

Rhythmen des Lebens

Eine Einführung anhand ausgewählter Themen und Beispiele

Wolfgang Engelmann
Institut für Botanik
Physiologische Ökologie der Pflanzen
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 1
D72076 Tübingen (Germany)

Zum Gedächtnis an meine Lehrer Erwin Bünning, Colin S.
Pittendrigh und Jürgen Aschoff
Tübingen, März 2004
überarbeitete Version 2007

Dieses Buch wurde mit LyX geschrieben, einem mächtigen Dokument-Schreibprogramm. Es verwendet das L^AT_EX Setzsystem (siehe <http://wiki.lyx.org/>). Die Vektorgrafik-Abbildungen wurden mit xfig unter Linux angefertigt. Für Diagramme wurde PyxPlot verwendet. Die englische und deutsche Version stehen unter <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/> <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/> zur Verfügung.

© 1998 by Wolfgang Engelmann. Dank an Dirk Engelmann (sehr viel technische Hilfe), Charlotte Förster (Drosophila, technische Hilfe), Maroli Chandrashekar (Korrekturen im Kapitel 'Ultradian rhythms'), Heather Silyn-Roberts (Korrekturen), Lyx User Group (besonders Herbert Voss, Hilfe bei Text-Setzen mit Lyx/Latex), Patricia Lakin-Thomas (Neurospora), Till Roenneberg (Lingulodinium), Rüdiger Hardeland (Pyrocystis images, Informationen), Stephan Michel (Bulla und Aplysia Informationen), Martha Merrow (Neurospora), John Dittami (Korrekturen) und P. Reinhard (Korrekturen) und Studenten (Praktika).

2007 wurden Text und Bilder überarbeitet. Mareike Förster, Tübingen, fertigte einige Bilder nach Vorlagen an. Ihr gilt mein besonderer Dank



Alle Schöpfung schwingt im Reigen, Freude heißt ihr hohes Lied.
Nur der Mensch will sich nicht beugen, jagt nach fremdem Glück sich müd.
Freunde, sucht den Sinn der Dinge, dass auch Freude euch durchdringe.

(v.Goethe)

Inhaltsverzeichnis

Für den Leser	1
Einführung in das Thema	3
Übersicht über dieses Buch	9
1 Ultradiane Rhythmen	13
1.1 Chemische Oszillatoren	13
1.2 Glykolyse-Oszillator	15
1.3 Circumnutation bei Pflanzen	17
1.4 Gravitropes Pendel	20
1.4.1 Physiologie des Gravitropismus	20
1.4.2 Messen der Bewegungen und Analyse	21
1.4.3 Exogen oder endogen?	21
1.5 Transpirationsrhythmen beim Hafer	24
1.6 Seitenfiederbewegung des Automobils <i>Desmodium</i>	30
1.7 REM-Schlaf der Säuger	32
1.8 Ultradiane und circadiane Rhythmen	34
2 Rhythmen des Menschen	35
2.1 Einführung	35
2.2 Circadiane Rhythmen des Menschen	35
2.2.1 Eigenschaften circadianer Rhythmen	38
2.2.2 Warum sind circadiane Rhythmen für den Menschen wichtig?	39
2.3 Schlaf-Wach Rhythmus des Menschen	40
2.3.1 Warum schlafen wir?	40
2.3.2 Physiologie des Schlafes	41
2.3.3 Circadiane Kontrolle des Schlafes	42
2.3.4 Schlafstörungen und circadianer Rhythmus	43
2.3.5 Modelle des Schlaf-Wach Zyklus	45
2.4 Circadiane Kontrolle der Körpertemperatur	45
2.5 Rhythmen im endokrinen System und bei der Reproduktion	51
2.6 Monatsrhythmen beim Menschen	53
2.7 Organisation des circadianen Systems des Menschen	53
2.8 Modelle circadianer Rhythmen	55
2.9 Chronobiologischer Phasentyp	57
2.10 Schichtarbeit	57

Inhaltsverzeichnis

2.11	Jetlag	62
2.12	Medizinische Aspekte	70
2.12.1	Chronopharmakologie	70
2.12.2	Jahreszeitlich bedingte affektive Krankheiten und Lichttherapie	72
2.12.3	Endogene Depressionen und Lithium-Salze	73
3	Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden	75
3.1	Einführung	75
3.2	Synchronisation des Oszillators durch Zeitgeber	76
3.3	Weg des Lichtsignals von der Retina zum SCN	78
3.4	Beinflussung des circadianen Systems, Alterseffekte	79
3.5	Circadiane Zentren	81
3.6	Molekulare Mechanismen der circadianen Oszillatoren	90
3.7	Pinealorgan und Melatonin	90
3.8	Rückkopplungen und Maskierung	95
3.9	Mutanten des circadianen Systems bei Nagern	95
3.10	Andere circadiane Rhythmen	97
3.11	Photoperiodismus bei Mäusen?	98
3.12	<i>Mus booduga</i>	98
4	<i>Lingulodinium</i>: Circadiane Rhythmen	101
4.1	Tagesperiodisches Leuchten	103
4.1.1	Registrieranlage zum Messen der Biolumineszenz	103
4.1.2	Blitzrhythmus und Glimmrhythmus	104
4.1.3	Präzision und Kommunikation	107
4.1.4	Synchronisation durch Licht und Photorezeptoren	107
4.1.5	Chemische Kontrolle der Biolumineszenz, Scintillons	109
4.1.6	Circadiane Kontrolle der Biolumineszenz, Mechanismus der Uhr	111
4.1.7	Bedeutung der Biolumineszenz	114
4.2	Rhythmen der Aggregation, Phototaxis, Vertikalwanderung und Mobilität	116
4.3	Chloroplastenrhythmen	117
4.4	Circadiane Rhythmen in der Photosynthese	119
4.5	Zellteilung	120
4.6	Circadiane Rhythmen von Enzymen	121
4.7	Wirkung von Substanzen auf den circadianen Rhythmus, Membranen	122
4.8	Rhythmen bei weiteren Dinoflagellaten	123
5	Rhythmen bei Algen: <i>Acetabularia</i>	125
5.1	Tagesrhythmische Phänomene	126
5.2	Registriermethoden	126
5.3	Bedeutung des Kernes für den circadianen Rhythmus	127
5.3.1	Translations-Membran Modell von Schweiger	129
5.4	Mehrere Oszillatoren?	131
5.5	Interagieren Zellen miteinander?	131

6	Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten	133
6.1	Unterschiede zwischen Pro- und Eukaryonten	136
6.2	Circadiane Rhythmen	137
6.3	Luciferase-exprimierende <i>Synechococcus</i>	142
6.4	Mutanten finden	147
6.5	Das Uhrwerk des circadianen Systems	149
6.6	Eingänge zur Uhr	152
6.7	Ausgänge	154
6.8	Adaptive Bedeutung der circadianen Rhythmen von Cyanobakterien . .	154
7	Rhythmen der CAM-Pflanzen	157
7.1	Beispiele, Eigenschaften und Bedeutung des CAM	158
7.1.1	Bedeutung der Vakuole im CAM Stoffwechsel	159
7.2	Biochemie des CAM	159
7.2.1	Kompartimentierung der CAM Enzyme	161
7.2.2	Regulation des CAM	161
7.3	Registrieren	162
7.4	CAM Rhythmen im LD und in Konstantbedingungen	162
7.5	Modelle	166
8	Blütenuhr Kalanchoe	169
8.1	Anatomie der Blüten und Mechanismus der Blütenblattbewegung	170
8.2	Registrieren der Blütenblattbewegung	171
8.3	Wie Licht die Blütenblattbewegung beeinflusst	171
8.3.1	Der singuläre Punkt.	173
8.4	Wirkung von Temperatur	174
8.5	Wirkung von Substanzen	174
8.5.1	Wirkung von Hormonen	176
8.6	Modell der <i>Kalanchoe</i> Blütenuhr	176
9	Blüte und Insekt	181
9.1	Vorteil der Fremdbestäubung	181
9.2	Blumenuhr und Zeitsinn der Bienen	182
9.3	Tagesperiodisches Öffnen von Blüten	182
9.4	Andere Beispiele zum Sichern der Befruchtung	184
9.5	Duftrhythmen	184
9.5.1	Blütenduft	186
9.6	Wirtschaftliche Bedeutung der Bestäubung: Blattschneiderbiene <i>Megachile</i>	186
10	Sonnenkompaßorientierung	189
10.1	Sonnenkompaßorientierung und Kommunikation bei Bienen	189
10.2	Sonnenkompaßorientierung von Strandflohkrebsen	190
10.2.1	Sonnen- und Mondorientierung am Äquator	192
10.3	Weitere Beispiele für Sonnenkompaßorientierung	193

11	Uhren, die nach dem Mond gehen	195
11.1	Gezeitenrhythmen	198
11.2	Vierzehntägige Rhythmen	203
11.2.1	Vierzehntagesrhythmus der Landkrabbe <i>Sesarma haematocheir</i>	203
11.2.2	Vierzehntagesrhythmus von <i>Clunio</i>	204
11.3	Monatsrhythmen	209
12	Jahresrhythmen	213
12.1	Beispiele für Jahresrhythmen bei Pflanzen	214
12.1.1	Samenruhe und Samenkeimung	214
12.2	Jahresrhythmen bei Algen	218
12.2.1	Jahresrhythmus des Phylloidwachstums von Laminarien	218
12.2.2	Meeresalge mit innerem Kalender	219
12.3	Weitere Beispiele für Jahresrhythmen bei Pflanzen	221
12.4	Jahresrhythmen bei Tieren	222
12.4.1	Jahresrhythmen bei Invertebraten	223
12.4.2	Jahresrhythmus des dsungarischen Hamsters	224
12.4.3	Jahresrhythmen bei Vögeln	226
12.4.4	Beispiele für Winterschlaf	232
12.4.5	Eigenschaften der Jahresrhythmen	240
12.4.6	Zeitgeber der Jahresrhythmen, Synchronisation	241
12.4.7	Physiologische Grundlagen, Lokalisation, Modelle des Jahresrhythmus	243
12.5	Genetik der Jahresrhythmen	243
12.6	Adaptive Bedeutung von Jahresrhythmen	245
13	Photoperiodismus	249
13.1	Photoperiodismus bei einer Alge	249
13.2	Photoperiodismus bei Pflanzen	250
13.2.1	Photoperiodische Kontrolle von Speicherorganen.	251
13.2.2	Photoperiodische Kontrolle der Sukkulenz	254
13.2.3	Andere photoperiodische Wirkungen	254
13.2.4	Photoperiodische Reaktionen bei Samenruhe und Samenkeimung	257
13.2.5	Photoperiodismus und Blühen	257
13.3	Diapause	274
13.3.1	Kannenpflanzen-Zuckmücken	275
13.3.2	Photoperiodismus und Polymorphismus bei Blattläusen (<i>Hemiptera</i>)	276
13.3.3	Kartoffelkäfer	278
13.3.4	Fleischfliege <i>Sarcophaga</i>	280
13.3.5	Fruchtfliege <i>Drosophila</i>	281
13.3.6	Diapause beim Seidenspinner	283
13.3.7	Charakteristika der Diapause	288
13.3.8	Verschiedene Typen der Diapause	288
13.3.9	Diapausestadien	289
13.3.10	Geographische Rassen	290

13.3.11	Induktion und Termination der Diapause	290
13.3.12	Photorezeptoren	292
13.3.13	Zeitmeßsystem	292
13.3.14	Photoperiodischer Zähler	292
13.3.15	Modelle	293
13.3.16	Physiologische Grundlagen, Endokrinologie der Diapause	297
13.3.17	Modifikation der Diapause	299
13.3.18	Genetik der Diapause	299
13.4	Photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern	300
13.4.1	Einführung und Übersicht	300
13.4.2	Einige ausgewählte Beispiele: Syrischer und Djungarischer Hamster	301
13.5	Photoperiodismus bei der Wachtel	309
13.5.1	Systematik, Lebensweise	310
13.5.2	Photoperiodische Steuerung der Reproduktion	310
13.5.3	'Hardware'	312
13.5.4	Was passiert nach der photoperiodischen Induktion?	321
13.5.5	Circadiane Uhr und photoperiodische Zeitmessung: Interne Koinzidenz	321
13.6	Photoperiodismus beim Menschen und anderen Primaten?	322
14	Uhren von <i>Drosophila</i>: Zeiger, Lokalisation, Steuerung	325
14.1	Schlüpfen von <i>Drosophila</i> : Ein Populationsrhythmus	326
14.1.1	Zeitfenster werden von einer Tagesuhr bestimmt	327
14.1.2	Warum schlüpfen die Tiere nur in Zeitfenstern?	328
14.1.3	Eigenschaften der Schlüpf-uhr	329
14.1.4	Photorezeptoren zur Synchronisation der Schlüpf-rhythmen	330
14.1.5	Physiologie des Schlüpfens und seiner rhythmischen Kontrolle	334
14.2	Laufaktivität von <i>Drosophila</i> wird circadian gesteuert	338
14.2.1	Mutanten	338
14.2.2	Multioszillatorsystem	341
14.2.3	Lokalisation der Uhren, die Schlüpfen und Laufaktivität kontrollieren	342
14.2.4	Photorezeptoren für Synchronisation der Laufuhr	346
14.2.5	Molekulare Grundlagen circadianer Rhythmen von <i>Drosophila</i>	348
14.2.6	Molekulare Grundlage der Synchronisation	349
14.2.7	Molekulare Grundlage der Temperaturkompensation	352
14.3	Rhythmen und Lebensdauer	352
14.4	Wie wird Schlüpfen und Laufen der Fliegen registriert?	355
14.4.1	Schlüpf-rhythmus messen	355
14.4.2	Lauf-rhythmus messen	356
15	Augenuhren von Meeresschnecken	359
15.1	Einführung	359
15.2	Systematik, Vorkommen, Biologie von Meeresschnecken	359
15.3	Morphologie und Anatomie der Augen und der Gehirnganglien	361
15.4	Circadiane Rhythmik der CAP, Elektrophysiologie	364

Inhaltsverzeichnis

15.4.1	Mechanismus des CAP Oszillators	368
15.5	Synchronisation und Phasenverschiebungen des CAP-Rhythmus	370
15.5.1	Efferente Einflüsse des Gehirns	370
15.6	Mechanismus der Lichtwirkungen	371
15.7	Weitere circadiane Zentren?	372
15.8	Bedeutung der Proteinsynthese für die Tagesrhythmik:	373
15.9	Beeinflussungen der circadianen Rhythmen	374
15.10	Ausgänge des circadianen Systems	374
15.11	Interaktionen	375
15.12	Modelle des circadianen Systems	376
15.13	Evolution retinaler Uhren	376
16	Circadiane Rhythmen beim Schimmelpilz <i>Neurospora</i>	381
16.1	Vorteile von <i>Neurospora</i> für circadiane Studien	381
16.2	Circadiane Rhythmen der Konidienbildung und anderer Vorgänge	382
16.2.1	Flüssigkulturen	384
16.3	Wie Licht auf die Konidienbildung wirkt	384
16.4	Temperatur-Wirkungen, Temperatur-Kompensation	390
16.5	Wirkung von Substanzen auf circadiane Rhythmen	393
16.6	Mechanismus der circadianen Uhr von <i>Neurospora</i>	396
16.7	Mutationen im circadianen System	399
16.8	Der Uhr Mechanismus von <i>Neurospora</i>	401
16.8.1	Die Spieler und die Bühne	401
16.8.2	Das Spiel	404
16.8.3	Ziele des Spiels	414
16.9	Ausgänge der Uhr und Kontrolle der Zeiger	415
16.9.1	Uhr-kontrollierte Gene	416
17	Ablagerungsrhythmen	419
17.1	Korallenuhren	419
17.2	Rhythmische Kutikula-Ablagerungen	421
18	Bedeutung, Evolution und selektive Vorteile circadianer Rhythmen	423
18.1	Oszillationen gibt es bei allen komplizierten Systemen	423
18.2	Warum circadiane Rhythmen nicht genau 24 Stunden lang sind	423
18.3	Selektive Vorteile circadianer Rhythmen	424
18.4	Modellorganismen für die Evolution circadianer Rhythmen	427
18.5	Evolution der Temperatur-Kompensation circadianer Rhythmen	430
18.6	Organisation circadianer Rhythmen und ihre Evolution	431
18.7	Evolution von Pigmentsystemen, Photorezeptoren für Synchronisation	431
18.8	Evolution des Photoperiodismus	432
18.9	Konvergente Entwicklung circadianer Rhythmen?	433
18.10	Wie, wann und warum entwickelten sich circadiane Rhythmen?	433

19	Wie geht es weiter? Die Zukunft der Chronobiologie	437
20	Spezialthemen	439
20.1	Circumnutationen bei Pflanzen	439
20.2	Biologische Bedeutung des REM-Schlafes	444
20.3	Ontogenie des circadianen Systems beim Menschen	446
20.4	Chronobiologischer Phasentyp	447
20.5	Circadiane Rhythmen bei Blinden	450
20.6	Kontrolle der Körpertemperatur bei Wirbeltieren	451
20.6.1	Temperaturregulation homöothermer Tiere	452
20.7	Was ist Schlaf?	453
20.8	Melatonin	457
20.9	Synchrone Menstruation bei Kolleg-Studentinnen	460
20.10	Schizophrenie als Nocturnalismus	462
20.11	Lithium- Versuche in Spitzbergen	463
20.12	Beispiele für Biolumineszenz	464
20.13	Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen	467
20.13.1	Das Phytochromsystem	467
20.13.2	Circadian kontrolliertes Sehen beim Pfeilschwanzkrebs	474
20.13.3	Auge der Säuger erkennt auch die Zeitstruktur der Umwelt	478
20.14	Form-, Pigmentänderungen, Wanderung von Chloroplasten	480
20.15	Geschichte des Photoperiodismus	481
20.16	Modelle für die photoperiodische Steuerung	485
20.16.1	Sanduhrmodell	485
20.16.2	Bünning-Hypothese, externes Koinzidenzmodell	486
20.16.3	Interne Koinzidenz	487
20.16.4	Rückkopplungsmodell und Photoperiodismus	490
20.17	Duftrhythmen	491
20.18	Arrhythmie	494
20.19	Genetik circadianer Rhythmen	496
20.20	Zeitreihen-Analyse	497

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

0.1	Beispiele für Schwingungen	3
0.2	Beschreibung von Schwingungen	5
0.3	Spektrum von Rhythmen bei Organismen	6
0.4	Monats- und Jahresrhythmen	7
1.1	Chemische Schwingungen in einem geschlossenen System	14
1.2	Reaktionsschema der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion	14
1.3	Belousov-Zhabotinsky-Reaktion als Wellenmuster	15
1.4	Verlauf der Glykolyse bei Hefe	16
1.5	Induktion der Glykolyse-Oszillation bei einer Hefesuspension	16
1.6	Zellteilung in <i>Saccharomyces</i> Kulturen	18
1.7	Rhythmische CO ₂ Bildung in <i>Schizosaccharomyces</i> Kulturen	19
1.8	Gravitrope Pendelbewegung eines Sonnenblumenkeimlings	20
1.9	Zeitlicher Verlauf des gravitropen Pendels eines Sonnenblumenkeimlings	22
1.10	Rückkopplungsmodell des gravitropen Pendels	22
1.11	Pendelbewegung exogen oder endogen?	23
1.12	Regelmechanismen der Transpiration	25
1.13	Spaltöffnung des Hafers	26
1.14	Transpiration des Hafer-Primärblattes	27
1.15	Schema des Rückkopplungs-Kreises der Transpirationsschwingungen	28
1.17	Pulvinus eines Seitenfieders von <i>Desmodium gyrans</i>	30
1.16	Bewegungen der Endfieder und Seitenfieder von <i>Desmodium</i>	31
1.18	Modell des Schrumpfens und Schwellens von Motorzellen von <i>Desmodium</i>	32
1.19	Zyklische Folge der Schlafmuster beim Menschen	34
2.1	Schlaf-Wach-Rhythmus einer Versuchsperson in Isolation	36
2.3	Trink-, Schlaf- und Wachzeiten von Kleinkindern	37
2.2	Freilauf des Schlaf-Wachrhythmus im Normaltag	38
2.4	Kopfuhr des Menschen	39
2.5	Circadianer Rhythmus der Müdigkeit	41
2.6	Schlaf-Wach Modell	43
2.7	Bimodaler Schlaf	44
2.8	Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation	46
2.9	Verlauf der Körpertemperatur des Menschen	46
2.10	Kerntemperatur- und Fußtemperatur-Rhythmen	47
2.11	Biphasischer Verlauf der Körpertemperatur des Menschen	49
2.12	Interne Desynchronisation beim Menschen	50

Abbildungsverzeichnis

2.14	Zeitverlauf der Cortison-Konzentration	51
2.13	Steuerung der Cortison-Abgabe	52
2.15	Menstruationszyklus der Frau	54
2.16	Testergebnisse zum chronobiologischen Phasentyp	57
2.17	Verlauf der Körpertemperatur während eines 1-1-1 Schichtplans	59
2.18	Fehlerhäufigkeit bei Schichtarbeitern	60
2.19	Verträglichkeit von Schichtarbeit	61
2.20	Anker-Schlaf	62
2.21	Zeitzone-Einteilung der Erde	64
2.22	Verschiebung von Körperfunktionen nach Flügen	67
2.23	Anpassung von Körperfunktionen nach Flügen	68
2.24	Schmerzstillende Wirkung von Novalgin schwankt tagesperiodisch	71
3.1	Hamsterkäfig mit Laufrad	76
3.2	Säugerauge und Retina	77
3.3	Visuelle Wege von den Augen zum Gehirn beim Hamster	79
3.4	Signalkaskade zur Synchronisation von Hamstern durch Licht-Dunkel-Wechsel	80
3.5	Anatomie des Pinseläffchen-Gehirns	82
3.6	Isolation des SCN	83
3.7	Stoffwechsel im SCN	83
3.8	Feuern der SCN Neuronen	84
3.9	SCN-Implantation stellt circadianen Rhythmus wieder her	85
3.10	Feuerrate einzelner SCN Neuronen	86
3.11	SCN-Struktur und Funktion	88
3.12	Circadianer Körpertemperaturrhythmus nach SCN Zerstörung	89
3.13	Circadianer Rhythmus der lokomotorischen Aktivität nach SCN Zerstörung	89
3.14	Circadiane Kontrolle der Zielzellen durch SCN Uhren-Neuronen	91
3.15	Molekulares Modell der circadianen Uhr von Säugern	92
3.16	Neuronale Organisation des circadianen Systems der Säuger	93
3.17	Melatoninwirkung auf circadianen Rhythmus	94
3.18	<i>tau</i> -Mutante des Goldhamsters	96
3.19	Circadianer Rhythmus der <i>clock</i> -Mutante des Hamster	97
4.1	Zelle von <i>Lingulodinium</i>	101
4.2	Rote Tide	102
4.3	<i>Lingulodinium</i> -Lumineszenz	103
4.4	Registrieren des Biolumineszenzrhythmus von <i>Lingulodinium</i>	104
4.5	Glimmrhythmus von <i>Lingulodinium</i>	105
4.6	Temperaturkompensation des Blitzrhythmus von <i>Lingulodinium</i>	106
4.8	Spektrale Abhängigkeit der Biolumineszenz von <i>Lingulodinium</i>	107
4.7	Präzision des circadianen Rhythmus bei <i>Lingulodinium</i>	108
4.9	Phasenresponsekurve auf Lichtpulse bei <i>Lingulodinium</i>	109
4.10	Scintillons von <i>Lingulodinium</i>	110

4.11	Luciferin von <i>Lingulodinium</i>	110
4.12	Translationale Uhr von <i>Lingulodinium</i>	112
4.13	Licht-Produktion im Scintillon von <i>Lingulodinium</i>	112
4.14	Circadiane Synthese des Luciferin-Binde-Proteins von <i>Lingulodinium</i>	113
4.15	Induktion von Arrhythmie bei <i>Lingulodinium</i>	114
4.16	Unterschiedliche Periodenlängen der Biolumineszenz von <i>Lingulodinium</i>	115
4.17	Schwarmbildung bei <i>Lingulodinium</i>	116
4.18	A- und B-Oszillator von <i>Lingulodinium</i> und Lichtqualität	117
4.19	Chloroplastenbewegung bei <i>Pyrocystis noctiluca</i>	117
4.20	Circadiane Änderung der Chloroplastengestalt von <i>Pyrocystis lunula</i>	118
4.21	Unterschiede in der Anordnung der Thylakoide bei <i>Lingulodinium</i>	118
4.22	Ursachen des Photosynthese-Rhythmus bei <i>Lingulodinium</i>	119
4.23	Photosyntheserhythmus bei <i>Lingulodinium</i>	120
4.24	Photosyntheserhythmus einer einzelnen <i>Lingulodinium</i> -Zelle	120
4.25	Circadianer Rhythmus der Zellteilung von <i>Lingulodinium</i>	121
4.26	Circadianer Rhythmus von Enzymen bei <i>Lingulodinium</i>	122
4.27	Creatin	123
4.28	Creatin-Wirkung auf <i>Lingulodinium</i>	124
5.1	Schirmalge <i>Acetabularia</i>	125
5.2	Sauerstoffmessung bei <i>Acetabularia</i>	127
5.3	Sauerstoff-Rhythmus in kernlosen <i>Acetabularia</i>	128
5.4	Pfropfexperimente an <i>Acetabularia</i>	128
5.5	Translationsmodell des circadianen Rhythmus von <i>Acetabularia</i>	129
5.6	Temperaturkompensation des circadianen Rhythmus von <i>Acetabularia</i>	130
5.7	Circadiane Chloroplastenwanderung in einer <i>Acetabularia</i>	131
6.1	Erythrozyten des Menschen	134
6.4	<i>Synechococcus</i> Zellen des PCC 7942 Stammes	134
6.2	Rhythmen bei <i>Synechococcus</i>	135
6.3	Carbohydrate synthesis and cell division of <i>Synechococcus</i>	135
6.5	Circadianer Rhythmus der Nitrogenase bei <i>Oscillatoria</i>	136
6.6	Diurnale Beweglichkeitsrhythmen bei Prokaryonten	138
6.9	Beschränkung der Zellteilung von <i>Synechococcus</i>	139
6.7	Stickstoff-Zyklus Luft/Organismen/Boden/Wasser	140
6.8	Zellteilung bei <i>Synechococcus</i>	141
6.10	pH Rhythmen bei <i>Synechococcus</i>	143
6.12	Konstrukt mit Luciferase-Strukturgen bei <i>Synechococcus</i>	143
6.11	Elektronentransport bei der Photosynthese von Cyanobakterien	144
6.13	Circadianer Rhythmus der mRNA des psbAI von <i>Synechococcus</i>	144
6.14	Phasen-verschobene <i>Synechococcus</i> -Kulturen	145
6.17	Temperaturkompensation des circadianen Rhythmus bei <i>Synechococcus</i>	146
6.15	Phasenresponsekurve auf Licht bei <i>Synechocystis</i>	147
6.16	Dunkelpulse verschieben Biolumineszenzrhythmus von <i>Synechococcus</i>	147

Abbildungsverzeichnis

6.18	Circadianer Rhythmus von <i>Synechococcus</i> -Mutanten	148
6.19	Rückkopplungsmodell des circadianen Oszillators von Cyanobakterien	151
6.20	KaiC Phosphorylierung durch KaiA	151
6.21	Modell der circadianen Gen-Expression von <i>Synechococcus</i>	152
6.22	Licht-Dunkel- und Temperature-Zyklen bestimmen Phase bei <i>Synechococcus</i>	153
7.1	Kaktus als Beispiel einer CAM-Pflanze	157
7.2	Schema des CAM-Stoffwechsel einer Zelle	160
7.3	Phosphoenol-Pyruvat Bildung	162
7.5	Messung des CO ₂ von CAM-Pflanzen	163
7.4	Bedeutung der PEPC-Kinase bei CAM-Pflanzen	164
7.6	Tagesrhythmus des Malats bei <i>Kalanchoe</i>	164
7.8	Kohlendioxid-Rhythmus im Dauerdunkel und Dauerlicht	165
7.7	PEPCarboxylase und Malatenzym-Rhythmus	166
7.9	Modell für die circadianen Rhythmen im CAM	167
8.1	Blühende <i>Kalanchoe</i> Pflanze	169
8.2	<i>Kalanchoe</i> Blüte und Anatomie der Blütenblätter	170
8.3	Saugkraft und Blütenblattbewegung bei <i>Kalanchoe</i>	171
8.4	Bildanalyse der <i>Kalanchoe</i> Blüte	172
8.5	Blütenblattbewegung von <i>Kalanchoe</i>	172
8.6	Phasen-Response-Kurve auf Licht bei <i>Kalanchoe</i>	173
8.8	Arrhythmie bei <i>Kalanchoe</i>	174
8.7	Aktionsspektrum für Phasenverschiebung des <i>Kalanchoe</i> Rhythmus	175
8.9	Phasenresponsekurve für Temperaturpulse bei <i>Kalanchoe</i>	175
8.10	Phasenresponsekurve durch Abszissinsäure-Pulse bei <i>Kalanchoe</i>	177
8.11	Methyljasmonat-Wirkung auf <i>Kalanchoe</i>	178
8.12	Rückkopplungsmodell der <i>Kalanchoe</i> Blütenuhr	178
9.1	Blumenuhr	183
9.2	Staubbeutel-Rhythmus bei <i>Parnassia</i>	184
9.3	Nektarabgabe bei <i>Anguria</i>	185
9.4	Duftproduktion bei <i>Stephanotis</i>	185
9.5	Duftstoffe von Blüten	187
9.6	Blattschneiderbiene <i>Megachile</i>	187
9.7	Diapause bei <i>Megachile</i>	188
10.1	Sonnenkompassorientierung der Honigbiene	190
10.2	Strandfloh <i>Talitrus</i>	191
10.3	Biotop von <i>Talitrus</i>	191
10.4	Sonnenkompassorientierung des Strandflohkrebses <i>Talitrus</i>	192
10.5	Zeitverschiebung bei <i>Talitrus</i>	193
11.1	Wie die Gezeiten entstehen	195
11.2	Monatliche Änderungen der Gezeiten	197

11.4	Küstenisopode <i>Excirolana</i>	198
11.3	Gezeitenzone der Meeresküste	199
11.6	Aktivitätsmusters von <i>Excirolana</i> und Gezeiten	200
11.7	Länge der Schüttelperiode und Form des Gezeitenrhythmus bei <i>Excirolana</i>	201
11.5	Aktivitätsmuster von <i>Excirolana</i> im Labor	202
11.8	Phasenresponsekurve auf Turbulenz bei <i>Excirolana</i>	202
11.9	Änderungen im Durchmesser von Holzstämmen und Schwerkraft-Gezeiten	203
11.10	Vierzehntagesrhythmus bei <i>Sesarma</i>	204
11.11	Versuche an <i>Sesarma</i>	205
11.12	<i>Clunio</i> während der Kopulation	205
11.13	Circadiane und vierzehntägige Uhr bei <i>Clunio</i>	206
11.14	Fundstellen von <i>Clunio</i> von der Atlantik- und Nordseeküste	207
11.15	Populationen von <i>Clunio</i> von der Atlantik- und Nordseeküste	208
11.18	Ameisenlöwe: Trichter und Larve, Imago	209
11.16	Monatsrhythmus bei <i>Povilla</i>	210
11.17	Trichterbau von <i>Myrmeleon</i>	210
11.19	Vierzehn-Tages-Rhythmus der Flugaktivität von Bienen	211
11.20	Fangen von Palolo-Würmern	211
11.21	Monatsrhythmen des Palolo-Wurms	212
12.1	Entwicklungsgang einer Samenpflanze	215
12.2	Jahresrhythmus der Samenkeimung von <i>Digitalis</i>	216
12.5	Jahresperiodische Wasseraufnahme von Bohnensamen	216
12.3	Jahresrhythmus der Substanzproduktion bei <i>Lemna</i>	217
12.4	Jahresrhythmus bei Bohnensamen	217
12.6	Keimbereitschaft des Samens von <i>Fragaria</i>	218
12.7	Jahresrhythmus der Phylloide von Laminarien	219
12.8	Mitnahmebereich des Jahresrhythmus bei <i>Laminaria</i>	220
12.9	Schlüpfen von <i>Gonyaulax</i> aus den Zysten	221
12.10	Jahresrhythmus der Bewurzelung von <i>Salix</i> -Stecklingen	222
12.11	Jahresrhythmus der Stomatabewegung bei Bohnen	223
12.12	Jahresrhythmus der Diapause und Verpuppung von <i>Anthrenus</i>	224
12.13	Jahresrhythmus der Eiablage bei <i>Limax flavus</i>	224
12.15	Jahresrhythmen beim dsungarischen Hamster	225
12.14	Dsungarischer Hamster im Sommer- und Winterkleid	225
12.16	Jährlicher Brutzyklus und Ankunftszeit von Vögeln	227
12.18	Circannualer Rhythmus des Fitislaubsängers	228
12.19	Jahresrhythmus des Körpergewichts von <i>Sylvia</i>	228
12.17	Emlen-Käfig zum Messen der Zugunruhe	229
12.20	Jahresrhythmus der Gonadengröße und Mauser von Staren	230
12.21	Schema des Jahresrhythmus eines Stares in Licht-Dunkel-Zyklen	231
12.22	Winterschlaf beim Erdhörnchen	233
12.24	Jahresverlauf der Körpertemperatur eines Winterschläfers	235
12.23	Photoperiodische Induktion des Winterschlafes bei <i>Phodopus</i>	236

Abbildungsverzeichnis

12.25	Täglicher Torpor eines Lemuren	237
12.26	Mitnahmebereich des Jahresrhythmus vom Sikka-Hirsch	241
12.27	Photoperiodismus als Zeitgeber des Jahresrhythmus beim Schaf	242
12.28	Verschieben eines Jahresrhythmus	244
12.29	Kreuzungen zwischen Mönchsgrasmücken	245
12.30	Programmierung des Zugverhaltens bei <i>Sylvia</i>	247
13.1	Zystenbildung bei <i>Lingulodinium</i>	249
13.3	Circadianer Rhythmus der Melatoninbildung bei <i>Lingulodinium</i>	250
13.2	Photoperiodische Zystenbildung bei <i>Lingulodinium</i> und Melatonin	251
13.5	Knollenbildung, Photoperiodismus und Gibberrelinsäure	254
13.4	Knollenbildung bei der Kartoffel durch Jasmonat	255
13.6	Kartoffelknollen werden im Kurztag gebildet	255
13.7	Zwiebelbildung bei <i>Allium cepa</i> durch Langtag	256
13.8	Blätter von <i>Kalanchoe</i> im Langtag und Kurztag	256
13.9	Anatomie der Blätter von <i>Kalanchoe</i> im Kurztag und Langtag	256
13.10	Photoperiodische Kontrolle der Samenkeimung von <i>Betula</i>	257
13.11	Kritische Tageslänge bei Kurz- und Langtagpflanzen	258
13.12	Beispiele für Kurztagpflanzen und Langtagpflanzen	259
13.13	Photoperiodische Induktion und Evokation von Blüten	260
13.14	Photoperiodische Induktion des Blühens und Temperatur	262
13.15	Pfropfung und Photoperiodismus	263
13.16	Unterschiede im Apex vor und nach photoperiodischer Induktion	264
13.17	Kaiserwinde <i>Pharbitis nil</i>	265
13.18	Photoperiodische Induktion der Blütenbildung von <i>Pharbitis</i>	265
13.19	Veränderungen des Apex nach photoperiodischer Behandlung	266
13.20	Photoperiodische Empfindlichkeit geographischer Rassen von <i>Pharbitis</i>	266
13.22	Doppelwirkung des Lichtes	267
13.21	Modell für die photoperiodische Induktion	268
13.23	<i>Chenopodium rubrum</i> im vegetativen und reproduktiven Zustand	268
13.24	Blühinduktion bei <i>Chenopodium</i>	269
13.27	Faktoren und ihre funktionelle Anordnung bei <i>Arabidopsis</i>	271
13.25	<i>Arabidopsis</i> als fakultative Langtagpflanze	272
13.26	Schema der Blühinduktion bei <i>Arabidopsis</i>	272
13.29	Diapause von <i>Metriocnemus</i> im Freiland	276
13.28	Lebenszyklus und Diapause bei <i>Metriocnemus</i>	277
13.30	Photoperiodische Reaktion bei <i>Metriocnemus</i>	277
13.31	Photoperiodismus bei <i>Megoura</i>	278
13.33	Aktionsspektrum der photoperiodischen Induktion bei <i>Megoura</i>	278
13.32	Photorezeptoren für photoperiodische Reaktion bei <i>Megoura</i>	279
13.34	Kartoffelkäfer	280
13.35	Diapause beim Kartoffelkäfer	280
13.36	Diapause bei <i>Sarcophaga</i>	281
13.37	Fruchtfliege <i>Drosophila littoralis</i>	282

13.38	Kritische Tageslänge bei <i>Drosophila</i>	283
13.39	Änderung der kritischen Tageslänge bei arrhythmischer <i>Drosophila</i>	283
13.40	Lebenszyklus des Seidenspinners <i>Bombyx mori</i>	285
13.41	Diapausehormon von <i>Bombyx mori</i>	286
13.42	Diapause der Embryonen in den Eiern von <i>Bombyx</i>	287
13.43	Photoperiodische Zeitmessung bei Insekten	289
13.44	Obligate und fakultative Diapause	290
13.45	Ökotypen beim Bärenspinner <i>Acronycta</i> und <i>Pieris</i>	291
13.46	Diapause von <i>Antheraea</i>	291
13.47	Tagesgang der Beleuchtungsstärke	293
13.49	Photoperiodische Entscheidung zwischen Diapause und Entwicklung	293
13.48	Photoperiodische Rezeptoren	294
13.51	Modell zum photoperiodischen Zähler	295
13.50	Photoperiodischer Zähler bei <i>Nasonia</i>	296
13.52	Physiologie der Diapause	298
13.53	Diapause des Zünslers <i>Diatraea</i>	298
13.54	Diapause von <i>Sarcophaga</i>	299
13.55	Kreuzungen geographischer Rassen von <i>Drosophila</i>	300
13.57	Wirkung der Tageslänge auf den Syrischen Hamster	302
13.56	Goldhamster	303
13.58	Torpor beim Djungarischen Hamster	305
13.59	Photoperiodische Wege bei Säugern	307
13.60	Photoperiodische Steuerung der sexuellen Aktivität bei Vögeln	310
13.61	Photoperiodische Reaktionen der Wachtel	311
13.62	Jahresrhythmus der Wachtel	313
13.63	Kontrolle der Gonaden durch die Photoperiode bei Säugern und Vögeln	315
13.64	Circadianes System und Photorezeptoren der Wachtel	316
13.65	Photoperiodische Induktion bei weissköpfigen Sperlingen	317
13.66	Photoperiodische Induktion bei Wachteln	317
13.67	Photoinduktive Phase bei der Wachtel	318
13.68	Photoperiodische und Rückkopplungskontrolle des Brütens bei Wachteln	320
13.69	Schwankungen der Konzeption beim Menschen im Jahreslauf	323
14.1	Aktogramme von Mutanten von <i>Drosophila</i>	326
14.2	Lebenszyklus der Fruchtfliege <i>Drosophila</i>	326
14.3	Schlüpfrrhythmus von <i>Drosophila</i>	327
14.4	Synchronisation des Schlüpfrrhythmus durch Temperaturwechsel	329
14.5	Wirkung von Lichtpulsen auf den Schlüpfrrhythmus von <i>Drosophila</i>	330
14.6	Phasenresponsekurve auf einen Lichtpuls und Temperaturpuls bei <i>Drosophila</i>	331
14.7	Arrhythmie bei <i>Drosophila</i>	331
14.9	Aktionsspektrum des Lichtes beim Schlüpfrrhythmus von <i>Drosophila</i>	332
14.8	Dosis-Effekt Kurven der Phasenverschiebung des Schlüpfens von <i>Drosophila</i>	333
14.10	Gehirn einer <i>Drosophila</i> -Larve	335
14.11	Kontrolle des Schlüpfens	336

Abbildungsverzeichnis

14.12	Physiologie des Schlüpfens	337
14.13	Aktogramm von <i>Drosophila</i> mit zwei circadianen Komponenten	343
14.14	Photorezeptoren zur Synchronisation der Laufaktivität von <i>Drosophila</i>	344
14.15	Molekulares Modell der <i>Drosophila</i> Uhr zur circadianen Zeit 10 und 18	350
14.16	Temperaturkompensation von <i>Drosophila</i> erklärt durch Goodwin Oszillator	353
14.17	Lebensdauer von <i>Drosophila</i> unter nicht-24-Stunden-Zyklen	353
14.18	Lebensdauer von Fliegen nach Verschiebung des Licht-Dunkel-Zyklus	354
14.19	Prozentsatz von Fliegen mit circadianem Rhythmus	354
14.20	Registrieren des Schlüpfrrhythmus von <i>Drosophila</i> -Fliegen	355
14.21	Laufaktivitäts-Rhythmus von <i>Drosophila</i>	357
14.22	Videoregistrierung von <i>Drosophila</i> -Fliegen	358
15.1	Gliederung der <i>Euthyneura</i>	360
15.2	<i>Aplysia</i> von oben und seitlich gesehen	361
15.3	<i>Bulla gouldiana</i> (cloudy bubble snail)	361
15.5	Gehirn von <i>Aplysia</i>	362
15.7	Funktionelle Organisation der <i>Bulla</i> Retina	363
15.4	Morphologie des <i>Aplysia</i> Auges	364
15.6	Auge von <i>Bulla</i>	364
15.9	Circadianer Rhythmus der CAP Amplitude und Frequenz	365
15.10	CAP-Rhythmus bei <i>Bulla</i> und <i>Aplysia</i>	365
15.11	Präzision und Wellenform des CAP-Rhythmus von <i>Bulla</i>	366
15.8	CAP-Rhythmus von <i>Aplysia</i>	367
15.12	Temperatur und CAP Rhythmus von <i>Aplysia</i>	367
15.14	Membran-Modell der Augen-Uhr	368
15.13	CAP Rhythmus und Membran-Leitfähigkeit der BRN des <i>Bulla</i> s	369
15.15	Phasenverschiebung des Aktionspotential-Rhythmus durch Lichtpulse	372
15.16	Lichtpuls-Phasenresponsekurven für <i>Bulla</i> und <i>Aplysia</i>	372
15.18	Periodenlänge des CAP Rhythmus als Funktion des Alters	374
15.17	Lithiumionen verlängern die Periode	375
15.19	Minimalsystem eines Oszillators	376
15.20	Komponenten des circadianen Systems	377
15.21	Modell für Entstehung des Rhythmus und der Synchronisation	377
15.22	Rückkopplungsmodell des CAP Rhythmus	378
15.23	Verhalten des Rückkopplungsmodells für CAP Rhythmen	379
16.1	Entwicklungszyklus und Generationswechsel von <i>Neurospora</i>	382
16.2	Konidienbildung an Lufthyphen von <i>Neurospora</i>	383
16.3	Circadiane Rhythmen in Flüssigkulturen von <i>Neurospora</i>	385
16.4	Phasenresponskurve der rhythmischen Konidienbildung von <i>Neurospora</i>	386
16.5	Synchronisation der circadianen Konidienbildung bei <i>Neurospora</i>	387
16.7	Aktionsspektrum von <i>Neurospora</i> und Flavin-Absorptionsspektrum	388
16.6	Dauerlicht unterdrückt Konidien-Rhythmus von <i>Neurospora</i>	389
16.8	Temperaturkompensation der Konidienbildung von <i>Neurospora</i>	391

16.9	Modell zur Temperaturkompensation der Konidienbildung von <i>Neurospora</i>	392
16.10	Temperaturkompensation durch Amplitudenänderung des Oszillators	394
16.11	Goodwin-Oszillator erklärt Temperaturkompensation bei <i>Neurospora</i>	395
16.12	Ungesättigte Fettsäuren verlängern Konidienrhythmus bei <i>Neurospora</i>	397
16.13	Gendosis-Effekt von <i>Neurospora</i> -Heterokaryons	401
16.14	Lage und Struktur des <i>frq</i> -Gens von <i>Neurospora</i>	403
16.15	Molekularer Rückkopplungs-Oszillator nach Goodwin	405
16.16	Modell des Rückkopplungs-Oszillators von <i>Neurospora</i>	406
16.17	Temperaturwirkungen auf den <i>frq</i> Oszillator von <i>Neurospora</i>	407
16.18	Expression des sFRQ und des IFRQ bei <i>Neurospora</i>	408
16.19	Licht und molekularer Rückkopplungs-Oszillator von <i>Neurospora</i>	409
16.21	Licht und <i>vivid</i> -Gen von <i>Neurospora</i>	410
16.20	Anordnung der regulatorischen Elemente des <i>eas</i> -Promotors von <i>Neurospora</i>	411
16.22	Zurücksetzen der Uhr von <i>Neurospora</i> mit Temperaturstufen	412
16.23	Modell von Lakin-Thomas	413
16.24	Maxima der mRNA verschiedener Uhr-kontrollierter Gene von <i>Neurospora</i>	417
17.1	Koralle mit Hartskelett-Fuß	419
17.2	Zahl der Schichten in fossilen Korallen-Füßen	420
17.3	Schichtenbildung im Fuß einer fossilen Koralle	422
17.4	Tagesperiodische Chitinschichten bei Küchenschaben	422
18.1	Selektions-Experimente an Cyanobakterien	426
18.4	Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert nicht <i>Thalassomyxa</i>	428
18.2	Formänderung bei <i>Thalassomyxa</i>	428
18.5	Kombinierte Zeitgeber synchronisieren den Formwechsel von <i>Thalassomyxa</i>	429
18.3	Formänderung von <i>Thalassomyxa</i> hängt von der Temperatur ab	430
18.6	Wichtige Ereignisse in der Evolution von Uhr-Genen bei <i>Cyanobacteria</i>	432
18.7	Zeitskala der Entwicklung der Erde und der Organismen	434
18.8	Koordination Cyto-biont und Wirtszelle durch Rhythmen	436
20.1	Streckung des Hypokotyls von <i>Arabidopsis</i>	440
20.2	Bau des Hypokotyls von <i>Arabidopsis</i> -Keimling	441
20.3	Struktur und Aminosäure-Sequenz des Expansins	441
20.4	Lockern der Zellwand-Struktur durch Expansin	442
20.5	Kalium-Verteilung in windenden Bohnenranken	443
20.6	Kontrollsystem der Körpertemperatur	454
20.7	Abbau des Melatonins durch Licht über Superoxidanionen	458
20.8	Melatonin-Biosynthese	459
20.9	Plasmamelatonin in langen und kurzen Nächten	461
20.10	Lithium-Salze verlängern den circadianen Rhythmus beim Menschen	465
20.11	Biolumineszenz bei einem Käfer und einer Qualle	466
20.12	Phytochrom und Samenkeimung	468
20.13	Chemische Struktur des Phytochrom-Chromophors	469

Abbildungsverzeichnis

20.14	Absorptions- und Aktionsspektren von Phytochrom	470
20.15	Struktur des Holophytochroms	470
20.16	Phytochrom und De-Etiolierung von Keimlingen	472
20.19	Phytochrom als Schalter bei morphogenetischen Vorgängen	472
20.17	Phytochromsynthese	473
20.18	Phytochrome-Molekül	474
20.20	Zwei-Punkte-Kontakt-Modell des Phytochroms	475
20.21	Circadianer Rhythmus des ERG des Skorpion-Auges	476
20.22	Circadiane Änderungen der Transmission des <i>Dictyota</i> Thallus	482
20.23	Sanduhrmodell der photoperiodischen Zeitmessung	486
20.24	Sarcophaga: Sanduhr bei niedriger, Oszillator bei hoher Temperatur	487
20.25	Bünning-Modell	488
20.27	Test der Bünning-Hypothese durch Melchers	489
20.26	Externes Koinzidenzmodell	489
20.28	Internes Koinzidenzmodell	490
20.29	Simulation von Oszillationen mit einem Rückkopplungsmodell	492
20.31	Simulation von Oszillationen unter verschiedenen Licht-Dunkel-Zyklen	492
20.32	Apparatur zum Sammeln von Duftproben	493
20.34	Rhythmische Abgabe von Duftstoffen durch Blüten von <i>Saponaria</i>	494
20.30	Simulationen und photoperiodische Experimente bei <i>Chenopodium</i>	495
20.33	Gaschromatogramm einer Headspace-Probe von <i>Saponaria</i>	495

Tabellenverzeichnis

1.1 Pflanzen mit circadianer Kontrolle der Transpiration	29
2.1 Zeitzonen-Tabelle	65
2.2 Empfehlungen des ICAO für Ruhezeiten des Flugpersonal	69
4.1 Unterschiede zwischen Blitz- und Glimmrhythmus von <i>Lingulodinium polyedrum</i>	106
6.1 Die wichtigsten Unterschiede zwischen Pro- und Eukaryonten	137
13.1 Speicherorgane von Pflanzen.	252
14.1 Mutanten circadianer Uhr-Eigenschaften und Augenmutanten von <i>Drosophila</i>	340
16.1 Clock Gen Mutanten	400
20.1 Verschiedene Eigenschaften der Circumnutationen	443
20.2 Gehirn-Zustand bei Schizophrenen	463
20.3 Kontrolle verschiedener Prozesse von Pflanzen durch das Phytochromsystem	469

Tabellenverzeichnis

Für den Leser

*Du wirst dein Werk nicht vollenden,
aber du kannst nicht davon ablas-
sen.*¹

Dieses Manuskript ist aus einer Reihe von Vorlesungen entstanden, die ich an der Universität Tübingen gehalten habe. Sie sollten dem Hörer zeigen, wie weit Rhythmen in biologischen Systemen verbreitet sind, in welcher Vielfalt sie vorkommen, wie interessant es ist, sich mit diesen Vorgängen zu beschäftigen, und wie wenig wir noch über die Mechanismen wissen, die diese Rhythmen hervorbringen.

Da das Gebiet inzwischen sehr groß geworden ist, kann nur eine Auswahl aus den vielen Beobachtungen, Untersuchungen und Schlußfolgerungen vorgestellt werden. Sie ist verständlicherweise sehr subjektiv. Ich habe versucht, die einzelnen Kapitel so zusammenzustellen, dass sie die Vielfalt der Themen widerspiegelt, aber auch einen gewissen roten Faden erkennen lassen.

Für einen Einzelnen ist es sehr schwierig, die vielen Mosaiksteine so zusammenzufügen, dass ein Gesamtbild entsteht, in dem der Wald noch vor Bäumen gesehen wird. Andererseits sind es die Bäume, die den Wald ausmachen. Und wenn sie verschwommen gemalt werden, ist auch der Wald diffus. Deshalb sind bestimmte markante Bäume herausgehoben worden, die ausführlich beschrieben werden. Sie dienen auch als Orientierungs- und Aussichtspunkte.

Viele interessante Themen und Untersuchungsobjekte sind nicht oder nur knapp erwähnt. Deshalb möchte ich die Experten unter den Lesern bitten, hier einzusteigen: Stellen Sie ihr Wissen Bildmaterial oder Text zur Verfügung, geben Sie Buchtitel, Review-Artikel und Adressen im Internet an, auf die verwiesen werden kann (Ihre Homepage, Literaturstellen und mehr). Allen Lesern wäre ich dankbar, wenn Sie mich auf Fehler hinweisen, Kritik üben und Verbesserungsvorschläge machen würden.

Das Buch wurde Anfang 2002 zunächst in Englisch veröffentlicht, um auch international zugänglich zu sein. Die Idee ist, dieses Werk im Internet wachsen zu lassen und dann, wenn eine vernünftige Größe und Güte erreicht ist, eine 'Compact Disk' (oder vielleicht ein anderes Medium) herzustellen, die Text, Illustrationen und kurze Filmstücke enthält. Sie kann im Laufe der Zeit neu aufgelegt werden. Um dieses Gebiet der Rhythmen bei Organismen auch bei jungen Leuten bekannt zu machen, damit sie sich dafür interessieren und sich vielleicht auch intensiver damit beschäftigen, würde eine solche CD sicherlich einen guten Einstieg bieten. Andere Arbeitsgruppen (zum Beispiel Gerda und Günther Fleissner am zoologischen Institut der Universität Frankfurt)² arbeiten ebenfalls an solchem Informationsmaterial. Meine EMail Adresse ist Engelmann@uni-tuebingen.de.

Für Beobachtungen, Untersu-

¹(Mischna, Sprüche der Väter II,16)

²fleissner@zoology.uni-frankfurt.de

Für den Leser

chungen und Experimente auf dem Gebiet der Chronobiologie gibt es ein Buch (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>).

Es und einige weitere Bücher stehen im Internet zur Verfügung: (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3768/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3795/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3793/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3766/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3773/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3777/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3797/>; <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3800/>; auf Themenkreise, die dort ausführlich beschrieben sind, wird im vorliegenden Buch verwiesen.

Einführung in das Thema

Rhythmen³ sind eine Eigenschaft aller komplexen Systeme. Ingenieure verbringen viel Zeit, um zu verhindern, dass beispielsweise Motoren schwingen und dadurch Gebäude oder Karosserien mitschwingen. Auch Brücken können durch Winde oder durch den Verkehr zum Schwingen kommen und dadurch Schaden erleiden. Deshalb war es früher verboten, dass Soldaten im Gleichschritt über Brücken marschierten, weil sie unter Umständen durch Resonanz einstürzen konnten. Rhythmen in der Wirtschaft sind weit verbreitet und Objekt staatlicher und privater Spekulationen. E. R. Dewey ist zum Millionär geworden, indem er diese Rhythmen beobachtete und Aktien zu den günstigsten Zeiten kaufte und verkaufte ([318], oberer Teil der Abbildung 0.1).

Wie man dabei vorgeht, ist sehr einfach und wird am besten am Schweinezyklus illustriert: Der Verkauf von Schweinen bringt gutes Geld. Viele Bauern schaffen sich deshalb neu oder mehr Schweine an. Eine Weile geht das gut, bis der Markt gesättigt ist. Dann fallen die Preise, bis es sich nicht mehr lohnt, Tiere zu halten. Das Angebot auf dem Markt sinkt, die Preise steigen und der Schweinezyklus beginnt von neuem. Kluge Bauern verhalten sich antizyklisch.

Ähnliche Interaktionen findet man bei Räuber- und Beute- Populationen.

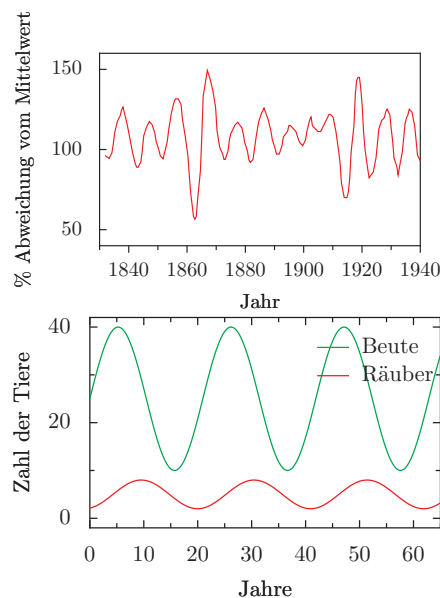


Abbildung 0.1: Beispiele für Schwingungen. Oben: Neun-Jahres-Rhythmus der Großhandelspreise, prozentuale Abweichungen vom gleitenden dreijährigen Mittel von 1830 bis 1940 (nach [318]). Unten: Oszillationen in Populationen von Räubern und Beutetieren, Modellrechnung, Zahl der Tiere in der Beute- und Räuberpopulation in Abhängigkeit von der Zeit (Jahre). Nach [1535]

³Rhythmen sind periodisch sich wiederholende Vorgänge. Physiker benutzen den Ausdruck Oszillationen.

Wenn viele Beutetiere in einem Gebiet leben, können sich die Räuber gut bedienen und stärker als sonst vermehren. Die angewachsene Räuberpopulation dezimiert aber die Beute. Schließlich gibt es nicht mehr genug Nahrung, die Räuber vermehren sich weniger stark und die Beutepopulation kann sich erholen. Zum Räuber-Beute-Modell siehe <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>. Es gibt Programme, in denen diese Zusammenhänge grafisch dargestellt werden können.

Auch bei Organismen findet man zahlreiche Rhythmen. Das ist nicht verwunderlich, da diese ja auch komplizierte Systeme sind und deshalb zum Schwingen neigen. Wir finden Schwingungen im Stoffwechsel, in physiologischen Abläufen, bei der Fortpflanzung, im Verhalten. Manche dieser Schwingungen sind schädlich und die Lebewesen versuchen, sie zu unterbinden. In vielen Fällen haben sich aber die Organismen Rhythmen zu Nutze gemacht. Chemische Reaktionen oder physiologische Abläufe können für den Organismus oft günstiger sein, wenn sie rhythmisch erfolgen. Das gilt besonders für solche Vorgänge, die von rhythmischen Umweltbedingungen abhängen: Die Photosynthese kann nur im Licht ablaufen. Die Stickstoff-Fixierung mancher Cyanobakterien verläuft dagegen im Dunkeln, weil das Enzym dieser Reaktion durch Sauerstoff gehemmt wird. Bei der Photosynthese entsteht bekanntlich Sauerstoff. Deshalb sorgt ein Tagesrhythmus dafür, dass Photosynthese und Stickstoff-Fixierung zeitlich getrennt ablaufen (siehe Seite 133).⁴

Es wird an Beispielen gezeigt, welche Eigenschaften Rhythmen haben und wie man einen Rhythmus beschreibt und registriert. In Abbildung 0.2 sind dazu die wichtigsten Begriffe Periodenlänge τ , Phase φ , Amplitude A und Phasenbeziehung zu einem Licht-Dunkel-Wechsel Ψ erklärt. Das Spektrum der Rhythmen bei Organismen reicht von *ultradianen Rhythmen* im hochfrequenten Bereich (Millisekunden bis Stunden) über *Tagesrhythmen* (so genannte circadiane Rhythmen), *Gezeitenrhythmen*, *Monats-* und *Vierzehntagesrhythmen*, *Jahresrhythmen*, bis hin zu noch längeren Rhythmen mit Perioden von mehreren Jahren. Zu letzteren gehören oft die schon erwähnten Rhythmen zwischen Populationen von Räubern und Beutetieren. Aber auch Entwicklungszyklen von Organismen ('Er ist so alt, dass er den Bambus zweimal blühen sah', Asiatisches Sprichwort; [975]) (Abbildung 0.3 und 0.4).

Mit rhythmischen Vorgängen bei Organismen, ihren Ursachen und ihrer Bedeutung beschäftigt sich die *Chronobiologie*. Sie erforscht die (rhythmische) Zeitstruktur von Lebewesen, Populationen und Ökosystemen.

⁴Bei bestimmten Cyanobakterien werden allerdings diese nicht miteinander verträglichen

Vorgänge räumlich voneinander getrennt: Die Stickstoff-Fixierung findet in 'Heterozysten' statt.

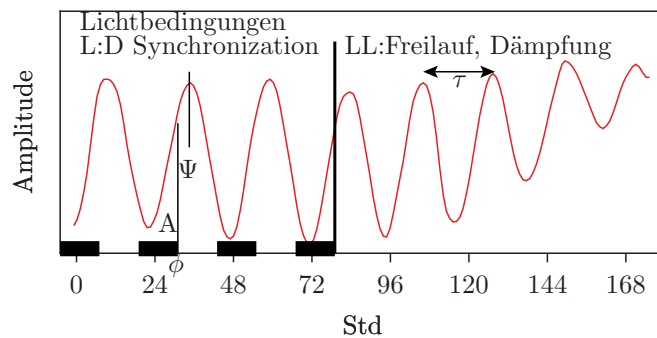


Abbildung 0.2: Beschreibung von Schwingungen: Ein Organismus mit einem endogenen (inneren) Oszillator wird durch den Licht-Dunkel-Wechsel (LD) der Umwelt synchronisiert (im Beispiel 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit). Die Periodenlänge beträgt 24 Stunden. Danach wird Dauerlicht (LL) angeboten. Nun zeigt der Organismus 'Freilauf' mit einer Periodenlänge, die kürzer ist als 24 Stunden. Außerdem dämpft in diesem Fall der Rhythmus im Dauerlicht aus. Phase ϕ ist ein Zeitpunkt auf der Kurve (erste Senkrechte), Periodenlänge τ ist der Zeitraum zwischen entsprechenden Phasen wie zum Beispiel zwei aufeinander folgende Maxima der Schwingung (Doppelpfeil), Amplitude A (Höhe der ersten Senkrechten) wird allgemein benutzt, um den y -Wert eines Punktes auf der Kurve mit der Phase ρ zu bezeichnen, aber auch, um den y -Wert des Maximums zu charakterisieren (eigentlich sollte dieser Wert 'Maximalamplitude' heißen). Phasenbeziehung ψ ist der Zeitraum zwischen Maximum (zweite Senkrechte) und einem äußeren Ereignis wie zum Beispiel dem Wechsel zwischen Dunkelheit und Licht (Ende des zweiten Balkens über der x -Achse)

Einführung in das Thema

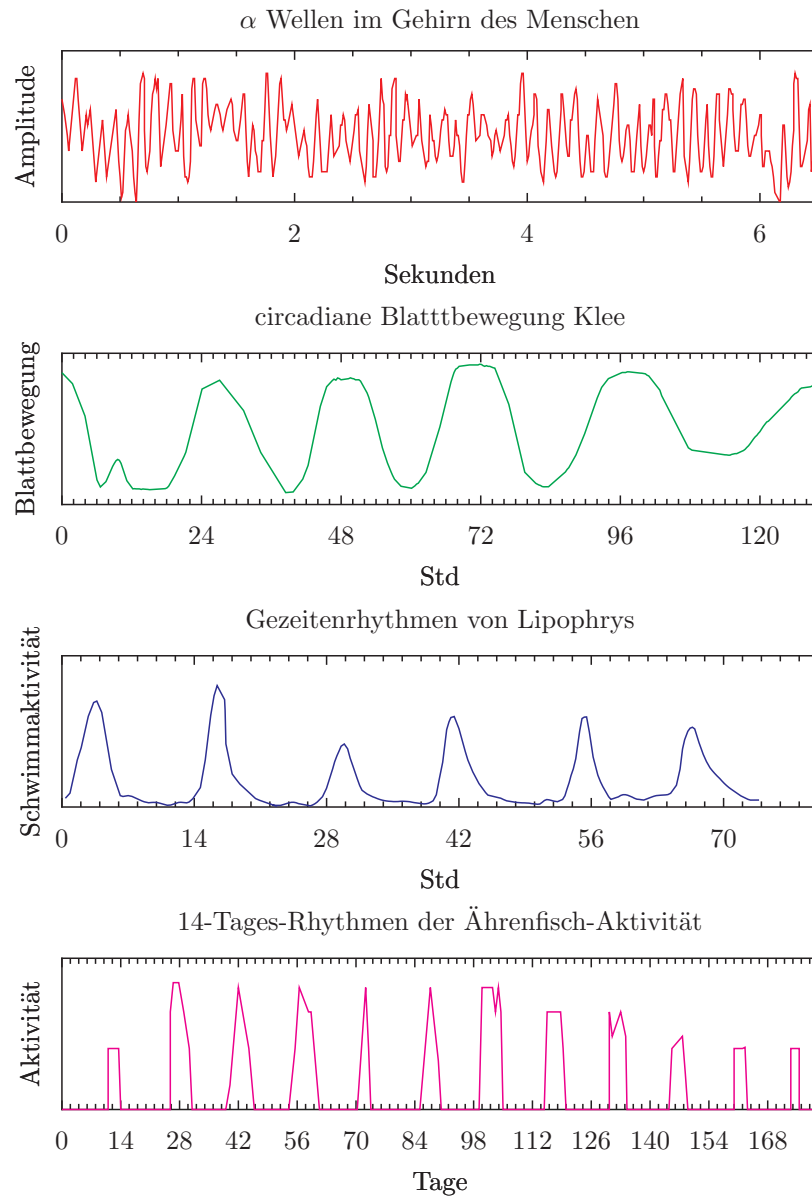


Abbildung 0.3: Spektrum von Rhythmen bei Organismen (beachten Sie die unterschiedlichen Zeitachsen). Oben (rot): Als Beispiel für ultradiane Rhythmen das Feuern einer Nervenzelle, darunter (grün): als Beispiel für Tagesrhythmen die Tag- und Nachtstellung von Kleeblättern, blau: als Beispiel für Gezeitenrhythmen die Schwimmaktivität eines Küstenfisches *Lipophrys pholis* (nach [495]), unten (lila): Als Beispiel für einen Vierzehn-Tage-Rhythmus die Eiablage des Ährenfisches *Leuresthes tenuis* (nach [1524])

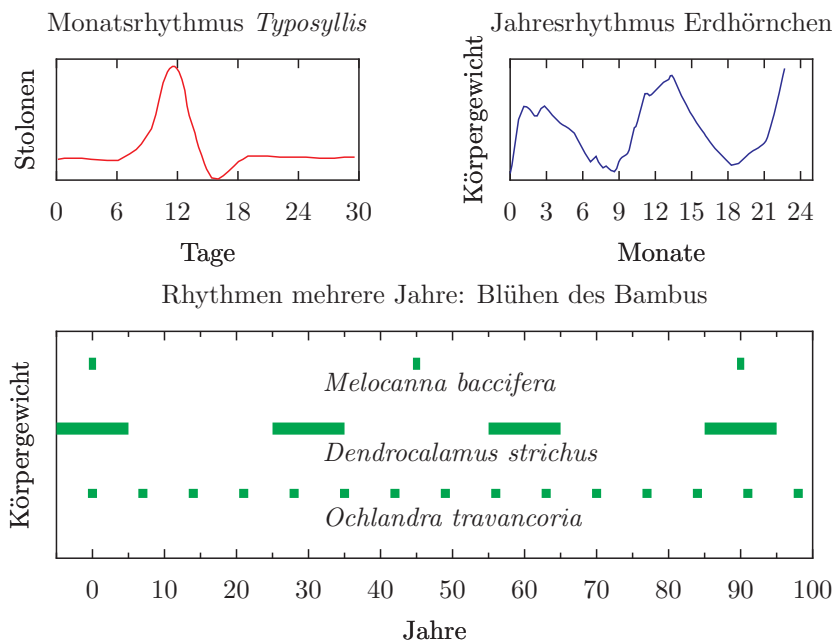


Abbildung 0.4: oben links: Als Beispiel für Monatsrhythmen das Abschnüren der Stolonen des Polychäten *Typosyllis prolifera* (nach [454]), oben rechts: als Beispiel für Jahresrhythmen die Veränderung des Körpergewichtes beim Erdhörnchen *Spermophilus lateralis* (nach [542]), unten: als Beispiel für einen noch längeren Rhythmus mit Perioden von mehreren Jahren das Blühen des Bambus (Daten aus [975])

Einführung in das Thema

Übersicht über dieses Buch

Zunächst werden wir Beispiele für Rhythmen kennen lernen. Unter den ultradianen Rhythmen besprechen wir genauer einen chemischen Oszillator, den Glykolyse-Oszillator der Hefe, das gravitrop Pendel, Transpirationsrhythmen beim Hafer, die Seitenfiederbewegung der Telegrafpflanze, die Circumnutation bei Pflanzen und den REM-Schlaf der Säuger.

Die circadianen Uhren des Menschen steuern Schlafen und Wachen, die Aktivität und die Körpertemperatur und zahlreiche weitere Vorgänge im Körper. Das circadiane System kann durch Schichtarbeit und Jet-lag gestört werden. Im Extremfall kann es zu Krankheiten kommen oder aber Krankheiten können das circadiane System beeinflussen. Damit befasst sich die *Chronomedizin*, *Chronohygiene* und *Chronopharmakologie*.

Wie diese Rhythmen funktionieren und sich beeinflussen lassen, kann besser an Tieren als am Menschen untersucht werden. Unter den Säugern haben sich dafür Hamster und Mäuse bewährt. Ihre lokomotorische Aktivität und Körpertemperatur lässt sich kontinuierlich messen. Da beide Vorgänge circadian gesteuert werden, eignen sie sich als 'Zeiger' des circadianen Mechanismus, so wie der Zeiger einer Uhr uns verrät, dass hinter ihm ein Uhrwerk steckt. Wie funktioniert dieses circadiane System? Besteht es aus einem Zentraloszillator, der alle Zeiger im Körper steuert? Oder sind es mehrere oder gar viele Oszillatoren, die von einem Zentraloszillator kontrolliert werden? Wie interagieren sie miteinander, wenn es meh-

re Zentren gibt? Wo sind diese Oszillatoren lokalisiert?

Bei Säugern wurde gefunden, dass ein solches Zentrum im suprachiasmatischen Kern (SCN) des Hypothalamus im Gehirn lokalisiert ist. Auch die Zirbeldrüse (*Pinealorgan*), und ein Hormon dieser Drüse, das *Melatonin*, spielen eine wichtige Rolle. Durch das Pinealorgan und Melatonin wird die Information 'Dunkelheit' übermittelt. Sie kann *photoperiodische Reaktionen* steuern, mit denen viele Säuger der gemäßigten und höheren Breitengrade sich an die Änderungen der Jahreszeiten anpassen. Der Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert das circadiane System. Aufgenommen wird das Licht über die Retina des Auges, möglicherweise aber auch über andere *Photorezeptoren*.

Circadiane Rhythmen gibt es nicht nur beim Menschen und anderen Säugern, sondern im gesamten Organismenreich.

Auch *Einzeller* haben solche Uhren, wie zum Beispiel die marine Panzeralge *Lingulodinium*. Diese einzellige Alge zeigt ein schwaches Glimmen, das oft in der Nacht an der Oberfläche der Ozeane beobachtet werden kann. Wie die Biolumineszenz zustande kommt und rhythmisch kontrolliert wird, ist recht gut untersucht worden. Neben diesem Biolumineszenzrhythmus gibt es bei *Lingulodinium* auch einen Zellteilungsrythmus und einen Aggregationsrythmus. Weitere Tagesrhythmen sind bei der einzelligen Schirmalge *Acetabularia* gefunden worden. Sogar Prokaryonten besitzen einen Tagesrhythmus. Er kontrolliert unter anderem die Photosyn-

these und Stickstoff-Fixierung bei *Cyanobakterien*.

Bei höheren Pflanzen sind vor allem Tagesrhythmen der *Photosynthese* und *Transpiration*, der *Blattbewegung*, der *Teilung* und des *Wachstums* studiert worden. Pflanzen trockener Standorte benutzen Tagesrhythmen, um zu überleben. Sie können mit Hilfe des *CAM-Stoffwechsels* nachts Kohlensäure fixieren und deshalb ihre Spaltöffnungen am heißen Tag geschlossen halten. Die Aktivität eines Schlüsselenzyms des *CAM-Stoffwechsels*, die *PEP-Carboxylase*, wird tagesperiodisch moduliert.

Eine dieser *CAM*-Pflanzen ist *Kalanchoe blossfeldiana*. Ihre Blüten öffnen und schließen sich tagesperiodisch. Der Mechanismus ist einfacher als bei durch Gelenke gesteuerten Blatt-Bewegungen. Der Rhythmus der *Kalanchoe*-Blüten wurde intensiv untersucht und einige Ergebnisse werden vorgestellt.

Viele Blütenpflanzen öffnen und schließen ihre Blüten tagesperiodisch und/oder strömen zu bestimmten Zeiten *Düfte* aus, die Insekten, Vögel oder Fledermäuse anlocken. Damit wird die Befruchtung gesichert und Selbstbefruchtung vermieden. Sowohl die Pflanzen als auch die Befruchter benutzen dabei auch zeitliche Anpassungen. Auch die Insekten, die solche Pflanzen befruchten, sind mit Tagesrhythmen ausgestattet. Sie helfen ihnen bei der Orientierung in Zeit und Raum. Der Zeitsinn der Bienen und die *Sonnenkompaßorientierung* gehören dazu.

Beispiele für *Gezeitenrhythmen* stammen vor allem aus dem Küstenbereich der Meere. Bei Organismen dieser Biotope gibt es auch Uhren, die 'nach dem Mond gehen'. Es handelt sich um *Monatsrhythmen* (Periodenlängen von 28 Tagen) und *Zweiwochen-Rhythmen* (Perioden-

längen von 14 Tagen).

Jahresrhythmen sind bei den Lebewesen weit verbreitet. Sie können auch auftreten, wenn die Organismen unter Bedingungen gehalten werden, die keine zeitlichen Änderungen der Umwelt mehr enthalten. Solche Jahresrhythmen kommen bei Samen der Pflanzen vor, bei Insekten, bei Schnecken. Sie sind sogar bei einer einzelligen Alge beobachtet worden. Vor allem aber sind sie bei Vögeln gut untersucht und stehen in enger Beziehung zum Vogelzug. Bei Säugern werden Fortpflanzung und Winterschlaf durch einen Jahresrhythmus kontrolliert. Selbst beim Menschen scheint es noch Vorgänge zu geben, die jahresperiodisch beeinflusst werden. Die Bedeutung der Jahresrhythmen wird beleuchtet.

Diese Jahresuhr wird photoperiodisch auf die Jahreszeit eingestellt. Sie muss ja, wenn sie endogen läuft (also auf einem inneren Oszillator beruht) mit der Außenwelt synchronisiert werden. Dazu wird von den Organismen die Tageslänge gemessen, die sich im Laufe des Jahres gesetzmäßig ändert. Sie ist vor allem in den Äquatorfernen Gebieten der verlässlichste Zeitgeber des Jahres. Die *Photoperiode* bestimmt, ob Knollen und Zwiebeln gebildet werden, ob Pflanzen sukkulent werden, Samen in einen Ruhezustand übergehen oder zu keimen beginnen, Pflanzen zu blühen beginnen, Insekten in ein Ruhestadium eintreten, Vögel und Säuger sich fortpflanzen.

In einem weiteren Kapitel beschäftigen wir uns mit den Uhren von *Drosophila*: Ihren Zeigern, ihrer Lokalisation und dem Mechanismus der Steuerung. Hier wurde in den letzten Jahren der Mechanismus des circadianen Systems auch molekularbiologisch intensiv untersucht.

An den Augennerven bestimmter Mee-

resschnecken können auch im isolierten Zustand circadiane Aktionspotentiale abgeleitet werden. Die dafür verantwortlichen Oszillatoren liegen in basalen Zellen der Augen.

Von *Pilzrhythmen* und *Korallenuhren* wird im darauf folgenden Abschnitt berichtet. Der Brotschimmel *Neurospora* bildet Sporen nur zu bestimmten Tageszeiten. Es handelt sich um einen circadianen Rhythmus, der auch molekularbiologisch untersucht wurde.

Korallen bilden Kalkfüße ('Epithok'), indem sie periodisch Schichten ablagern. Tages- und Jahresrhythmen lassen sich beobachten. Zählt man die Schichten bei fossilen Korallen, lässt sich zeigen, dass die Tage in früheren Erdperioden kürzer waren und deshalb ein Jahr mehr als 365 Tage hatte.

Welche *Bedeutung* und *selektiven Vorteile* haben alle diese Rhythmen für die Organismen und ihre Evolution? Das wird in einem weiteren Kapitel besprochen. Wie sich dieses Gebiet weiter entwickeln mag, welche Brennpunkte der Forschung es gibt, wird ebenfalls angesprochen.

Schließlich gibt es eine Sammlung von *Spezialthemen* im Kapitel 20, die bestimmte Dinge vertiefen oder illustrieren (noch unvollständig oder nur geplant: Hier ist Ihr Beitrag besonders erwünscht).

In dieser Einführung in die Chronobiologie wird auch an den verschiedenen Stellen auf Versuche hingewiesen, die in Praktika durchgeführt werden können und die in einem Praktikumsbuch (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>) beschrieben sind.

Übersicht über dieses Buch

1 Ultradiane Rhythmen

Ultradiane Rhythmen sind periodische Vorgänge im Minuten- bis Stundenbereich und unter Organismen weit verbreitet. Aber auch chemische Reaktionen können oszillieren, wie am Belousov-Zhabotinsky-Oszillator demonstriert wird. Neben zeitlichen Schwingungen finden sich hier auch räumliche Wellenmuster chemischer Aktivitäten.

Bei Hefe lässt sich eine ultradiane Schwingung der NADH-Fluoreszenz demonstrieren. Sie beruht auf oszillierenden Vorgängen während der Glykolyse und kommt durch Rückkopplungen zwischen einzelnen Reaktionsschritten zustande.

Sonnenblumenkeimlinge und andere Pflanzen zeigen nach Schwerkraftreizung gravitrope Pendelbewegungen. Die betreffenden Hypokotyle, Stengel oder Stiele pendeln unter geeigneten Bedingungen in der Ebene, in der sie durch die Schwerkraft gereizt wurden.

Circumnutationen sind beim Wachsen von Pflanzen oft zu beobachten: Die Spitzen der Keimlinge wachsen nicht einfach nach oben, sondern machen beim Strecken kreisförmige oder elliptische Bewegungen. Wir werden die Vorgänge am Hypokotyl von Arabidopsis thaliana genauer kennenlernen.

Auch die Transpiration von Gräsern über die Spaltöffnungen kann rhythmisch verlaufen. Sowohl die Wasserabgabe über die Blätter als auch die Wasseraufnahme über die Wurzeln erfolgt rhythmisch.

An der Telegrafepflanze Desmodium gyrans zeigen die Seitenfieder schnelle Auf- und Ab- oder Drehbewegungen, die auf Turgoränderungen in speziellen Gelenken basieren.

Schließlich wird der REM-Schlaf der Säuger

als weiteres Beispiel für ultradiane Rhythmen vorgestellt.

1.1 Chemische Oszillatoren

Zwar gehören chemische Oszillatoren streng genommen nicht zum Thema des Buches ('Rhythmen des Lebens'), aber sie demonstrieren auf eindruckliche Art, wie auch relativ einfache chemische Systeme oszillierend reagieren können. Deshalb soll hier kurz auf eine dieser chemischen Schwingungen eingegangen werden, die Belousov-Zhabotinskii-Reaktion. Die Reaktion wurde 1958 von Belousov ([81]) entdeckt und von Zhabotinskii und Mitarbeitern ([1606]) näher untersucht. Nach den Gesetzen der Thermodynamik nimmt bei allen spontanen chemischen Veränderungen in homogenen, abgeschlossenen Systemen die freie Enthalpie¹ dieses Systems ab. Demnach wären keine Oszillationen zu erwarten. Bei bestimmten Bedingungen können aber die Konzentrationen von Zwischenprodukten um die erwarteten Werte im stationären Zustand oszillieren (Abbildung 1.1). Dazu darf die Reaktion noch nicht im Gleichgewicht sein.

Die Reaktion besteht aus zwei Gesamtreaktionen A und B, die sich wenig beeinflussen, da A nur Ionen und Moleküle mit gepaarten Elektronenspins (Singlets),

¹eine thermodynamische Eigenschaft eines Systems, die als $H=U+PV$ (H Enthalpie, U interne Energie des Systems, P Druck der Umgebung auf das System, V Volumen des Systems) definiert ist

1 Ultradiane Rhythmen

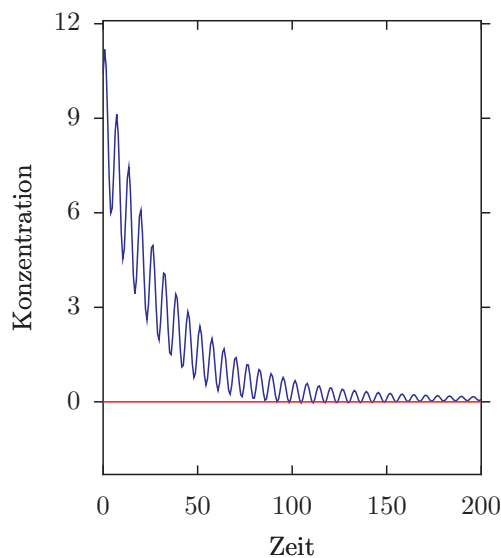


Abbildung 1.1: Verlauf einer chemischen Schwingung in einem geschlossenen System, bevor das Gleichgewicht (horizontale Linie) erreicht ist. Auf der y-Achse ist die Konzentration eines Zwischenproduktes aufgetragen (nach [303])

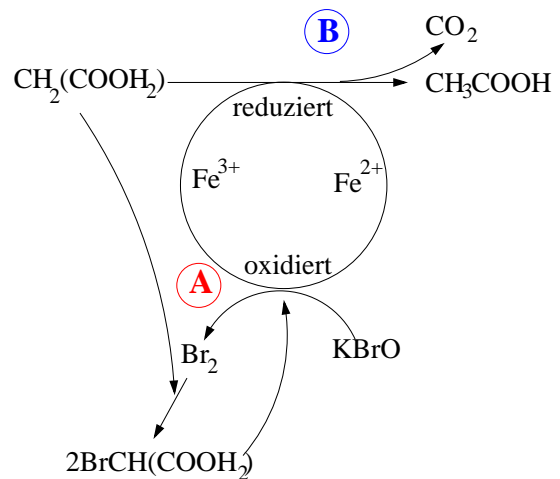


Abbildung 1.2: Reaktionsschema der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion mit den beiden Hauptreaktionen A und B. A: Bromid und Bromat bilden mit der Malonsäure (oben links) Brommalonsäure (unten links). Das Ferroin ist zunächst durch dreiwertiges Eisen blau (Bromat oxidiert Fe^{2+} zu Fe^{3+}). Wenn Bromat verschwindet, wird Fe^{2+} gebildet. Das Ferroin wird rot. B: Brommalonat ist konzentriert genug, um Fe^{3+} zu Fe^{2+} zu reduzieren. Es entsteht Essigsäure (oben rechts), CO_2 (Gasblasen!) und Bromid, welches Reaktion A hemmt. Dadurch wird die Bildung des Brommalonats unterbunden, die Reaktion B hört auf. Nach [1571]

B nur radikalische Reaktionen aufweist. Ob A oder B dominiert, hängt von der Konzentration des Br^- ab. Bei hoher Konzentration dominiert A, bei niedriger B. A verbraucht Br^- ; dadurch wird die Reaktion B induziert. B produziert Br^- ; dadurch wird A induziert (Abbildung 1.2). Näheres siehe [427] und [1571]. Die gleichen chemischen Vorgänge sind für ein Wellenmuster verantwortlich. Es entsteht, wenn man die Lösungen in eine flache Schale gießt und ungestört stehen lässt. Allerdings spielt dabei die Diffusion von Bro-

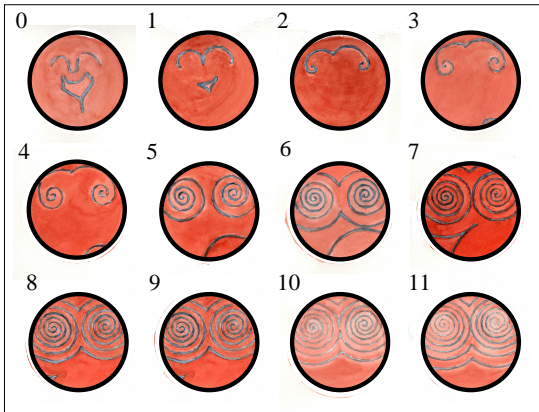


Abbildung 1.3: *Belousov-Zhabotinsky-Reaktion als Wellenmuster in einer Petrischale. Zunächst ist die Lösung rot. Durch eine Störung an einer Stelle werden Bromionen verbraucht, Bromat oxidiert Fe^{2+} zu Fe^{3+} (blau). Bromionen gelangen durch Diffusion aus der Umgebung in das oxidierte (blaue) Gebiet. Dadurch wird das bisher rote Gebiet zu einem blauen Ring. Hat Brommalonat das Fe^{3+} reduziert (Bromionen entstehen), wird das Gebiet wieder rot. Die Bilder geben die zeitliche Entwicklung wieder (Abstand jeweils 60 Sekunden). Nach [1571]*

mionen eine Rolle, weil nicht gerührt wird (Abbildung 1.3, Film [640]).

Wie die meisten ultradianen Rhythmen hängt auch bei diesem chemischen Oszillator die Periodenlänge stark von der Temperatur der Lösung ab. Bei $10^{\circ}C$ höherer Temperatur ist die Periode nur noch halb so lang.

Für Versuche zu chemischen Oszillatoren siehe <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>.

1.2 Glykolyse-Oszillator

Zellen können auf drei verschiedene Arten Energie produzieren: durch Photosyn-

these, durch Atmung und durch Glykolyse. Glykolyse wird von Organismen betrieben, die ohne Sauerstoff leben, wie Joghurt-Pilze, Bakterien im Sauerkraut, parasitische Würmer, rote Blutkörperchen, tauchende Vertebraten.

Bei der Glykolyse wird Glukose in Pyruvat umgewandelt. Dabei entsteht ATP als Energieträger. Neun verschiedene Enzyme sind bei dieser Umwandlung beteiligt (Abbildung 1.4). [347] fanden, dass die Glykolyse der Hefe nicht immer gleichmäßig abläuft, sondern unter bestimmten Bedingungen auch rhythmisch. Das geschieht beim Vergären von Glukose durch Hefe. Ohne Sauerstoff entsteht Alkohol. Die biochemischen Vorgänge der Glykolyse-Oszillationen der Hefe *Saccharomyces* sind gut untersucht. Wenn man die verschiedenen enzymatischen Reaktionen als Gleichungen miteinander verknüpft, ergeben sich Schwingungen in einzelnen Reaktionsschritten. Schwingungen findet man tatsächlich auch im Experiment, wenn man einer Suspension von Hefezellen Glukose als Substrat zufügt ([102]). Sie können am einfachsten durch die Fluoreszenz der NADH gemessen werden (Abbildung 1.5). Je nach den Bedingungen beträgt die Periodenlänge zwischen zwei und 70 Minuten. Sie ist stark von der Temperatur abhängig.

Um das Phänomen zu beobachten, wird eine Hefesuspension ausgehungert (kein Zucker angeboten) und dann, wenn die NADH Fluoreszenz konstant niedrig ist, Glukose zugefügt, sodaß die Konzentration 100 mM beträgt. Danach wird KCN zugegeben. Den Zellen steht jetzt kein Sauerstoff mehr zur Verfügung. Die nun ablaufende Glykolyse verläuft bei $20^{\circ}C$ zyklisch mit einer Periodenlänge von etwa einer Minute.

Die Schwingungen entstehen innerhalb

1 Ultradiane Rhythmen

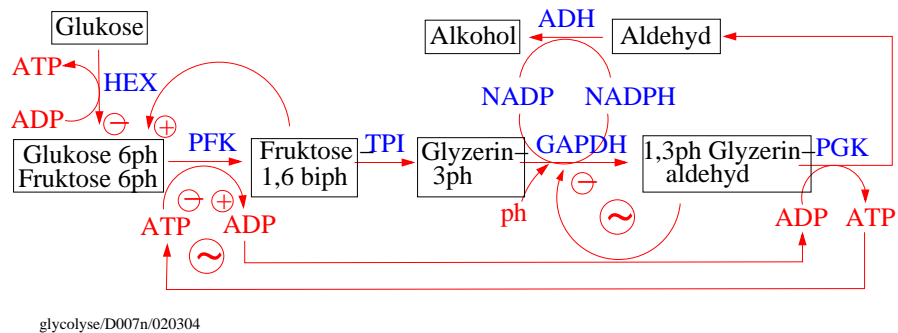


Abbildung 1.4: Verlauf der Glykolyse bei Hefe und Rückkopplungen von Substraten auf die Enzyme. Mit ~ sind die Stellen markiert, an denen Schwingungen entstehen. →: Fluß. Gebogene Pfeile: Rückkopplungspfade. +: Aktivierung, -: Hemmung. Beteiligte Enzyme: HEX: Hexokinase, PFK: Phosphofruktokinase, TPI: Triosephosphat-Isomerase, GAPDH: Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase, ph: Phosphat, PGK: Phosphoglycerokinase, ADH: Aldehyd-Dehydrogenase, NADP: Nicotinamid-Dinukleotid-Phosphat. ATP: Adenosintriphosphat, ADP: Adenosindiphosphat, Nach [227, 362]

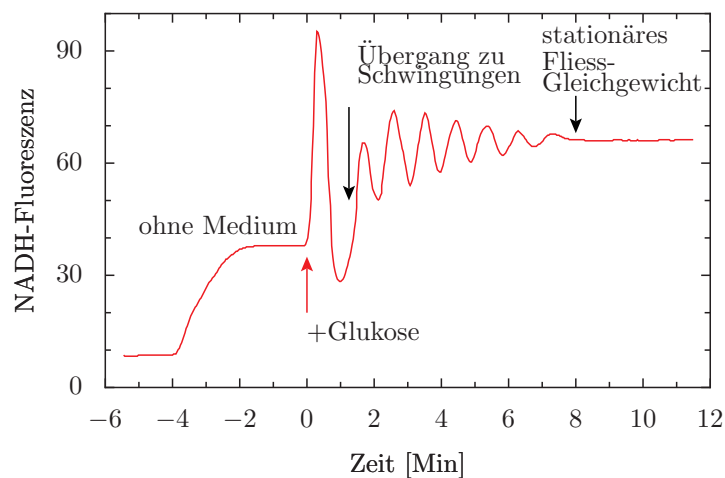


Abbildung 1.5: Induktion der Glykolyse-Oszillation bei einer Hefesuspension. Zum Zeitpunkt 0 (blauer Pfeil) wurde die ('ausgehungerte') Suspension mit Glukose versetzt. Das stationäre Fließgleichgewicht wird nach einem oszillatorischen Übergang erreicht. Die Glykolyse wurde durch die Fluoreszenz der NADH (y-Achse) gemessen. Nach [18]

eines kritischen Bereichs der Flußrate, weil dann im Reaktionsverlauf Rückkopplungen stattfinden (Abbildung 1.4). Ziel der Glykolyse ist es, ATP herzustellen. ADP steuert dabei die Aktivität der Phosphofruktokinase (PFK), indem es an einen spezifischen Rezeptor des Enzyms bindet. Dadurch ändert sich die Form des Enzyms und es arbeitet hundert mal schneller. Bei niedriger ADP-Konzentration (also hohem ATP-Gehalt) wird die Glykolyse gehemmt. Auf diese Weise entstehen die Schwingungen.

Mit Sauerstoff-Pulsen lässt sich die Phase des Glykolyse-Rhythmus verschieben. Wird der Puls mit einer bestimmten Stärke in einer kritischen Phase gegeben, verschwindet der Rhythmus. Das spricht für einen Grenzyklus mit nur zwei Zustandsvariablen, mit denen das oszillierende System beschrieben werden kann [1569].

Die Glykolyse-Oszillationen sind auch in zellfreien Extrakten zu beobachten ([629]).

Für die zeitliche Kontrolle und Koordination von Stoffwechselfvorgängen werden von Organismen auch ultradiane Uhren verwendet, die wie circadiane Uhren *Temperatur-kompensiert* ablaufen. Sie haben aber eine höhere Frequenz und können nicht wie diese durch äußere Zeitgeber im 24-h-Takt synchronisiert werden. Ein Beispiel sind *Paramecium*. Wenn man die Bewegung einzelner Pantoffeltierchen unter dem Mikroskop beobachtet, findet man Zeitabschnitte, in denen diese Einzeller längere Stücke mehr oder weniger geradeaus schwimmen und nur selten eine andere Richtung einschlagen. Nach einer gewissen Zeit ändert sich das Schwimmmuster. Jetzt werden nur kurze Stücke geradeaus zurückgelegt und häufig die Richtung gewechselt. Dieser Ver-

haltenswechsel zeigt Perioden von 45 Minuten ([910]). Die gleichen Perioden ergeben sich auch bei höheren und niedrigeren Temperaturen. Dieser ultradiane Rhythmus zeigt also wie der circadiane Rhythmus eine Temperaturkompensation. Das deutet auf eine Funktion als Uhr hin. Inzwischen wurden weitere Beispiele für Temperatur-kompensierte ultradiane Rhythmen gefunden (Übersicht [911]).

Zum Beispiel kontrolliert in rasch wachsenden Zellen von *Schizosaccharomyces pombe* eine ultradiane Uhr die Zellteilung. Es zeigt sich ein Rhythmus mit einer Periodenlänge von 40 bis 44 Minuten (Abbildung 1.6). Dieser Rhythmus ist Temperatur-kompensiert und unabhängig von der Wachstumsrate ([776]). Er hält mindestens 18 Stunden ohne Dämpfung an. Das spricht für interzelluläre Kommunikation. Mit der gleichen Periode schwankt die CO₂ Bildung bei gärenden (Abbildung 1.7) und auch bei atmenden Kulturen, wie auch die O₂ Aufnahme und die Ansäuerung des Kulturmediums. Wird die Zellteilung blockiert, laufen die anderen drei Rhythmen weiter ab. Sie sind also nicht eine direkte Folge des Zellteilungsrythmus. Eine ultradiane Uhr scheint also auch hier eine allgemeine Kontrolle von Stoffwechselfvorgängen auszuüben ([777]).

1.3 Circumnutation bei Pflanzen

Pflanzen reagieren sehr empfindlich auf die Schwerkraft, um adäquat zu wachsen und sich im Raum richtig zu orientieren ([521], [709]). Wenn Pflanzen in die Höhe wachsen, findet jedoch die Streckung in der Regel nicht gleichzeitig über den Querschnitt verteilt statt. Stattdessen wan-

1 Ultradiane Rhythmen

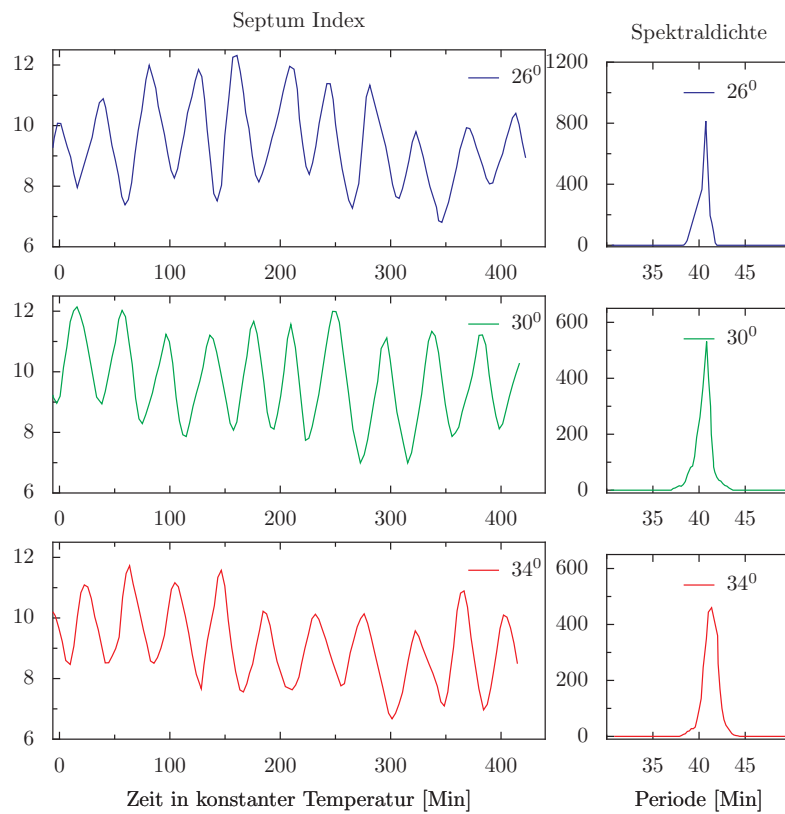


Abbildung 1.6: Zellteilung in *Saccharomyces pombe* Kulturen. Sie wurden zunächst durch Temperaturzyklen von 30 Minuten 33° und 15 Minuten 27° synchronisiert. Danach wurden die Kulturen in konstante Temperatur-Bedingungen von 26° (oberstes Diagramm), 30° (mittleres Diagramm) und 34° C (unteres Diagramm) überführt. Der Prozentsatz der Zellen, die eine Querwand bilden, wurde als Septum-Index bestimmt. Die Ergebnisse von Zeitreihen-Analysen mit Maximum-Entropie-Spektral-Analyse (MESA) sind rechts neben den Kurven dargestellt (Spektraldichte gegen Periodenlänge aufgetragen). Sie zeigen bei allen drei Temperaturen die gleiche Periodenlänge von etwas über 40 Minuten. Die Periodenlänge ist also unabhängig von der Temperatur des Mediums. Nach [776]

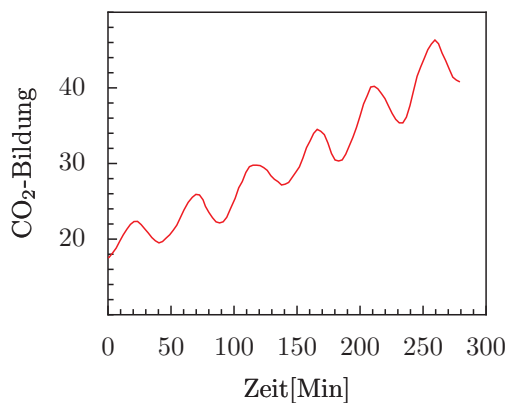


Abbildung 1.7: CO₂-Bildung in einer gärenden *Saccharomyces pombe* Kultur bei 30°C nach 4 Temperatur-Zyklen von 30 Minuten 30° und 15 Minuten 26°C (nicht dargestellt). Gemessen wurde im 5 Minuten Abstand in drei verschiedenen unabhängigen Experimenten. Die Daten wurden gemittelt und geglättet. Nach [777]

dert die Wachstumszone über den Umfang. Das führt, von oben betrachtet, zu kreisförmigen, elliptischen oder pendelnden Bewegungen der jeweiligen Organspitze. Von der Seite gesehen beschreibt die Organspitze eine Helix. Bei Ranken und Winden sind diese Circumnutationen besonders ausgeprägt. Die Pflanzen suchen damit nach einem Halt. Circumnutationen sind weit verbreitet und bei windenden und nicht-windenden Dicotyledonen, Monokotyledonen, Gymnospermen und sogar bei Pilzen und Bakterien bekannt. Auch Wurzeln können Nutationsbewegungen zeigen ('root waving' [1303]). Übersichten geben [41], [711], [168]. Neuere Ergebnisse in [1107], [1471], [1356].

