

# Døgnrytmer, menneskets biologiske adaptation til den roterende klode

Siden livet opstod på jorden for 4 mia. år siden, har dette liv adapteret sig til jordens rotation omkring sin egen akse. Adaptationen er sket gennem udvikling af biologiske døgnrytmer, der kan defineres som biokemiske, fysiologiske eller adfærdsmæssige processer, der gentager sig selv med en frekvens af en gang i døgnet. Døgnrytmer genereres af en endogen oscillator, dvs. at rytmen er til stede, også når individet ikke påvirkes af ydre faktorer; f.eks. vil lyspåvirkelige døgnrytmer være til stede, selv om organismen bliver placeret i konstant mørke. Menneskets fritløbende døgnrytme i mørke er lidt længere end 24 timer, men den daglige solopgang stiller uret korrekt hver dag.

Døgnrytmer indgår i væsentlige funktioner såsom regulering af søvn, legemstemperatur, hormonsekretion, metabolisme og adfærd. En fejljustering af uret vil derfor medføre søvnforstyrrelser og træthed, og en kronisk fejljustering vil medføre øget risiko for sygdom.

Oscillatoren, der generer døgnrytmerne, har været fokus for intensiv forskning. Et gennembrud kom i 1984 ved molekylærbiologiske studier af døgnrytmer hos bananfluen, hvor nobelpristagerne i medicin og fysiologi i 2017, *J.C. Hall, M. Rosbash* og *M.W. Young*, isolerede det første af de såkaldte klokkegener [1]. Klokkegener transkriberes til mRNA, som translateres til proteiner i cytoplasmaet. Disse proteiner er transkriptionsfaktorer, der går tilbage i kernen, hvor de kan fremme eller hæmme deres egen transkription [1].

Studier efter *Hall, Rosbash & Young* viste, at klokkegener også findes hos pattedyr, hvor de er udtrykt i hjernen i den suprachiasmatiske kerne (SCN) i hypothalamus. Klokkegenerne (uret) ligger i de enkelte nerveceller i SCN og modtager lysimpulser fra nethinden gennem den retinohypotalamiske bane (tractus retinohypothalamicus), der udgøres af en samling aksoner i synsnerven og stammer fra nerveceller i retina. Det var et stort gennembrud i denne forskning, da *Provencio* i 2000 påviste, at tractus retinohypothalamicus opstår fra 1% af nethindens opticusganglieceller, og at disse nerveceller rummer et nyt fotopigment kaldet melanopsin. Denne nye fotoreceptor aktiveres direkte af lys, kan fæseskifte uret og indgår i øjets pupilrefleks.

SCN modtager imidlertid også nervetråde fra mange andre dele af centralnervesystemet. Dette er forklaringen på, at de fleste blinde personer har en vel-

adapteret døgnrytme til trods for, at deres ur ikke stilles af lys. Klokkegenernes biologi har også givet en forklaring på fænomenet A- og B-mennesker; således skal disse geners transkriptionsfaktorer fosforyleres for at kunne returnere til kernen, og de gener, der danner fosforyleringsenzymene, er udtrykt i forskellig mængde hos A- og B-mennesker. De samme ændringer i fosforyleringsenzymene kan give anledning til sygdommen forsinket søvnfase-syndrom [2]. SCN er ikke et søvncenter. I søvnen indgår et netværk af nerveceller i hypothalamus og den øverste del af hjernestammen, hvor søvnfremmende og søvnhæmmende kernegrupper arbejder sammen. Hjernens indre ur modificerer søvncentrene, således at det fremmer eller hæmmer søvntrangen.

SCN er hjernens primære oscillator. Imidlertid har de seneste ti års forskning vist, at andre celler i legemet også udtrykker klokkegener. Således findes der klokker i forskellige perifere væv, såsom lever, hud og de langerhanske øer, men også i dele af centralnervesystemet som den grå hjernebark og lillehjernen [3]. Disse perifere klokkes rytme er i varierende grad afhængige af SCN, men funktionen af disse lokale klokker er uklar. Dog indgår den perifere klokke i pancreas i insulinsekretion, og forsøg med mus viser, at en hæmning af betacellernes døgnrytme kan øge tendensen til type 2-diabetes. Den cirkadiane klokke i hjernebarken kunne koble døgnrytmevariationer i symptomer hos psykiatriske patienter [4] sammen med klokkegenerne, hvilket forsøg med genetisk modificerede mus indikerer [5], men endnu ved vi ikke hvordan. Mekanismen sker ikke via nathormonet melatonin, som i sig selv ikke virker antidepressivt.

## LITTERATUR

1. Fahrenkrug J. Hjernens biologiske ur. Ugeskr Læger 2018;180:V03180212.
2. Pickering L, Torstensen EW, Riedel C et al. Søvn og døgnrytmer. Ugeskr Læger 2018;180:V05180319.
3. Rath MF, Rohde K, Fahrenkrug J et al. Circadian clock components in the rat neocortex: daily dynamics, localization and regulation. Brain Struct Funct 2013;218:551-62.
4. Martiny K, Volf C, Svendsen SD et al. Psykiatri og døgnrytmer. Ugeskr Læger 2018;180:V04180278.
5. Bering T, Carstensen MB, Wörtwein G et al. The circadian oscillator of the cerebral cortex: molecular, biochemical and behavioral effects of deleting the Arntl clock gene in cortical neurons. Cereb Cortex 2018;28:644-57

## LEDER

Morten Møller og  
Martin Fredensborg  
Rath

Ugeskr Læger  
2018;180:V70091

## KORRESPONDANCE:

Morten Møller, Institut for Neurovidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. E-mail: morm@sund.ku.dk

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk