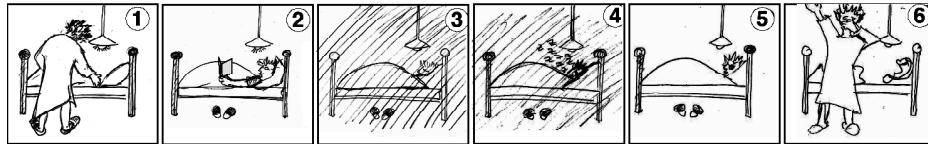
6. Anhang

Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

In this questionnaire, you report on your typical sleep behaviour over the past 4 weeks. We ask about work days and work-free days separately. Please respond to the questions according to your perception of a standard week that includes your usual work days and work-free days.

I have a regular work schedule (this includes being, for example, a housewife or househusband):
 Yes I work on 1 2 3 4 5 6 7 days per week.
 No

Is your answer "Yes, on 7 days" or "No", please consider if your sleep times may nonetheless differ between regular 'workdays' and 'weekend days' and fill out the MCTQ in this respect.



Please use 24-hour time scale (e.g. 23:00 instead of 11:00 pm)!

Workdays

Image 1: I go to bed at _____ o'clock.
 Image 2: Note that some people stay awake for some time when in bed!
 Image 3: I actually get ready to fall asleep at _____ o'clock.
 Image 4: I need _____ minutes to fall asleep.
 Image 5: I wake up at _____ o'clock.
 Image 6: After _____ minutes I get up.

I use an alarm clock on workdays: Yes No
 If "Yes": I regularly wake up BEFORE the alarm rings: Yes No

Free Days

Image 1: I go to bed at _____ o'clock.
 Image 2: Note that some people stay awake for some time when in bed!
 Image 3: I actually get ready to fall asleep at _____ o'clock.
 Image 4: I need _____ minutes to fall asleep.
 Image 5: I wake up at _____ o'clock.
 Image 6: After _____ minutes I get up.

My wake-up time (Image 5) is due to the use of an alarm clock: Yes No
 There are particular reasons why I cannot freely choose my sleep times on free days:
 Yes If "Yes": Child(ren)/pet(s) Hobbies Others , for example: _____
 No

Participant ID:

MCTQ Core, English, Version 2015-01
 ©Till Roenneberg & co-workers