Circumnutationen sind immer mit Wachstum korreliert. Unterhalb einer Wachstumsrate von 0.5 mm/h findet bei *Periploca graeca* keine Circumnutation statt

([992]). Die Periodenlänge der Circumnutation ist von der Temperatur abhängig. Je nach Objekt liegt sie in der Regel zwischen 15 Minuten und 5 Stunden. Einige Arten besitzen Circumnutationen mit verschiedenen Frequenzen (*Sicyos*, *Passiflora*: [520], *Phaseolus*: [590], *Arabidopsis*: [1341]). Die Auslenkungen sind bei *Arabidopsis* nur Bruchteile von mm, bei *Hoya carnosa* dagegen bis zu 1.5 m. Es gibt je nach Art und Schwingung spezifische Vorzugsrichtungen nach rechts oder links ('Chiralität'). Schwingungen mit verschiedenen Perioden können sich überlagern.

Das Hypokotyl von *Arabidopsis thaliana* weist ein ganzes Spektrum von Circumnutationen auf mit kurzperiodischen und langperiodischen Nutationen. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden im Kapitel 20, page 439 näher besprochen.

Das Wachstum des Hypokotyls von *Arabidopsis thaliana* steht ferner unter circadianer Kontrolle, wie sich unter konstanten Bedingungen zeigt. Es gibt Zeitabschnitte mit geringem Wachstum und solche mit starkem Wachstum. Da ultradiane Circumnutationen nur während des Wachstums auftreten, müssen sie notwendigerweise durch den circadianen Rhythmus moduliert werden. Bei *Arabidopsis* gibt es weitere Vorgänge, die circadian kontrolliert werden ([1009]).

Wachstum und Circumnutationen von *Arabidopsis thaliana* (und anderen Pflanzen) können mit Hilfe von Bildanalyse-Verfahren registriert werden.

Zahlreiche andere Pflanzen zeigen Circumnutationen. Gut untersucht sind zum Beispiel die Pendelbewegungen von im Dunkeln gewachsenen Sonnenblumenkeimlingen.

1.4 Gravitropes Pendel

Sowohl die Fähigkeit von Pflanzen, sich wieder aufzurichten, wenn sie zum Beispiel durch Sturm umgekippt wurden, als auch das Ranken und Winden bei Pflanzen ist lange bekannt ([1019]). [290] wiesen darauf hin, wie allgemein Circumnutationen auch bei nichtwindenden Pflanzen verbreitet sind. Linné führte den Begriff Circumnutationen ein. Heute wird das gesamte Spektrum der ungleichmäßigen Wachstumsbewegungen, also kreisförmige, elliptische und pendelförmige, als Circumnutation bezeichnet ([679]).

Werden Sonnenblumensamen im Dunklen oder im Rotlicht (physiologisches Dunkel) zum Keimen gebracht und wartet man, bis das Hypokotyl etwa 5 bis 6 cm lang ist, kann man durch Kippen der Keimlinge für beispielsweise 30 Minuten um 90° eine gravitrope Pendelbewegung induzieren (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>).

Bringt man die Pflanzen wieder in die vertikale Stellung, krümmt sich die Spitze auf Grund der vorausgegangenen Reizung. Nach maximaler Krümmung setzt eine Gegenbewegung in die andere Richtung ein, weil eine neue gravitrope Reizung wirksam wird. Diese Pendelbewegung hält einige Zeit an (Abbildung 1.8). Sie wird sogar stärker, wenn das Hypokotyl sich in physiologischer Dunkelheit weiter streckt. Schließlich kann der stark etiolierte Stengel sogar umkippen.

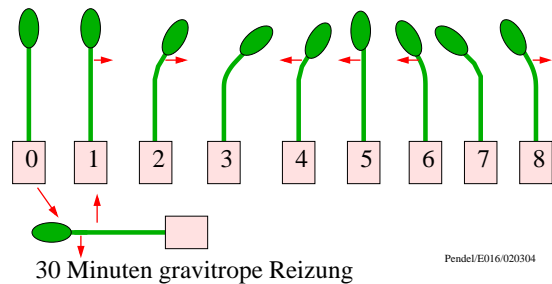


Abbildung 1.8: Ein Sonnenblumenkeimling wird für 30 Minuten waagerecht gelegt (0) und dann wieder aufgerichtet (1). Der Schwerkraftreiz (roter Pfeil nach unten) führt nach einer gewissen Zeit zu einer Reaktion: Die Spitze des Keimlings krümmt sich (2) und noch stärker (3). In diesem Zustand maximaler Krümmung fehlt aber das hormonelle Ungleichgewicht der beiden Seiten. Ein neuer Schwerkraftreiz reizt das Hypokotyl erneut. Es krümmt sich jetzt nach der Gegenseite (4), schießt über die Senkrechte hinaus (5) und krümmt sich zur anderen Seite (6), bis erneut eine Schwerkraftreizung erfolgt (7) mit Gegenreaktion (8). Die Pfeile geben die Krümmungsrichtungen an. Nach [385]

1.4.1 Physiologie des Gravotropismus

Neuere Zusammenfassungen zur Physiologie des Gravotropismus finden sich bei [1302, 1450], [557]. Es wird zwischen Ortho- (in der Schwerkraftrich-

tung), Dia- (quer zur Schwerkraftachse), Plagio- (schräg nach unten) und Agravitropismus (gegen die Schwerkraft) unterschieden. Wurzeln wachsen in die Richtung der Schwerkraft oder schräg zu ihr. Die Wurzelkappe perzipiert den Schwerkraftreiz. Sprosse wachsen negativ gravitrop.

Pflanzenorgane können sehr empfindlich auf Schwerkraft reagieren. Eine Reizdauer von 0.7 Sekunden genügt bereits ([1378]). Es gibt verschiedene Hypothesen, um zu erklären, wie die Schwerkraft zu einer physiologischen Reaktion führt ([1302, 1450]). Nach der Statolithentheorie sind spezifische Zellen, die Statozyten, für die Perzeption des Schwerkraftreizes verantwortlich. Sie besitzen Amyloplasten mit Stärkekörnern oder Vesikel mit BaSO₄ (*Chara*) ('Statolithen'). Eine Reihe von Argumenten sprechen für diese Hypothese ([1377]). Ohne Stärke sollte es keinen Gravitropismus geben können. Jedoch zeigen auch stärkefreie Mutanten von *Arabidopsis thaliana* noch Reaktionen ([210]). Amyloplasten können jedoch auch ohne Stärkekörner noch wirken ([779]). Entscheidend ist dabei die Dichte. Sie beträgt für Stärke 1.3, gegenüber 1.0 von Cytosol und Kern. Auch die Größe ist wichtig. Zu kleine und zu leichte Partikel zeigen Brownsche Bewegung und eignen sich nicht als Schwerkraft-Rezeptoren.

Eine Alternative zur Statolithentheorie wurde von [1153] vorgeschlagen. In diesem 'Plasmalemma zentral kontrollierten Modell' sind Calcium-Kanäle, die durch Zug-Kräfte aktiviert werden, um Zentren herum angeordnet, in denen Zytoskelett und Zellwand verbunden werden. Die Kanäle öffnen sich als Reaktion auf Zugspannungen des Protoplasten, des Zytoskeletts oder der Zellwand an der Membran. Die Zugspannung wird durch die

Schwerkraft induziert.

Der gravitrope Reiz muss nach der Perzeption in ein Signal umgewandelt werden, um zu einer differentiellen Wachstumsreaktion zu führen. Eine laterale Umverteilung von Auxin durch die Schwerkraftreizung ([235], [1551]) oder Änderungen in der Empfindlichkeit auf Auxin ([1301], [412]) könnten zu dieser Reaktion führen. Gravitrope Experimente an Koleoptilen von [354] sprechen für ein anderes Modell: Wird eine Koleoptile horizontal gelegt, wird ein Faktor auf der unteren Seite abgegeben, der die Zellwände aufweicht, während dieser Faktor auf der oberen Seite von den Zellen zurückgehalten wird. Dadurch krümmt sich die Koleoptile nach oben.

Je nach positiver (zum Beispiel in den Wurzeln) oder negativer gravitropischer Reaktion (zum Beispiel in den Sprossen) wächst die Unterseite oder Oberseite des reagierenden Organs stärker.

1.4.2 Messen der Bewegungen und Analyse

Die Pendelbewegung lässt sich mit einem Bildanalysesystem messen (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>).

Während und nach der Registrierung kann die Bewegung in einem Zeitdiagramm dargestellt werden (Abbildung 1.9). Mit Zeitreihen-Analyseverfahren (siehe Abschnitt 20.20) kann die Periodenlänge dieser Schwingung bestimmt werden.

1.4.3 Exogen oder endogen?

Die Bewegung kann mit einem Rückkopplungsmodell beschrieben werden (Johnson in [710] und Abbildung 1.10).

1 Ultradiane Rhythmen

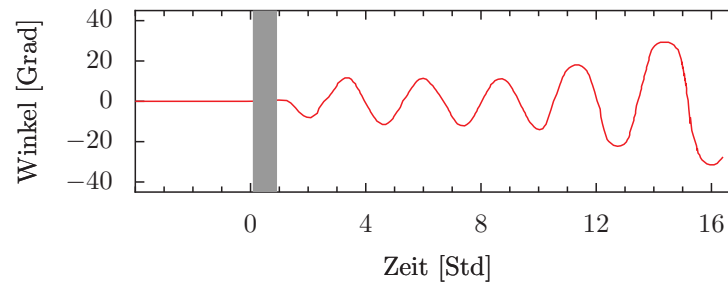


Abbildung 1.9: Zeitlicher Verlauf des gravitropen Pendels eines Sonnenblumenkeimlings, wie er in Abbildung 1.8 dargestellt ist. Zur Zeit 0 wurde der Keimling einem Schwerkraftreiz ausgesetzt, indem der Topf für eine Stunde um 90° auf die Seite gelegt wurde. Nachdem das Gefäß wieder in seine ursprüngliche Lage gebracht war, wurden Pendel-artige Bewegungen beobachtet

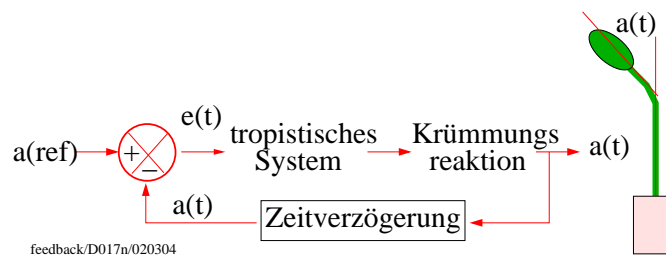
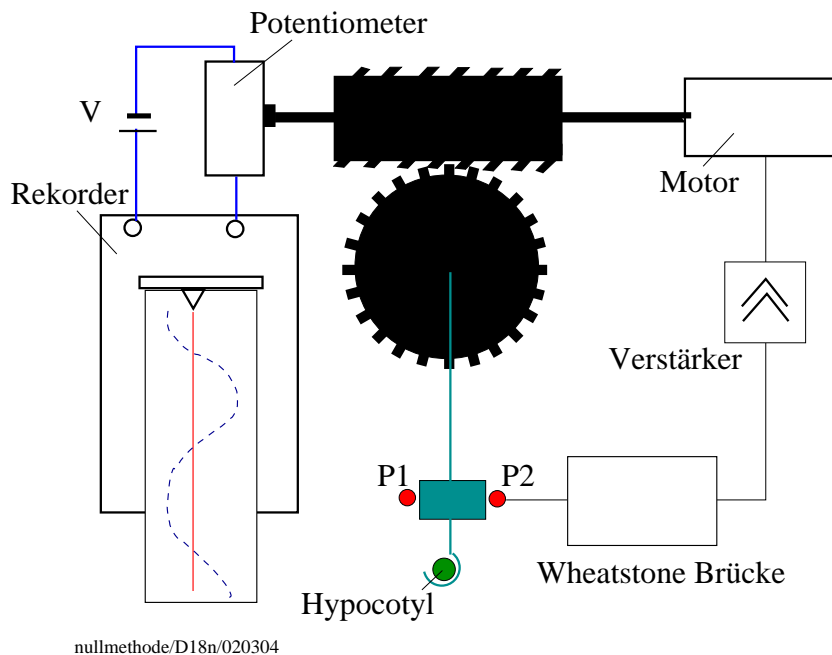


Abbildung 1.10: Rückkopplungsmodell des gravitropen Pendels. Ein Sollwert ('senkrecht wachsen' a_{ref}) wird mit dem Ist-Wert $a(t)$ verglichen. Wenn sich die beiden Werte unterscheiden, entsteht ein Fehlersignal $e(t)$. Es wird durch ein tropistisches System verstärkt und gewichtet und zeitverzögert wieder mit dem Sollwert verglichen. Rechts ist der augenblickliche Winkel $a(t)$ erklärt als Abweichung von der Lotrechten. Nach [710]



nullmethode/D18n/020304

Abbildung 1.11: Die gravitrope Pendelbewegung von Sonnenblumenkeimlingen wurde mit einer Kompensationsmethode registriert. Ein Draht (stahlblau) ist auf einem Zahnrad befestigt und endet in einer Drahtschleufe. Vor der Schleufe ist auf dem Draht eine Aluminiumfolie (stahlblau) befestigt. In der Schleufe steht der obere Teil des Hypokotyls des Keimlings, der vorher für eine gewisse Zeit horizontal gelegt wurde. Bewegt sich nun durch diese Reizung die Spitze des Keimlings, registrieren Leuchtdioden (P1, P2) die kleinste Abweichung von der Lotrechten. Hat sich zum Beispiel die Spitze ein wenig nach links bewegt, wird die Leuchtdiode P1 etwas von der Aluminiumfolie bedeckt und ändert dadurch ihren elektrischen Widerstand. Das Signal wird über einen Komparator (Wheatstone-Brücke und Verstärker) an den Motor weitergeleitet. Dieser dreht über das Schneckengewinde den Draht ein wenig, so daß das Aluminiumplättchen keins der Leuchtdioden bedeckt. Dadurch wird die Spitze des Hypokotyls über die Drahtschleufe immer senkrecht gehalten. Außerdem werden über ein Drehpotentiometer die Drehungen des Motors zur Kompensation der Bewegungstendenzen an einen Spannungsschreiber weitergeleitet. Die Kurve gibt die Tendenz des Hypokotyls wieder, sich zu biegen. Wenn die Pendelbewegung von einem endogenen Oszillator verursacht würde, müßte die Tendenz des Keimlings, zu schwingen, auf diese Weise meßbar sein (blaue gestrichelte Kurve). Die registrierte (rote) Kurve zeigt aber keine solche Tendenz, wenn das Hypokotyl senkrecht gehalten wird. Also ist die Pendelbewegung exogen verursacht. Nach Johnsson in [387]

1 Ultradiane Rhythmen

Um zu entscheiden, ob es sich um eine exogene oder endogene Schwingung handelt, wurde ein Versuch durchgeführt, der in Abbildung 1.11 abgebildet ist (Johnson in [387]). Das Ergebnis dieses Experiments lässt vermuten, dass die Pendelbewegung der Sonnenblumenkeimlinge tatsächlich exogener Natur ist. Eine Auslenkung von der Lotrechten führt zu einer gravitropen Reizung, die das Hypokotyl auf der gravitrop gereizten Seite wachsen lässt. Dadurch findet auf der Gegenseite eine neue gravitrope Reizung statt, die nach einiger Zeit wieder zu einer Krümmung des Hypokotyls in die andere Richtung führt. So kommt die Pendelbewegung zustande.

Nun zeigten sich aber bei Versuchen unter sehr geringen Schwerkraften in einer Raumfähre, dass trotzdem noch Krümmungsreaktionen auftraten ([168]). Sie deuten auf einen endogenen Oszillator hin, der zu ungleichem, aber koordiniertem Wachstum führt. Solche Bewegungen sind schon seit langem als Circumnutationen bekannt und im vorausgegangenen Abschnitt besprochen worden. Eine Re-Analyse der Daten des Experiments im Weltraum zeigte, dass diese Bewegungen aus Oszillationen mit verschiedenen Periodenlängen zusammengesetzt sind ([52]).

1.5 Transpirationsrhythmen beim Hafer

Wasser ist für alle Lebewesen extrem wichtig. Die Zellen und Gewebe haben einen hohen Wassergehalt, und alle biochemischen Reaktionen verlaufen im wässrigen Milieu. Pflanzen in trockener Umwelt schützen sich deshalb durch eine wasserundurchlässige Cuticula gegen Wasserverlust. Andererseits brau-

chen Pflanzen CO_2 zur Synthese von Kohlenhydraten. Deshalb wurden im Laufe der Evolution Spaltöffnungen 'erfunden'. Sie können je nach den äußeren und inneren Bedingungen den Wassergehalt und den Luftaustausch aktiv regeln. Zusätzlich spielen sie auch bei der Temperaturregulation eine Rolle. Durch Verdunstungskälte können zu hohe Temperaturen vermieden werden. Ausserdem wird Transpiration benötigt, um Mineralstoffe während der Wasseraufnahme aus dem Boden aufzunehmen (obwohl das nicht essentiell ist).

Die Transpiration ist also ein Vorgang, bei dem die Stomata durch komplizierte Regelmechanismen geöffnet und geschlossen werden (Abbildung 1.12). Die Mechanik, Kontrolle und Physiologie der Stomata-Bewegung sind gut untersucht (siehe Lehrbücher der Pflanzenphysiologie wie zum Beispiel [1302]). Stomata öffnen sich, wenn Wasser aufgenommen wird. Ursache dafür ist eine K^+ -Akkumulation in den Schliesszellen. Ihr osmotisches Potential wird dadurch negativer. Licht bewirkt, dass K^+ in die Schliesszellen einströmt, wodurch sich die Schliesszellen öffnen. Dunkelheit verursacht, dass sich die Schliesszellen schließen. K^+ wird von den benachbarten Epidermiszellen geliefert. Es wird nicht einfach hineingepumpt, sondern gegen H^+ ausgetauscht. H^+ stammt von organischen Säuren, hauptsächlich Malonsäure. Stärke und andere Kohlenhydrate in den Schliesszellen werden für die Malatproduktion verwendet. Auch durch zunehmende Konzentrationen organischer Säuren wird das osmotische Potential stärker negativ (siehe [1604]).

Abscissinsäure wird bei Wasserstress (beispielsweise der Wurzeln) produziert und schliesst die Stomata, indem der Zell-

turgor erniedrigt wird.

Mindestens zwei Rückkopplungskreise kontrollieren die Bewegung der Schliesszellen (siehe Abbildung 1.12). Wenn der CO₂-Gehalt in den Interzellularen des Blattgewebes und damit auch in den Schliesszellen abnimmt, dringt K⁺ ein und die Stomata öffnen sich. CO₂ kann eindiffundieren und für die Photosynthese benutzt werden. Das ist der erste Rückkopplungskreis. Der zweite Rückkopplungskreis zeigt sich unter Wasserstress: ABA wird gebildet und die Stomata schliessen sich. Auf diese Weise wird die Pflanze gegen übermässigen Wasserverlust geschützt. Beide Rückkopplungskreis interagieren miteinander. Die verschiedenen Faktoren, die auf die Transpiration wirken, sind in Abbildung 1.12 aufgeführt. So wird den Stomata die Aufgabe zugewiesen, der Pflanze in ihrem Dilemma zwischen Verdursten und Verhungern beizustehen ([1202]).

Es gibt verschiedene Stomata-Typen. In Abbildung 1.13 ist der *Gramineen-Typ* beim Hafer gezeigt. Er besteht aus zwei Schliesszellen, die Hantel-artig angeordnet sind und die Spalte je nach dem Schwellungsgrad öffnen oder schliessen. Um die Bewegung der verschiedenen Stomata zu sehen, gibt es Filme (zum Beispiel [1487]).

Viele Pflanzen zeigen Rhythmen in ihrem Wasserregulationssystem. Das äußert sich beispielsweise in einer periodischen Wasserabgabe der Pflanzen über ihre Spaltöffnungen (Transpiration). Es sind ultradiane und circadiane Transpirationsrhythmen bekannt. Mit einer geeigneten Vorrichtung lassen sich die Transpirationsrhythmen zum Beispiel bei den Primärblättern des Hafers registrieren (Abbildung 1.14). Die Schwingungen können mit einem Rückkopplungsmodell beschrieben werden (Abbildung 1.15).

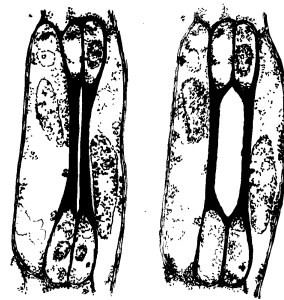


Abbildung 1.13: Spaltöffnung eines Haferblattes mit hantelförmigen Schliesszellen und nierenförmigen Nebenzellen. Spaltöffnung (Mitte) geschlossen unter Bedingungen, bei denen die Blasen-förmigen Enden geschrumpft sind und deshalb die mit ihnen verbundenen stark verdickten Zellwände sich berühren (links). Wenn die Blasen-förmigen Enden schwellen, rücken die verdickten Wände auseinander und die Stomata öffnen sich (rechts). Nach einer elektronenmikroskopischen Aufnahme von [1126] gezeichnet vom Autor

1 Ultradiane Rhythmen

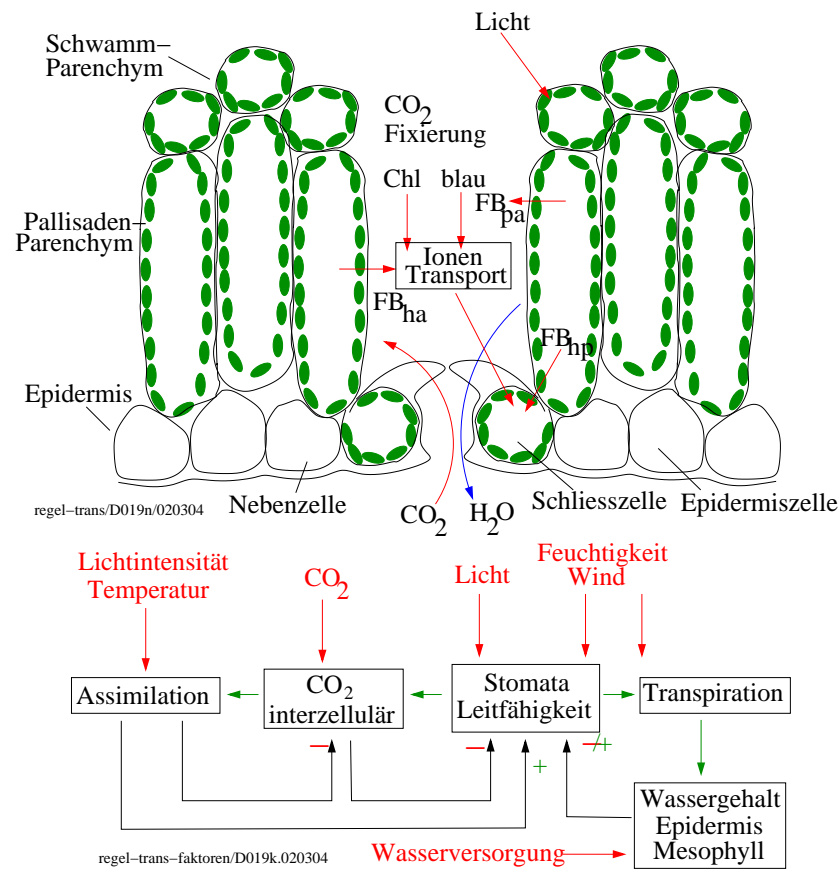


Abbildung 1.12: Der obere Teil zeigt einen schematischen Querschnitt durch das Blattgewebe und die Wirkung des Lichtes auf den Gasaustausch. Die Öffnungsweite der Stomata und damit die Transpiration wird durch mehrere Faktoren über den Ionen transport in den Schließzellen geregelt: Durch Licht direkt (blaue Wellenlängenbereiche) und über Chlorophyll (Chl) des Schwamm- und Pallisadenparenchyms indirekt. Verschiedene Rückkopplungskreise beeinflussen die Stomata: Eine direkte hydropassive Rückkopplung FB_{hp} vom Gewebewasser. Ferner eine hydroaktive Rückkopplung FB_{ha} , vom Gewebewasser über einen Sensor des Wasserpotentials Ψ . Bei Wassermangel (niedriges Ψ) wird Abscissinsäure (ABA) gebildet und wirkt auf den Ionen transport so, dass die Stomata sich schließen. Schließlich gibt es noch eine photoaktive Rückkopplung FB_{pa} , die von einem CO_2 -Sensor gesteuert wird. Der untere Teil zeigt, wie Umweltbedingungen die CO_2 -Aufnahme, die Transpiration und die verschiedenen Rückkopplungskreise beeinflussen. Nach [1020]

1.5 Transpirationsrhythmen beim Hafer

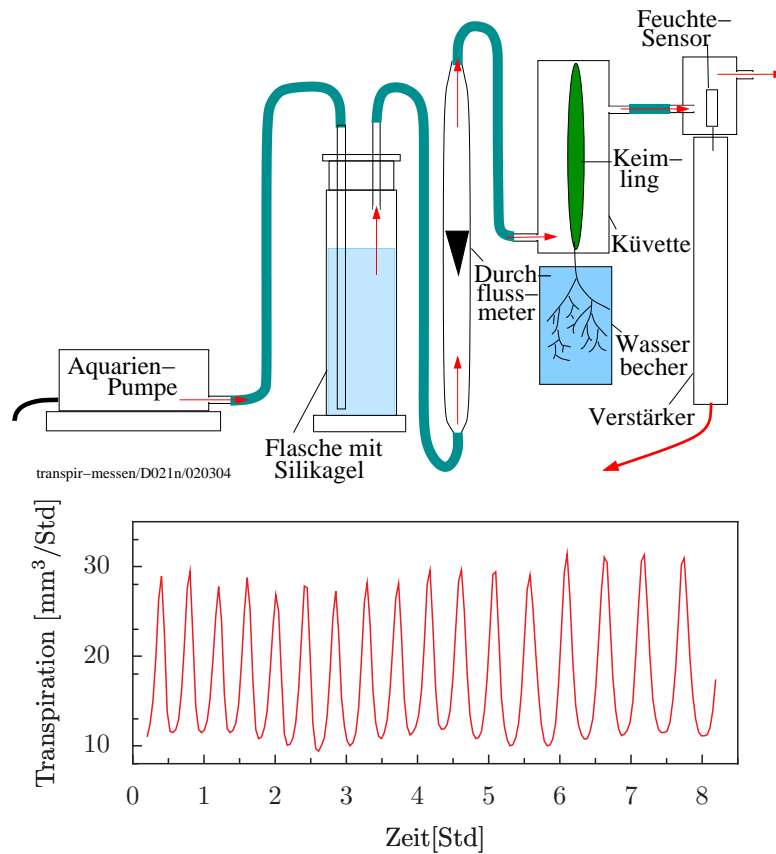


Abbildung 1.14: Transpiration des Hafer-Primärblattes. Oben: Messapparatur. Haferkeimlinge mit Wurzelwerk in Wassergefäß. Eine Pumpe leitet trockene Luft (trockenes Silikagel in Waschflasche) durch einen Schwebekörper-Durchflußmesser über das Primärblatt in einer Küvette. Die Luft feuchtet sich durch die Transpiration an und streicht an einem Feuchtesensor (ganz rechts) vorbei. Dieser erzeugt eine Spannung (dicker roter Pfeil), die vom Feuchtegrad abhängt. Sie kann mit einem Schreiber oder über einen Rechner aufgezeichnet werden. Unten: Verlauf der Transpiration. Periodenlänge bei 27°C etwa 30 Minuten

1 Ultradiane Rhythmen

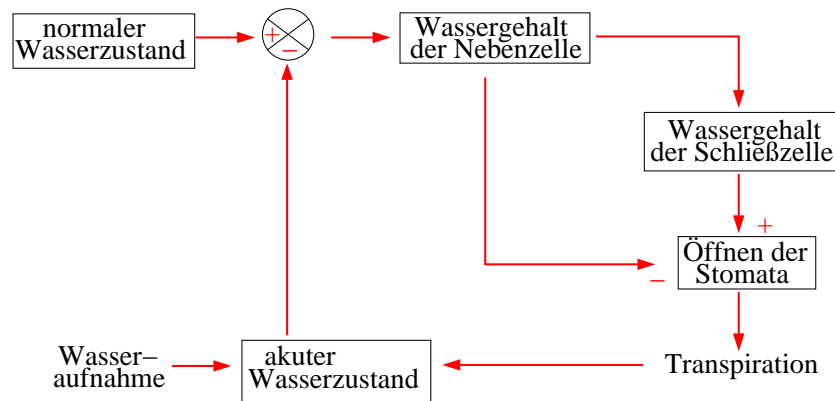


Abbildung 1.15: Rückkopplungs-Modell der Transpirationsschwingungen nach [712]: Der normale Wasserzustandswert wird mit dem tatsächlichen Wasserzustand verglichen. Unterscheiden sich die beiden Werte, wird die Abweichung ('Störgröße') als Signal weitergeleitet und führt je nach Vorzeichen zum Öffnen oder Schließen der Stomata. Dabei wird zunächst der Wassergehalt der Nebenzellen und mit einiger Verzögerung der Wassergehalt der Schließzellen verändert. Durch die Stomata wird die Transpiration bestimmt, die zusammen mit der Wasseraufnahme durch die Wurzeln den Wasserzustand in der Pflanze regelt

Um über die zugrundeliegenden Mechanismen mehr zu erfahren, wurde versucht, durch Substanzen die Periodenlänge, also den Oszillator, zu beeinflussen. Theophyllin verlangsamt den Rhythmus schon bei sehr geringen Konzentrationen ([720]). Auch schweres Wasser, Li^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und La^{3+} verlangsamen den Rhythmus ([163], [162], [164]).

Die Wasseraufnahme der Wurzeln ist nicht für den Transpirationsrhythmus verantwortlich, da er auch bei Hafer mit abgeschnittenem Wurzelsystem auftritt. Es ist aber ein großer Widerstand nötig. Im Fall des Hafers kann er durch eine Klemme erzeugt werden, mit der das Xylem nach dem Abschneiden des Wurzelsystems zusammengepreßt wird. Valinomycin bringt in abgeschnittenen Haferblättern den Transpirationsrhythmus wieder in Gang ([613]). Entweder geschieht das, weil der Widerstand erhöht wird, oder weil die Substanz die K^+ -Permeabilität erhöht.

Es gibt übrigens auch *circadiane* Tran-

spirationsrhythmen. Sie sind bisher erst bei wenigen Pflanzen beschrieben worden (Übersicht bei [61], [656] und [1533], siehe Tabelle 1.1). Möglicherweise sind diese aber weiter verbreitet, als bekannt. Wir fanden solche Rhythmen bei *Arabidopsis* und Tabak (unveröffentlicht, siehe auch [1533]).

1.5 Transpirationsrhythmen beim Hafer

Tabelle 1.1: Pflanzen mit circadianer Kontrolle der Transpiration

Pflanzenart	Bedingungen	Periode in Stunden	Referenz
<i>Arabidopsis thaliana</i>	LD und LL	24 bzw. 23	[385]
<i>Arabidopsis thaliana</i>	LD und LL	24	[1533]
<i>Avena sativa</i>		26	[165]
<i>Arachis</i>	DD	26	[1127] [615]
<i>Oxyria digyna</i>	LL	24	[544]
<i>Phaseolus vulgaris</i>	DD,LL,DD	24,25.7, gedämpft	[656]
<i>Phaseolus vulgaris</i>	DD		[650]
<i>Stellaria media</i>	LL	23	[544]
<i>Tamarix aphylla</i>			[546]
<i>Tradescantia virginiana</i>	LL,DD	23.1, gedämpft	[957]
<i>Triticum aestivum</i>			[985] [986]
<i>Vicia faba</i>	LL	22	[1408]
<i>Vicia faba</i>	DD	22	[514]
<i>Xanthium pennsylvanicum</i>	DD	24	[951]
<i>Zea mays</i>			[747]

1.6 Seitenfiederbewegung des Automobils *Desmodium*

*‘Die Natur wirkt nach ewigen, notwendigen, dergestalt göttlichen Gesetzen, Man bedenke, wie eine Naturerscheinung, die auf Verstand, Vernunft, ja auch nur auf Willkür deutet, uns Erstaunen, ja Entsetzen bringt. Noch höher steigt jene Empfindung, der ich keinen Namen geben will, bei Betrachtung des *Hedysarum gyrans*², das seine Blättchen, ohne sichtlich äußere Veranlassung, auf und nieder senkt und mit sich selbst, wie mit unseren Begriffen, zu spielen scheint. Denke man sich einen *Pisang*³, dem diese Gabe zugeteilt wäre, so dass er die ungeheuren Blätterschirme für sich selbst wechselweise niedersenkte und aufhübe, jedermann, der es zum ersten Male sähe, würde vor Entsetzen zurücktreten.’*
([1519])

Die kreisenden Bewegungen der Seitenfiederblättchen von *Desmodium gyrans* (*Fabaceae*) haben ihr den Namen ‘Indische Telegrafpflanze’ eingebracht. In Indien, ihrer Heimat, wird sie *Bon Charal* (‘forest churl’, Tanzen zum Klatschen der Hände) genannt. Der französische Name ‘Automobile’ ist weniger poetisch, aber genauso treffend.

Ein Blatt besteht aus einem größeren Endfieder und zwei Seitenfiedern (eins oder beide können auch fehlen). Während die Endfieder eine tagesperiodische Bewegung zeigen (tags horizontal, nachts nach

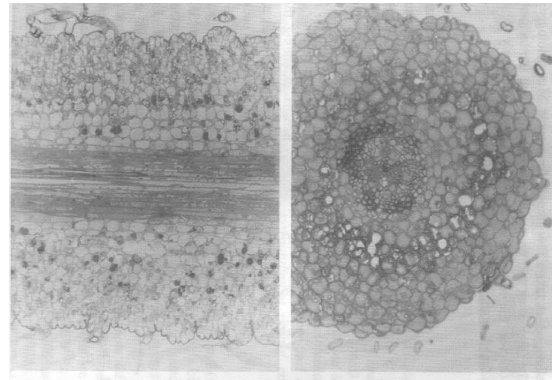


Abbildung 1.17: Querschnitt (rechts) und Längsschnitt (links) durch den Pulvinus eines Seitenfieders von *Desmodium gyrans*. Von außen nach innen: Epidermis, Motorgewebe, Zentralzylinder. Nach [381]

unten hängend), bewegen sich die Seitenfieder mit Perioden im Minutenbereich rhythmisch auf und ab (Abbildung 1.16).

Die Bewegungen beruhen auf Volumenänderungen von Motorzellen in speziellen Gelenken, den Pulvini (Abbildung 1.16). Ihre Struktur zeigt Abbildung 1.17. Ein zentraler Zylinder enthält die Leit- und Stützelemente. Die Motorzellen liegen außerhalb des zentralen Zylinders. Würden die Leit- und Stützelemente außen liegen, wie es normalerweise bei Stengeln und Blattstielen der Fall ist, könnte sich das Gewebe nicht krümmen.

Das Krümmen und Aufrichten der Gelenke beruht auf einem alternierenden Schrumpfen und Schwellen der Motorzellen. In diesen Zellen sind Zellulose-Mikrofibrillen ringförmig angeordnet. Dadurch können sich die Motorzellen nur ausdehnen und verkürzen, aber nicht dicker werden (linker Teil der Abbildung 1.18).

Elektrophysiologische Untersuchungen und Behandlungen mit Hemmstoffen ha-

²früherer Name für *Desmodium gyrans*

³Banane

1.6 Seitenfiederbewegung des Automobils Desmodium

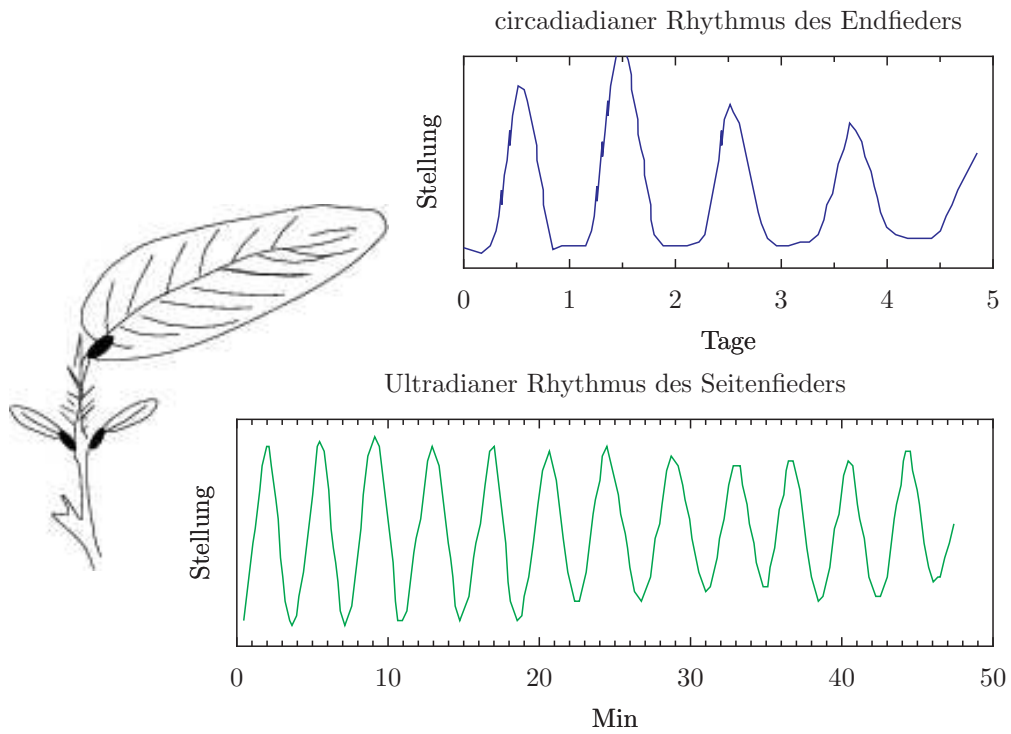


Abbildung 1.16: Endfieder (oben) und Seitenfieder (darunter) von *Desmodium gyrans* und ihre rhythmischen aufwärts- und abwärts-Bewegungen. Die obere Kurve gibt die circadiane Bewegung des Endfieders wieder (Abszisse: Tage). Die untere Kurve zeigt die ultradiane Bewegung eines Seitenfieders (Abszisse: Minuten)

1 Ultradiane Rhythmen

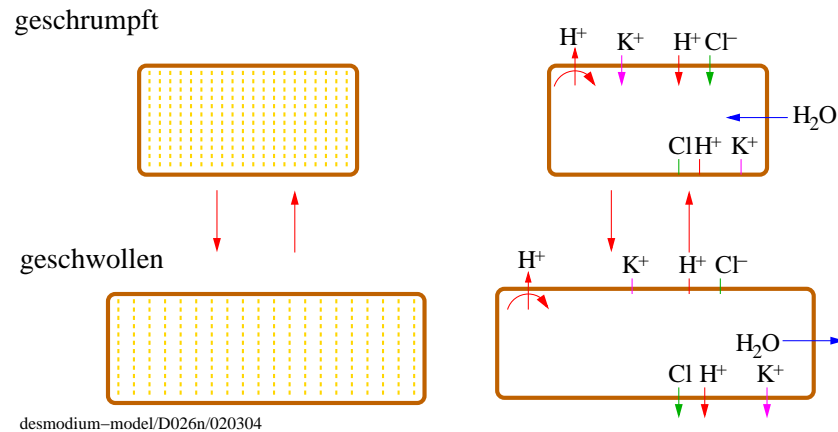


Abbildung 1.18: Modell des Schrumpfens und Schwellens von Motorzellen im Seitenfiedergelenk von *Desmodium gyrans*. Links: Anordnung der Zellulose-Mikrofibrillen in einer Motorzelle des Pulvinus vom Seitenfieder. Oben im geschrumpften, unten im geschwollenen Zustand. Die Längsachse der Zelle entspricht der Längsachse des Gelenkes. Rechts: Die geschrumpfte Motorzelle (oberes Bild) schwillt, weil sie K^+ und Cl^- aufnimmt und als Folge davon Wasser einströmt (treibende Kraft: Protonenpumpen, die H^+ nach außen abgeben und damit im Zellinneren ein negatives Membranpotential erzeugen). Unteres rechtes Bild: Die geschwollene Motorzelle schrumpft, weil das Membranpotential zusammenbricht und dadurch K^+ und Cl^- die Zelle verlassen. Als Folge davon strömt Wasser aus. Nach [381]

ben zu folgendem Modell der Längenänderungen in den Motorzellen geführt (Abbildung 1.18): Protonenpumpen im Plasmalemma pumpen H^+ nach außen. Dadurch entsteht im Cytoplasma der Zelle eine negative Ladung, die K^+ in die Zelle fließen lässt. Durch einen H^+/Cl^- Symport gelangt ferner Cl^- in die Zelle. Diese osmotisch wirkenden Ionen lassen Wasser einströmen: Die Zelle schwillt. Wenn die Zellwand durch das Schwellen einem bestimmten Druck ausgesetzt ist, werden vermutlich durch 'stretch activated channels' Spannungs-abhängige Ca^{2+} Kanäle geöffnet. Cl^- und K^+ fließen aus, Wasser verläßt die Zelle und sie schrumpfen. Dann wiederholt sich der Vorgang: Die Protonenpumpen hyperpolarisieren die Zelle wieder. Der Rhythmus und seine Periode wird durch die Zeitkonstanten

bestimmt, die diesen Vorgängen zugrunde liegen. Bei höherer Temperatur verkürzt sich die Periode der Schwingungen.

Solche Rhythmen im Minutenbereich scheinen bei Pflanzen weiter verbreitet zu sein als bisher bekannt ist ([379]). Sie hängen möglicherweise mit dem Wechsel der Pflanzenzelle zwischen einem Pumpstadium und dem Ausströmen von Ionen aus den Zellen zusammen ([519]).

1.7 REM-Schlaf der Säuger

Ein weiteres Beispiel für einen ultradianen Rhythmus ist der REM-Schlaf der Säuger (und Vögel). Er soll hier kurz besprochen werden. Im nächsten Kapitel wird in Abschnitt 2.3 der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen ausführlicher behandelt. Eine gute und ausführliche Übersicht über

den Schlaf gibt es auf einer CD von [127].

Der Schlaf des Menschen wird durch verschiedene Schlafstadien strukturiert. Er besteht aus unterschiedlich tiefen SWS-Stadien⁴ und aus dem REM⁵-Schlaf. Beim Einschlafen dauert es etwa 30 bis 45 Minuten, um vom Wachzustand in das tiefste Stadium des SWS zu gelangen. Dann läuft der Prozeß umgekehrt ab: Vom tiefsten bis zum flachsten Stadium. Auch das dauert etwa 30 bis 45 Minuten. Allerdings wacht man dann noch nicht auf. Stattdessen beginnt der REM-Schlaf. Dieser REM-Schlaf-Zyklus wiederholt sich alle 90 bis 120 Minuten im Schlaf und ist damit ein ultradianer Rhythmus. Er ist möglicherweise ein Teil des 'basic rest activity cycle' ([785]).

Der REM-Schlaf wurde von [35] entdeckt, als sie den Schlaf von Säuglingen untersuchten. Ihnen fielen in bestimmten Stadien des Schlafes rollende Bewegungen des Augapfels unter den geschlossenen Lidern auf. Beim Registrieren der Hirnströme im EEG entdeckten sie dabei Regelmäßigkeiten, die in der Abbildung 1.19 dargestellt sind. Alle 60 min treten beim Säugling solche 'raschen Augenbewegungen' auf. Beim Erwachsenen sind die Perioden länger. In diesem Schlafstadium gibt es folgende Besonderheiten:

- Das EEG des Cortex ist weniger synchron als im SWS, die Spannungen geringer, das EEG Muster ähnelt dem des Wachzustandes.
- Das EEG des Hippocampus zeigt dagegen hochsynchronisierte Theta-Wellen (4-10Hz). Solche Thetawellen gibt es auch im Wachzustand, vor allem, wenn das EEG des Neocortex maximal desynchronisiert ist.

⁴Slow Wave Sleep 1-4

⁵REM= rapid eye movements, siehe später

- Der Muskeltonus ist niedrig. Ausnahmen sind die Muskeln der Augen, des Mittelohr -Knöchelchens und der Atmung.
- Die Homöostase wird aufgegeben. Die Körpertemperatur gleicht sich der Temperatur der Umgebung an.
- Es treten langsame, rollende und gelegentlich rasche Augenbewegungen auf ([308]). Sie werden durch phasisch auftretende elektrische Aktivitäten im Hirnstamm, Thalamus und visuellen und auditorischen Cortex getrieben, sogenannte PGO-spikes (pontinogeniculat-occipital). Diese sind die Schrittmacher für REM.
- Die Weckschwelle ist hoch (insofern ist der REM-Schlaf der tiefste Schlaf), aber das spontane Erwachen erfolgt leicht (insofern ist der REM-Schlaf der flachste Schlaf). 74-95% der Schläfer erinnern sich an Träume, während es im SWS-Schlaf nur 0-51% sind (Definition der Träume bei den verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich, daher die große Streuung).
- Im Laufe des Schlafes werden 4 bis 6 mal diese Wechsel zwischen SWS- und REM-Schlaf durchlaufen. Dabei werden die REM-Episoden länger und die Zwischenräume zwischen ihnen kürzer. Der REM-Schlaf macht bei jungen Erwachsenen etwa 25% des Schlafes aus, SWS 2 etwa die Hälfte. Die Stadien 3 und 4 treten vor allem in der ersten Hälfte, die flacheren Stadien und die längeren REM Stadien in der zweiten Hälfte der Nacht auf. Daher erwacht man in der Regel am Morgen.

1 Ultradiane Rhythmen

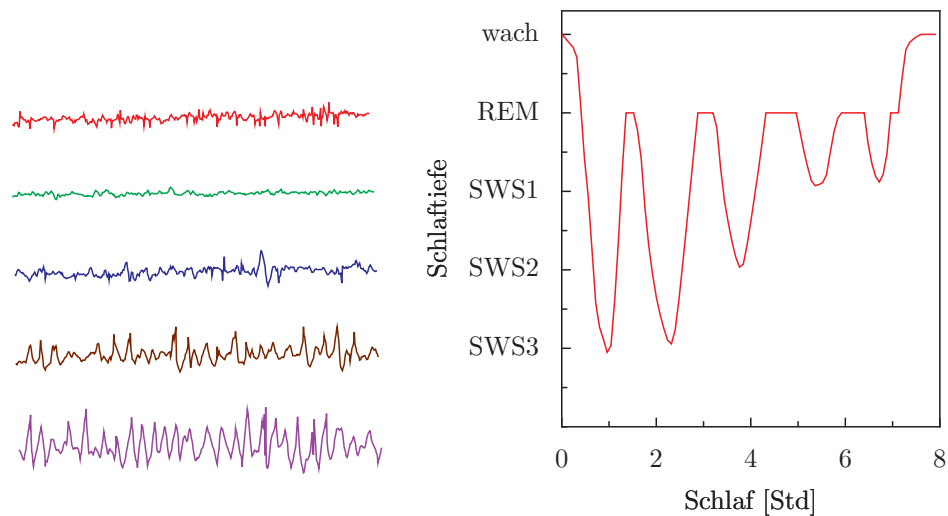


Abbildung 1.19: Links die Elektroencephalogramm-Muster des Menschen im Wachzustand (rot) und in verschiedenen Schlafstadien (REM-Schlaf grün, slow wave sleep SWS 1-3 blau, braun, purpur, Länge jeder Kurve 30 Sekunden). Rechter Teil der Abbildung zeigt die Abfolge der SWS und des REM während des Schlafes. Nach [752].

Ein Art Räuber-Beute-Modell wurde von [638] vorgeschlagen, das den REM-Schlaf simuliert. Ausgänge der Hirnregion FTG sollen stimulierend auf den *Locus coeruleus* (Lc) und auf sich selbst wirken. Acetylcholin dient dabei als Neurotransmitter. Lc wiederum beeinflusst das FTG und hemmt sich selbst durch Noradrenalin. Spätere Untersuchungen bezweifeln jedoch, dass dieses Modell richtig ist ([1375]).

Zur biologischen Bedeutung des REM-Schlafes siehe Abschnitt 20.2 unter 'Spezielle Themen'.

1.8 Ultradiane und circadiane Rhythmen

Mögliche Zusammenhänge zwischen ultradianen und circadianen Rhythmen wurden von verschiedenen Autoren diskutiert (mehrere Beiträge in [911]).

Nach [332] werden circadiane Rhythmen bei *Drosophila* durch ultradiane hervorgebracht. Andererseits wurde auch vorgeschlagen, dass circadiane Rhythmen mit unterschiedlicher Phasenbeziehung zueinander ultradiane Rhythmen ergeben können. Werden die SCNs zerstört, verschwinden bei Hamstern sowohl ultradiane als auch circadiane Rhythmen ([1580]). Die Eigenschaften ultradianer Rhythmen können sich während der Ontogenie ändern. Zum Beispiel kann die Periode sich verlängern. Ultradiane Rhythmen sind gut ausgeprägt, wenn auch der circadiane Rhythmus klar ist. Bei Vögeln scheinen ultradiane Rhythmen die soziale Synchronisation der Nestlinge zu verstärken. ([926]).

2 Rhythmen des Menschen

Hier sollen von den zahlreichen circadianen Rhythmen des Menschen der Schlaf-Wach-, Aktivitäts- und Körpertemperatur-Rhythmus näher besprochen werden. Dann soll kurz auf Rhythmen im endokrinen System eingegangen werden. Welche Modelle eignen sich, diese Rhythmen zu beschreiben? Wie ist das circadiane System des Menschen organisiert und wo sind die kontrollierenden Zentren im Gehirn lokalisiert? Welche Rolle spielen circadiane Rhythmen bei Schichtarbeit und Jetlag? Schließlich werden einige medizinische Aspekte beleuchtet.

2.1 Einführung

In unserem Körper kommen viele Rhythmen vor, von hochfrequenten im Stoffwechsel, im Nervensystem, in hormonellen und exkretorischen Vorgängen bis zu sehr langsamen. Von diesen sind circadiane Rhythmen am besten untersucht ([1199]). Welche Eigenschaften haben sie? Wie interagieren sie mit anderen circadianen, ultradianen und infradianen Rhythmen? Wo sind die steuernden Zentren lokalisiert? Wie werden sie auf den 24 Stunden Tag synchronisiert? Welche Bedeutung haben sie für den gesunden und kranken Menschen? Damit beschäftigen wir uns in weiteren Abschnitten.

Ultradiane Rhythmen hatten wir im vorausgegangenen Abschnitt kennengelernt. Als Beispiel eines ultradianen Rhythmus beim Menschen wurde der REM-Schlaf vorgestellt. Infradiane Rhythmen haben Perioden, die länger als

Tagesrhythmen sind. Hierzu gehören Monats- und Vierzehntagesrhythmen, Jahresrhythmen¹ und Rhythmen mit noch längeren Perioden. In den nächsten Abschnitten werden einige circadiane Rhythmen des Menschen vorgestellt.

2.2 Circadiane Rhythmen des Menschen

Erwachsene sind etwa zwei Drittel eines Tages wach. Den Rest verbringen sie im Schlaf. Auch wenn wir keine Uhren haben, ist das so. Denn unsere Umwelt enthält viele Informationen über die Tageszeit: Licht und Dunkelheit, Sonnenstand, Verkehrsgeräusche, das Verhalten der Mitmenschen und Tiere. Aber auch ohne diese 'Zeitgeber' bleibt dieser Rhythmus erhalten. In Räumen, die von der Umwelt und ihren Einflüssen völlig isoliert sind, in Höhlen, in der Arktis oder Antarktis im Sommer (Dauerlicht) oder im Winter (Dauerdunkel) behält man den üblichen Schlaf-Wach-Rhythmus bei. Allerdings verschiebt sich der 'subjektive' Tag gegen den objektiven 24-Stunden Tag, weil er länger ist. Eine bestimmte Person, die in einem Isolierraum ohne Zeitgeber lebt, könnte beispielsweise einen Eigentag von 25.3 Stunden haben: Jeden Tag geht sie (im Durchschnitt) 1.3 Stunden später schlafen und steht entsprechend später

¹Jahresrhythmen gibt es für die Konzeption, Mortalität, Selbstmordrate, die Zunahme an Länge und Gewicht bei Kindern, OHCorticodteroide, Cortisol und Testosteron ([32], [1244], [1245]).

2 Rhythmen des Menschen

auf. Nach zehn Tagen ist ihr Rhythmus um 13 Stunden gegen die Außenwelt verschoben (Abbildung 2.1). Der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen wird demnach von einer inneren Uhr gesteuert. Sie ist circadian (etwa 24-stündige Periodenlänge) und wird normalerweise von den Zeitgebern der Umwelt auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert. Ohne diese Zeitgeber läuft die innere Uhr frei.

Selbst unter normalen Umweltbedingungen kann man gelegentlich bei einigen Menschen Freilauf des Tagesrhythmus beobachten (Abbildung 2.2).² Einige Säuglinge zeigen ihn, bevor sie auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert sind (linker Teil der Abbildung 2.3). Zwar ist bei ihnen das Schlaf-Wach-Muster nicht so klar wie bei Erwachsenen, weil ein etwa vierstündiger ultradianer Rhythmus den Tagesrhythmus überlagert. Er lässt sich aber am Beispiel im linken Teil der Abbildung bis zur 16ten Woche mit 25 stündiger Periodenlänge erkennen. Erst danach synchronisiert der Rhythmus auf den 24-Stunden-Tag. Das Beispiel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt an einem Indischen Kleinkind, dass der Tagesrhythmus auch von der Geburt an synchronisiert sein kann. Siehe auch die Spezialstudie 'Ontogenie des circadianen Systems beim Menschen' (Abschnitt 20.3).

Auch bei Blinden kann man gelegentlich Freilauf unter Normaltag-Bedingungen beobachten (siehe Abschnitt 20.5).³

²So berichtet [801] von einem 34 Jährigen, der 8 Jahre lang einen 24,8h Rhythmus seines Schlaf-Wachens hatte. Er vermutet einen physiologischen Defekt in der Regulation des circadianen Systems oder im Synchronisations-Mechanismus. Wir ([499]) untersuchten einen Studenten, der ebenfalls trotz normaler Umwelt einen Freilauf zeigte.

³[1007] untersuchte 50 Blinde. 20 von ihnen zeig-

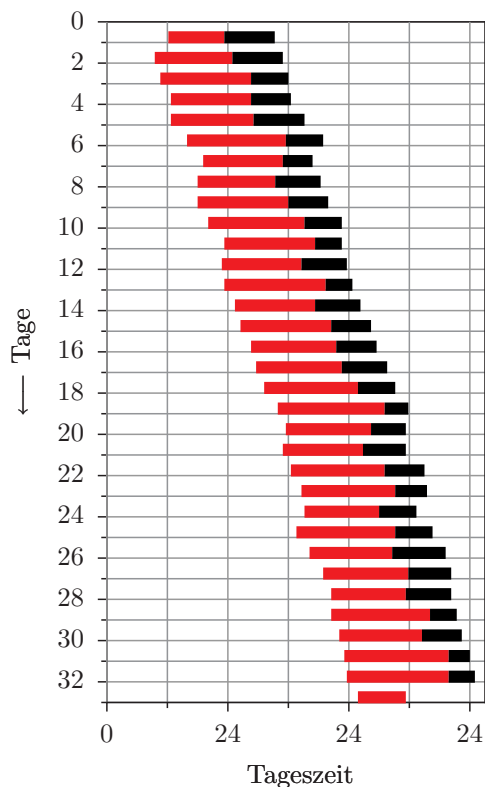


Abbildung 2.1: Schlaf-Wach-Rhythmus einer Versuchsperson in einem unterirdischen Apartment ohne Zeitgeber. Die täglichen Wachzeiten (rote Balken) und Schlafenszeiten (schwarze Balken) sind für 32 Tage untereinander aufgezeichnet, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit drei aufeinander folgende Tage auf der x-Achse abgetragen sind. Es wurde aber jeweils nur eine Wach- und Schlafenszeit eingetragen. Nach [1555]

2.2 Circadiane Rhythmen des Menschen

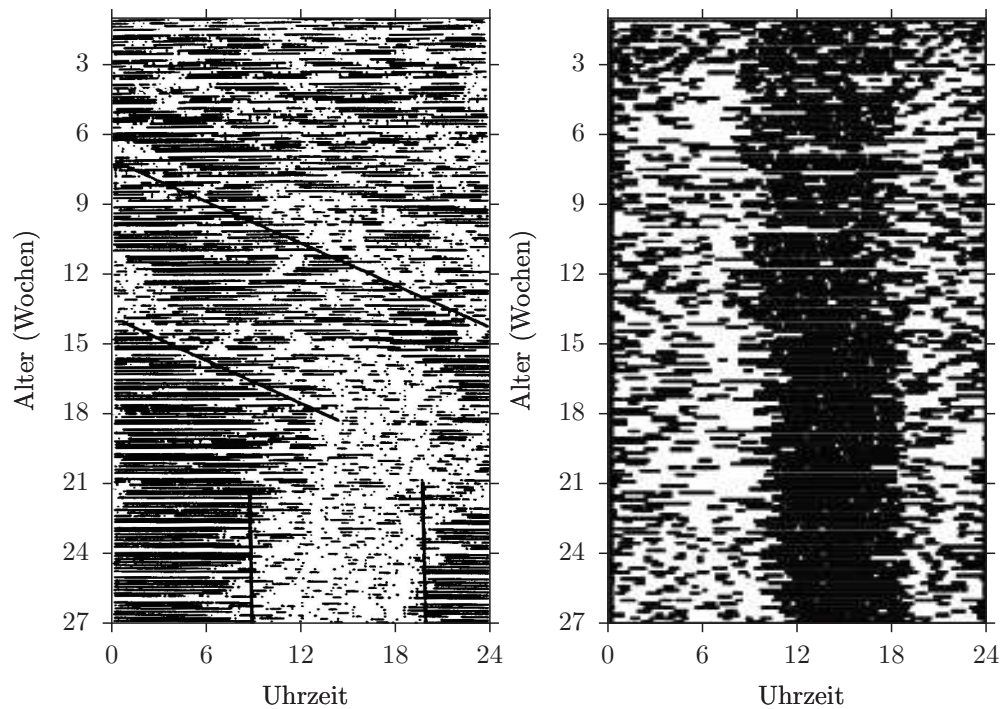


Abbildung 2.3: Links: Trink- (Punkte), Schlaf- (horizontale Striche) und Wachzeiten (helle Stellen) eines amerikanischen Kleinkindes in den ersten 26 Wochen nach der Geburt. Zwischen der achten und siebzehnten Woche ist ein Freilauf mit einer Periodenlänge von etwa 25 Stunden zu erkennen (schräge Linien). Von der neunzehnten bis einundzwanzigsten Woche ab ist das Schlaf-Wach-Verhalten des Kindes auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert (senkrechte Linien im unteren Teil der Abbildung). Nach [787]. Rechts: Schlaf- (horizontale Striche) und Wachzeiten (helle Stellen) eines Süd-Indischen Kleinkindes in den ersten 184 Tagen nach der Geburt. Das Schlaf-Wach-Muster ist von Anfang an auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert. Daten von Marimuthu, Madurai, Tamil-Nadu, Indien

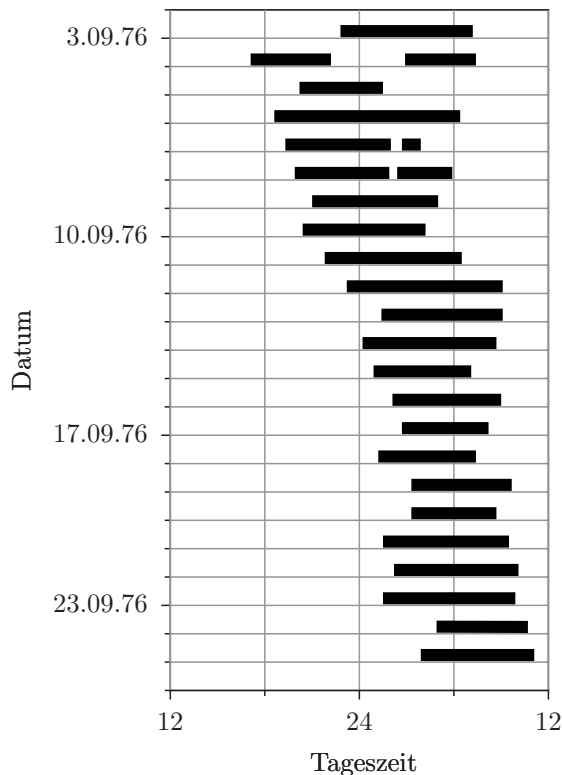


Abbildung 2.2: *Freilauf des Schlaf-Wachrhythmus einer Person trotz normaler Umweltbedingungen. Aufeinander folgende Tage untereinander angeordnet, Tageszeit auf der oberen x-Achse. Während der nicht markierten Zeiten war die Versuchsperson wach, während der mit Balken angegebenen Zeiten schlief sie. Man beachte die teilweise Synchronisation zwischen dem 14. und 23. September. Nach [499]*

Neben dem Wechsel zwischen Schlaf und Wachen wird auch die lokomotorische Aktivität, die Körpertemperatur des Menschen, die Nahrungsaufnahme und viele andere Vorgänge im Körper tagesrhythmisch gesteuert. Circadian schwanken ausserdem cardiovaskuläre, respiratorische, metabolische und gastrointestinale Vorgänge. Niere und die sie beeinflussenden Hormone, geistige Leistungen ([243]), das endokrine System und viele andere Prozesse im Körper des Menschen werden circadian kontrolliert ([1012]). Bevor wir uns mit diesen Rhythmen näher beschäftigen, sollen die charakteristischen Eigenschaften circadianer Rhythmen erwähnt werden. Siehe dazu auch [1012], [1028].

2.2.1 Eigenschaften circadianer Rhythmen

Circadiane Rhythmen haben eine Reihe charakteristischer Eigenschaften:

1. Es sind *selbsterregte Schwinger*. Sie zeigen deshalb auch unter Zeitgeberfreien Bedingungen circadiane Rhythmen (*'Freilauf'*): Ihre Periodenlänge ist in aller Regel etwas kürzer oder länger als genau 24 Stunden (siehe dazu 423).
2. Circadiane Rhythmen lassen sich *synchronisieren*. Zeitgeber dafür sind vor allem der Licht-Dunkel-Wechsel des Tages, aber auch tagesperiodische Temperaturunterschiede, elektromagnetische Felder. Beim Menschen wirken auch soziale Zeitgeber und Uhren synchronisierend.
3. Die Periodenlänge der circadianen Rhythmen wird kaum von der mitt-

ten Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, einer Freilauf von 24.9h.

2.2 Circadiane Rhythmen des Menschen

leren Umgebungstemperatur beeinflusst. Sie ist 'temperaturkompensiert' ([174], siehe auch Abschnitt 18.5).⁴

- Die Periodenlänge circadianer Rhythmen kann von verschiedenen Faktoren und Bedingungen beeinflusst werden. Beispiele beim Menschen: Lichtintensität, Lichtmodalität, elektromagnetische Felder, Arbeit, psychische Faktoren, sozialer Kontakt ([1555, 1028]).
- Circadiane Rhythmen gibt es bereits bei *Einzellern*, in *Einzelzellen* und bei *Prokaryonten* (siehe die Kapitel 4,5,6).
- Circadiane Rhythmen sind genetisch programmiert. Das wurde schon von [290] gefordert und von [179] experimentell nachgewiesen. Heute wird diese Eigenschaft intensiv benutzt, um den zugrundeliegenden Mechanismus mit genetischen Methoden und Mutanten aufzuklären

⁴Es gibt aber auch Gebiete ohne Temperaturschwankungen wie manche tropische Regionen oder tropische Meere. Tatsächlich ist die Periodenlänge tropischer Pflanzen stärker von der Umgebungstemperatur abhängig als die anderer Pflanzen. *Phaseolus mungo* zum Beispiel hat bei 17°C eine Periodenlänge von 32 Stunden ([972]). Bei *Neurospora* gibt es Mutanten, bei denen die Temperaturkompensation des Konidienrhythmus verloren gegangen ist ([921]). Die Temperaturkompensation ist demnach nicht unbedingt eine essentielle Eigenschaft circadianer Mechanismen. Andererseits gibt es auch ultradiane Rhythmen mit Temperaturkompensation (siehe Seite 17 und [911]). Ferner kann die Art der Temperaturkompensation auch von der Stoffwechselsituation abhängen, wie bei *Euglena* gezeigt wurde ([155]).

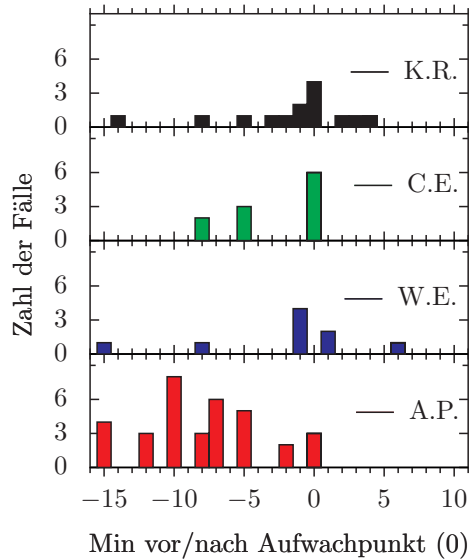


Abbildung 2.4: Manche Menschen besitzen eine Kopfuhr. Durch sie können sie zu Nachtzeiten ohne Wecker wach werden. Hier sind vier Beispiele von Personen, die ihre Kopfuhr sehr wirksam benutzen können. Nach [236]

2.2.2 Warum sind circadiane Rhythmen für den Menschen wichtig?

Circadiane Rhythmen helfen dem Menschen, sich an die zeitliche Ordnung der Umwelt anzupassen.

Zum einen kann ein bestimmter Zeitpunkt wichtig sein und durch das circadiane System aufgerufen oder erinnert werden. Möglicherweise gehört die Alarmuhr des Menschen (Kopfuhr) hierher: Manche Menschen können sich vornehmen, zu bestimmten Zeiten in der Nacht, zum Beispiel um 3 Uhr, aufzuwachen. Das gelingt ihnen auch mit einer überraschend hohen Präzision (Abbildung 2.4). Es ist bisher nicht bekannt, ob die Kopfuhr die circadiane Uhr benutzt (oder mit ihr identisch ist). Der 'Zeitsinn' der Insekten ist ein Beispiel aus dem Tierreich (siehe Seite 182).

Zum anderen werden metabolische und physiologische Vorgänge, geistige Leistungen oder Verhaltensweisen an die tagesperiodische (oder auch an die monatliche oder jahresperiodische) Umwelt angepaßt. Es entstehen *Muster zeitlicher Ordnung*, die den Stoffwechsel, physiologische Vorgänge, Entwicklung und Fortpflanzung an die Umwelt anpassen. Bei *photoperiodischen Vorgängen* ([1468]) wird ein circadianer Rhythmus benutzt, um die Tageslänge zu messen und damit die Jahreszeit zu bestimmen. Photoperiodische Zeitmessung ist wiederum der wichtigste Zeitgeber für *Jahresrhythmen*. Ob beim Menschen auch photoperiodische Reaktionen ablaufen, ist umstritten (siehe Seite 322). Aber es gibt Hinweise, dass bei ihm Jahresrhythmen existieren ([32, 1244, 1245], siehe Seite 322). Auch für die Orientierung von Tieren werden circadiane Rhythmen benutzt, wie bei der Sonnenkompaß-Orientierung (siehe Kapitel 10).

2.3 Schlaf-Wach Rhythmus des Menschen

Wir verbringen etwa ein Drittel des Tages mit schlafen. Bei einem 60-Jährigen sind das 20 Jahre. Trotz seiner Bedeutung und trotz zahlreicher Untersuchungen sind die physiologischen Grundlagen des Schlafes nur unzureichend bekannt. Fragen wie 'warum schlafen wir?' oder 'was ist Schlaf?' (siehe Spezialthema 20.7) sind deshalb schwer zu beantworten, weil wir noch nicht genug über diese Grundlagen wissen. Es wird aber intensiv an diesen Fragen gearbeitet ([1086]).

2.3.1 Warum schlafen wir?

Warum-Fragen sind in der Biologie als einem naturwissenschaftlichen Arbeitsgebiet etwas verpönt: Sie implizieren einen Zweck (Teleonomie), den es in der Realität nicht gibt. Jemand hat einmal gesagt

‘Mit der Teleonomie ist es wie mit einer Frau, die man sehr liebt, mit der man sich aber in der Öffentlichkeit nicht sehen lassen kann’.

Schlaf ist aber essentiell. Sonst wäre er durch Selektion eliminiert. Wie der Mensch verbringen auch die meisten Säuger einen grossen Teil ihres Lebens mit Schlafen ([198]). Schlafentzug über längere Zeit ist schädlich oder gar fatal ([413]).

Warum wir schlafen, ist eine sehr komplexe Frage ([1086]). Wahrscheinlich entstand er im Laufe der Phyllogenie bei Säugern und Vögeln im Zusammenhang mit der Evolution der Gehirne aus einem Vorderhirn zu einem mehrschichtigen Neocortex (Säuger) oder neostriaten Hirn (Vögel). Es mußte mit zwei verschiedenen Arten des Wachzustandes klar kommen. Die ältere war für die diurnale Aktivität während der Lichtperiode verantwortlich. Bei den Säugern wurde dieser ursprünglichere Typ des Wachseins, der durch den Hirnstamm kontrolliert wurde, unterdrückt (und blieb als ein *nichtaktiver* Zustand im 'slow wave sleep' erhalten). Ein neuer Typ des Wachseins wurde auf den Cortex übertragen, nachdem die Homeothermie erfunden war und eine nächtliche Lebensweise sich durchsetzte. Die nächtliche Ruhe der Poikilothermen ist möglicherweise noch als REM (rapid eye movement) Schlaf übrig geblieben. Die komplexe Struktur der Säuger ist nach dieser Vorstellung also nur ein Überbleibsel der Evolution. Corticale Kontrolle des

2.3 Schlaf-Wach Rhythmus des Menschen

Wachzustandes ist die eigentliche Neuerung der Säuger.

Eine Reihe von Vorschlägen wurde gemacht, warum wir schlafen:

- Schlaf ist die Folge des Wachens. Wenn wir oder ein Tier eine gewisse Zeit des Tages aktiv waren, werden wir automatisch müde und schlafen ein. Das wurde experimentell geprüft. Ratten hatten Zugang zu Laufrädern, in denen sie normalerweise bis zu sieben Kilometer pro Nacht liefen. Wurde ihnen der Zugang zu den Laufrädern verwehrt, schliefen sie trotzdem wie sonst auch. Die Aktivität während des Wachseins verursacht demnach nicht das Schlafen. Andererseits wird der Schlafbedarf erhöht, wenn die Wachzeit länger ist.
- Im Schlaf wird weniger Energie gebraucht. Schlaf könnte also nach dieser Vorstellung den Energieverbrauch drosseln und damit Erschöpfung vermeiden. Dagegen spricht aber das im vorausgegangenen Punkt gesagte.
- Schlaf dient der Erholung. Während des Schlafes könnte das Zentralnervensystem gewartet und repariert werden.
- Es wurde auch vorgeschlagen, dass wir schlafen, um gefährlichen Situationen während der Nacht zu entgehen, die durch Dunkelheit, Kälte und Räuber entstehen können.
- Schlafen wir, weil es Zeit dazu ist? Für diesen Vorschlag spricht die Beobachtung, dass am Morgen von einem kritischen Zeitpunkt an die Müdigkeit wieder verschwindet, wenn wir in der Nacht nicht geschlafen haben (Abbildung 2.5).

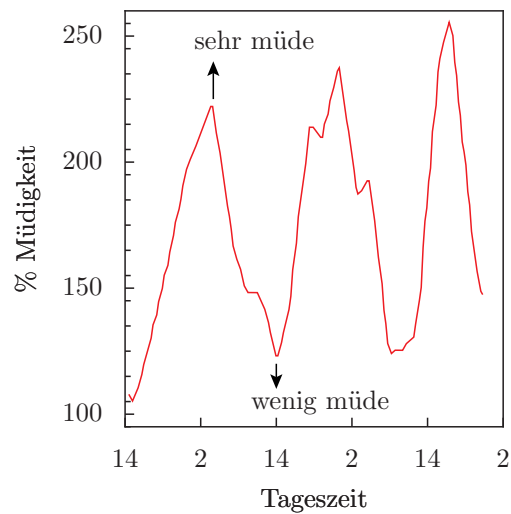


Abbildung 2.5: *Circadianer Rhythmus der Müdigkeit während eines Schlafentzuges. Fünfzehn Frauen wurden für 72 Stunden wach gehalten. Sie gaben alle drei Stunden an, wie müde sie sich fühlten (Durchschnittswerte mit 100% als normaler Müdigkeit). Nach [5]*

Müdigkeit schwankt tagesperiodisch. Das spricht dafür, dass eine innere Uhr den Schlaf kontrolliert. Wir werden darauf zurückkommen (siehe Unterabschnitt 2.3.3).

2.3.2 Physiologie des Schlafes

Schlaf wird untersucht, indem man elektrische Potentiale vom Schädel (EEG) oder der Oberfläche des Cortex ableitet (ECoG). Die Signale werden ausgewertet und zeigen die verschiedenen Frequenz-Komponenten ([655]).

Die neurophysiologischen Grundlagen der EEG Signale sind eingehend untersucht worden und grosse Fortschritte wurden gemacht ([917], [1419], [1420]). Die dominanten Frequenzen des 'slow-wave sleep'- EEG (langsame Wellen und Spindel-Oszillationen) korrelieren

gut mit Schwingungen thalamocorticaler Neuronen. Wenn das Hirn vom Wach- oder REM-Zustand (desynchronisiert!) zum slow-wave Schlaf übergeht (synchronisiert!), hyperpolarisieren die Membranpotentiale der thalamocorticalen Neuronen. Ausserdem beginnen diese Neuronen in rhythmischen Schüben zu feuern. Calcium-Einströme und Kalium-vermittelte Aktionspotentiale sind beteiligt. Diese Vorgänge entsprechen den Beobachtungen am EEG ([3]).

Neuere Experimente zeigten ([470]), dass eine bestimmte Gruppe von Zellen im ventrolateralen präoptischen Kern (VLPO) des präoptischen Gebiets eine schlaf-fördernde Funktion haben. Es ist eine homogene Gruppe von Zellen, die durch monoaminerge und cholinerge Neuronen des Wachsystems während der Wachphase gehemmt werden. Sie sind also im Wachzustand inaktiv. Zu Beginn des Schlafes beginnen diese Neuronen, ihre Feuerfrequenz unter dem Einfluss circadianer Eingänge von der Retina und dem SCN und unter dem Einfluss homöostatischer Faktoren (Körpertemperatur) und schlaf-fördernder Faktoren zu erhöhen. Die zunehmende Aktivität ihrer GABAergen Neuronen hemmt die Wach-Zentren, auf die sie projizieren. Dadurch werden sie von den Wach-Zentren weniger gehemmt, sodass ihre Aktivität weiter zunimmt. All das erleichtert diesen Neuronen, den Schlaf zu fördern (siehe Abbildung 2.6 und [470]).

Weitere Zellgruppen mit ähnlichen Eigenschaften könnten in anderen Gebieten des basalen Vorderhirns und der präoptischen Region vorhanden sein. Aber retinale und SCN-Eingänge finden sich nur im ventrolateralen präoptischen Kern.

Die genetische und molekulare Kontrolle des Schlafes der Säuger wird ebenfalls

untersucht. Man sucht dabei nach 'Schlaf-Genen' ([802]).

2.3.3 Circadiane Kontrolle des Schlafes

Dass der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen und anderer Säuger von der circadianen Uhr kontrolliert wird, zeigt sich unter Konstant-Bedingungen ohne Zeitgeber. Der Schlaf-Wach-Zyklus läuft dann weiter, aber die Periode ist bei den meisten Menschen länger als 24 Stunden. Im Schnitt beträgt sie 25 Stunden (Bereich von 23 bis 28 Stunden). Daß ein circadianer Oszillator den Schlaf kontrolliert, wird auch durch den begrenzten Mitnahmebereich dokumentiert: Wenn wir versuchen, in einem nicht-24-Stunden-Tag zu leben, schaffen wir das nur innerhalb bestimmter Grenzen (Mitnahmebereich ist 18.5-33.5 Stunden, siehe Seite 58). SCN Läsionen beim Pinseläffchen zeigten, dass Schlaf aktiv durch den SCN gefördert oder erleichtert wird. Zur circadianen Kontrolle des Schlafes durch den SCN kommen noch homöostatische Prozesse ([357]).

Der circadiane Oszillator kontrolliert auch die lokomotorische Aktivität (Abbildung 2.1) und andere Ereignisse. Es gibt aber eine Reihe von Befunden, die dafür sprechen, dass das gesamte circadiane System nicht nur durch *eine* circadiane Uhr beeinflusst wird. Offenbar ist ein Multioszillatorsystem am Werk, wie später diskutiert wird (Unterabschnitt 3.5).

Für Literatur zur circadianen Kontrolle des Schlafes und der zeitlichen Charakteristik siehe [1534].

2.3 Schlaf-Wach Rhythmus des Menschen

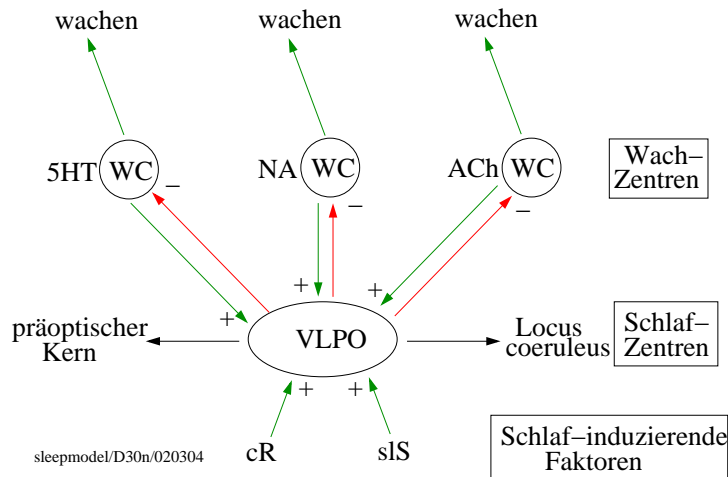


Abbildung 2.6: In einer bisher nicht bekannten Weise stimuliert das circadiane System (cR) und Schlaf-Substanzen (sIS) des Körpers Schlaf-fördernde Neuronen ('LTS'=low threshold spike-Zellen) im VLPO des präoptischen Areals des Gehirns. Dadurch werden Wachzentren (WC) des Gehirns über GABAerge Neuronen (roter Pfeil nach oben) gehemmt (-). Diese Wachzentren induzieren Wachheit über serotonerge (5HT), noradrenerge (NA) und cholinerge (ACh) Neuronen (grüne Pfeile, ganz oben, +). Die Wachzentren (WC) wirken auf das VLPO Gebiet enthemmend zurück (grüne Pfeile, +), wodurch die Schlaf-fördernden GABAergen LTS-Neuronen noch stärker die Wachzentren (WC) hemmen. Nach [470]

2.3.4 Schlafstörungen und circadianer Rhythmus

Schlafstörungen kommen häufig vor⁵. Sie sind nicht nur störend, sondern auch gefährlich. Narkolepsie ist ein Beispiel,⁶

⁵Etwa 15% der Bevölkerung industrialisierter Länder klagen über chronische, 20% über gelegentliche Schlafstörungen. In den Vereinigten Staaten leiden etwa 29 bis 39% der über 18 Jahre alten Bewohner darunter (das entspricht 45 bis 60 Millionen Menschen). Davon werden 8 bis 12 Millionen medizinisch behandelt. 4 bis 6 Millionen benutzen Schlafpillen. 1977 wurden etwa 25.6 Millionen Schlafpillen verschrieben. Weitere 30 Millionen Pillen wurden ohne Verschreibung gekauft.

⁶plötzliche kurze Schlafattacken während des Wachseins. Sie sind mit einem niedrigen Muskeltonus ('Kataplexie') verbunden und dauern gewöhnlich 10-20 Minuten. Typisch ist ein leerer Blick. Es handelt sich um einen fragmentierten REM-Schlaf; Das EEG ist wie im REM-Schlaf.

Schlafwandeln ein anderes. Krippentod (sudden infant death syndrome, SIDS) tritt ebenfalls im Schlaf auf. Mehr Details über Schlafstörungen und ihre Therapie in [350, 1230] und [751].

Schlafstörungen werden eingeteilt in

1. Störungen des Einschlafens und Durchschlafens,
2. Schlaflosigkeit,
3. Hypersomnie (beispielsweise Narkolepsie, Schlaf-Apnoe, idiopathische Hypersomnie),

Nach der Attacke fühlt sich die betroffene Person erfrischt. Routinearbeit wird fortgesetzt, ist aber mit vielen Fehlern behaftet. Wegen der Atonie in diesem Zustand kann es leicht zu Autounfällen kommen. In etwa 0.04 bis 0.09 % der Fälle von Narkolepsie fallen die betroffenen Personen in Koma.

2 Rhythmen des Menschen

4. Störungen des Schlaf-Wach-Musters und Dysfunktionen des mit Schlaf verbundenen Verhaltens (Beispiele, die vor allem bei Kindern auftreten, sind Alpträume, Schlafwandeln, Bett-nässen).

Wir werden uns auf Schlafstörungen be-schränken, die mit dem circadianen Sys-tem zu tun haben.

Temporäre Schlaflosigkeit kommt oft vor, wenn sich die Phasenbeziehung des Schlafes in Bezug auf den Tag-Nacht-Rhythmus geändert hat. Diese Beziehung kann bei Schichtarbeitern (siehe Abschnitt 2.10) und bei Jetlag gestört sein (siehe Ab-schnitt 2.11). Im Fall eines verzögerten Schlafphasen-Syndroms ist das Einschlafen gestört. Es kommt häufig bei Men-schen vor, die zum Abendtyp gehören. Sie haben keine Probleme, wenn sie zum Beispiel zwischen 4 Uhr und 12 Uhr ein-schlafen. Ihr Schlaf ist also nicht *per se* gestört. Er ist nur schlecht an den Tag-Nacht-Rhythmus angepasst. In solchen Fällen ist eine Therapie angebracht, bei der der Rhythmus durch 'reset' wieder normalisiert wird. Schlafstörungen vieler Schichtarbeiter könnten vermieden wer-den, wenn bessere Schicht-Pläne verwen-det würden, wie in Abschnitt 2.10 gezeigt. Selbst das 'normale' Schlafmuster ist viel-leicht nicht optimal.

Es gibt Hinweise, dass ein bimodaler Schlaf (Siesta zusätzlich zum Nachtschlaf) natürlicher (Abbildung 2.7, [1541]) und er-holsamer ist ([1429]). Er kommt bei älteren Menschen häufiger vor ([203]).

In einigen Fällen ist die Schlafenszeit einer Person nicht mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert. Stattdessen zeigen die-se Menschen Freilauf mit einer Perioden-länge, die der Geschwindigkeit ihrer cir-cadianen Uhr entspricht. Solche Perso-

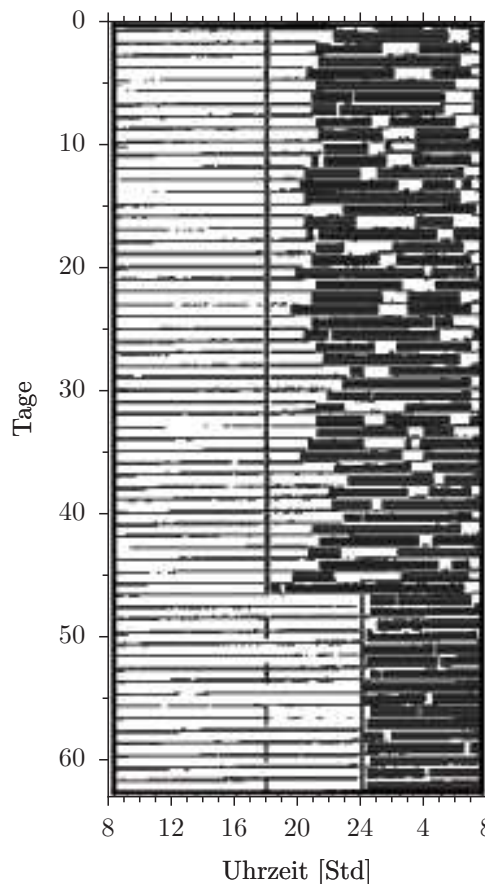


Abbildung 2.7: Schlaf einer jungen Frau unter langen künstlichen Nächten mit 14 Stunden Dauer, oberer Teil, und unter 8 Stunden (unten). Die schwarzen Balken zeigen den elektrophysiologisch erfassten Schlaf. Beachte das bimodale Schlafmuster in der Zeit mit langen Nächten mit 3-5 Stunden Schlafschüben, die durch 1-2 Stunden Wachsein unterbrochen sind. Das war vielleicht einmal das normale Schlafmuster vor der industriellen Revolution, als die meisten Menschen von Sonnenuntergang bis Sonnenaufgang schliefen. Nach [1541]

2.4 Circadiane Kontrolle der Körpertemperatur

nen haben Schlafschwierigkeiten während der Zeit, zu denen ihre aktive Phase mit der Nachtzeit zusammenfällt ([801]). Der Schlaf von Blinden ist aus dem gleichen Grund oft gestört (siehe Abschnitt 20.5).

Schlafstörungen wurden bei Menschen gefunden, die an bestimmten Geisteskrankheiten ([1269]) wie Schizophrenie ([1260], [300], [756]), Epilepsie ([69]) und endogene Depressionen leiden ([1402], [1261], [505]; siehe auch Abschnitt 20.11). Bei Narkoleptikern ([727]) ist das circadiane System geändert, aber prinzipiell intakt. Unter Schizophrenie leidende Menschen gehen früh zu Bett und stehen früh auf. Manisch-Depressive gehen spät zu Bett und stehen spät auf. Offenbar ist bei Narkoleptikern der ultradiane Rhythmus nicht normal (fragmentiert) und dehnt sich in die Wachperiode aus ([1211]). Mit einem kurzen Schlaf während des Tages (Nickerchen) können narkoleptische Attacken normalerweise vermieden werden ([1049]).

2.3.5 Modelle des Schlaf-Wach Zyklus

Modelle werden benutzt, um komplizierte Systeme vereinfacht darzustellen. Man kann sie testen, indem man mit den Modellen Voraussagen macht und diese dann experimentell testet. Wenn die Voraussagen nicht gefunden werden, muss das Modell geändert und erneut getestet werden.

Das soll an Modellen des Schlaf-Wach-Zyklus demonstriert werden: Um zu prüfen, ob ein Modell korrekt ist, werden experimentelle Ergebnisse gesammelt und mit den Voraussagen verglichen. So werden zum Beispiel die Schlafdauer als Funktion des Schlafbeginns, bimodaler Schlafbeginn, eine 6-stündige verbotene Zone des Aufwachens vor dem

Körpertemperatur-Minimum, das Auftreten eines singulären Punktes als Tests benutzt ([697]).

Die folgenden Modelle wurden speziell aufgestellt, um den Schlaf-Wach-Zyklus zu erklären:

- Das Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation von [284] (siehe auch [283]). Ein circadianer Rhythmus C (Schlaf-unabhängig) und ein homöostatischer Prozess S (Schlaf-abhängig) interagieren miteinander. Eine Schwelle H bestimmt dabei das Einschlafen und eine Schwelle L das Aufwachen (siehe Abbildung 2.8). Das Modell wurde an Ratten und Menschen getestet.
- [1572] erklärt die Abhängigkeit der Schlafdauer vom Einschlafzeitpunkt durch ein topologische Modell.
- Ein thermoregulatorisches Modell der Schlafkontrolle beim Menschen wurde von [1052] beschrieben.

Andere Modelle werden später vorgestellt (siehe Seite 55).

2.4 Circadiane Kontrolle der Körpertemperatur

Wie die Körpertemperatur bei homöothermen Tieren geregelt wird, ist auf Seite 451 beschrieben. Der Temperaturverlauf ist nicht konstant, sondern schwankt tagesperiodisch. Dieser Rhythmus ist endogen, also auch unter konstanten Bedingungen vorhanden und unabhängig von den Aktivitäten des Tieres (Abbildung 3.12). Er wird von einem Oszillator bestimmt, der auch die Zusammensetzung des Urins, die Cortisonsekretion und andere Vorgänge kontrolliert.

2 Rhythmen des Menschen

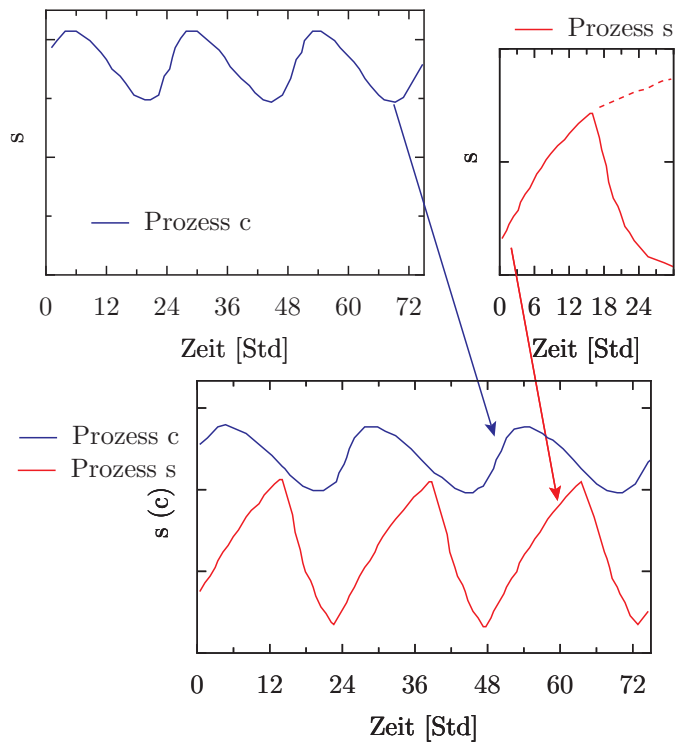


Abbildung 2.8: Ein Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation: Ein circadianer Rhythmus (Prozess c , Schlaf-unabhängig, blaue Kurve) und ein homöostatischer Prozess s (Schlaf-abhängig, rote Kurve) interagieren miteinander. Eine Einschlaf-Schwelle (wenn die rote Kurve die blaue berührt) und eine Schwelle fürs Aufwachen (die rote Kurve berührt eine Schwelle in ihrem untersten Punkt) sind dabei wichtig. Das Modell wurde an Ratten und am Menschen getestet. Nach [284], siehe auch [283]

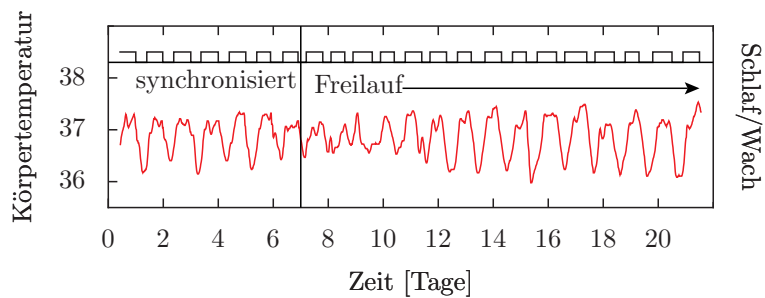


Abbildung 2.9: Verlauf der Körpertemperatur des Menschen bei Synchronisation mit dem 24-Stunden-Tag (erster Teil, 'synchronisiert') und im Freilauf (zweiter Teil, 'Freilauf'). Obere Leiste zeigt Schlaf- (Kästen) und Schlafzeiten (dazwischen). Nach [33]

2.4 Circadiane Kontrolle der Körpertemperatur

Die tagesperiodische Schwankung der Körpertemperatur wurde bereits von [298] beobachtet. [1386] beschrieben Temperatur-Zyklen eines Rhesusaffen nicht nur im Licht-Dunkel-Wechsel, sondern auch im Dauerlicht. Damit war die endogene Natur der Körpertemperaturschwankung nachgewiesen (was bei anderen Körperfunktionen schon viel früher bekannt war). [993] wies circadiane Schwankungen der Körpertemperatur bei der Fledermaus nach. [1197] fanden eine Hamstermutante, deren Körpertemperatur mit 20 statt 24 Stunden rhythmisch schwankte; in 5 Tagen durchliefen sie also 6 circadiane Zyklen. Zwischen 1967 und 1990 sind etwa 2700 Publikationen über circadiane Rhythmen der Körpertemperatur erschienen, also über 100 pro Jahr. Ein Artikel von [1210] gibt eine Übersicht.

Die *Wärmeproduktion* trägt mit 25% zum rhythmischen Schwanken der Körpertemperatur bei, die *Wärmeabgabe* (Haut, Blutzirkulation, schlecht isolierte Körperteile wie Extremitäten) mit 75% (die Werte sind von der Außentemperatur abhängig). Die *Wärmeabgabe* unterliegt besonders stark der circadianen Regelung. Die Körpertemperatur- und Hauttemperatur-Rhythmen unterscheiden sich in ihrer zeitlichen Lage voneinander (siehe Abbildung 2.10). Änderungen der Blutzirkulation zur und von der Haut der Extremitäten, Unterschiede in den zentralen Sollwertstellungen und wie empfindlich oder wirksam thermoregulatorische Effektormechanismen sind, spielen dabei eine Rolle. Dazu kommen rückkoppelnde Wirkungen des Verhaltens.

Die Körpertemperatur eines Menschen, der von 23 Uhr bis 7 Uhr schläft, sieht typischerweise (Bewohner von Paris und Sydney) folgendermaßen aus: 3 Stunden vor dem Aufwachen 36.5° , um 9 Uhr 37.2° , um

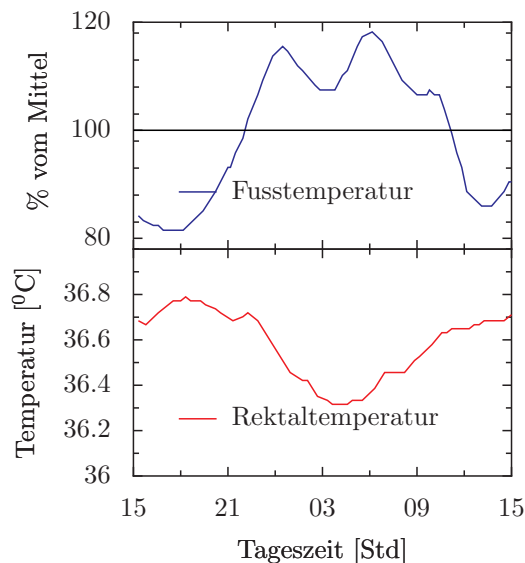


Abbildung 2.10: Die Kerntemperatur- und Fußtemperatur-Rhythmen haben eine gegensinnige Lage zueinander: Während die Kerntemperatur (rektal gemessen, in Grad Celsius) am Tage höher als in der Nacht ist, ist die Fußtemperatur in der Nacht höher als am Tage (Abweichungen vom Tagesmittel, in Prozent). Nach [635]

2 Rhythmen des Menschen

20 Uhr 37.4° , und um 4 Uhr 36.5° . Das Maximum wird um 17 Uhr erreicht. Bei Bewohnern von Colombo (Sri Lanka) liegt das Maximum bereits um 12 Uhr, obwohl sie nur 1 Stunde früher aufstehen und schlafen gehen. Die Ursache dieses Unterschieds ist unbekannt.

Unter konstanten Bedingungen und ohne Zeitgeber beträgt die Periodenlänge der Körpertemperatur im Mittel 25 h. Im Gegensatz zu synchronisierten Bedingungen ist dann der Körpertemperatur-Rhythmus um 4 Stunden gegenüber dem Aktivitätsrhythmus verfrüht⁷.

Schlaf erfolgt unter konstanten Bedingungen zu Zeiten niedriger Körpertemperatur. Nickerchen dagegen nimmt man zu Zeiten hoher Körpertemperatur.

Die meisten Untersuchungen zum Körpertemperatur-Rhythmus wurden bei neutraler Außentemperatur durchgeführt (32°C), bei der die thermoregulatorischen Reaktionen kaum aktiviert werden müssen. In einigen Fällen wurde aber auch die Außentemperatur variiert. Bei höherer Temperatur der Umwelt verringert sich die Amplitude des Körpertemperatur-Rhythmus, bei niedrigerer erhöht sie sich (Pinselaffe: um 1.6° bei 32° , um 2.4° bei 20° und um 1.0° bei 36°). Das liegt daran, dass die Wärmeabgabe besonders stark der circadianen Regelung unterliegt und bei niedriger Außentemperatur die Wärmeabgabe besonders stark ist.

Die Körpertemperatur verläuft oft biphasisch, also mit einer Absenkung um

die Mittagszeit (Abbildung 2.11, [31]).

Warum gibt es überhaupt einen Rhythmus der Körpertemperatur? Die Energieersparnis ist zumindest bei größeren Säugern zu gering (nämlich 260 kJ pro Tag bei 1°C Amplitude). Das sind weniger als 3% der 2400 kCal pro Tag. Außerdem gibt es auch im Winterschlaf noch diesen Temperatur-Unterschied im Tagesgang (siehe Unterabschnitt 12.4.4). Die Frage ist bisher nicht zu beantworten.

Neben circadianen Schwankungen gibt es auch infradiane (weiblicher Menstrualzyklus: 0.4°C höher zu Beginn der Lutealphase nach der Ovulation) und ultradiane (0.3°C Zyklus der Achsel-Temperatur mit einer Periode von 30 Minuten, 2-6 Stunden-Rhythmen der abdominalen Hauttemperatur bei Neugeborenen).

Körpertemperatur und Schlaf-Wach-Rhythmus.

Normalerweise sind Körpertemperatur- und Schlaf-Wach-Rhythmus im gleichen Takt. Auch der circadiane Rhythmus der Aktivität und der Körpertemperatur verlaufen parallel. Die Körpertemperatur und die Aktivität sind zur gleichen Zeit hoch. Unter bestimmten Bedingungen sind sie jedoch nicht mehr miteinander gekoppelt und können sich voneinander trennen. Es zeigt sich eine interne Desynchronisation (Abbildung 2.12). Daraus wurde gefolgert, dass mehrere Oszillatoren miteinander hierarchisch und nicht-hierarchisch gekoppelt sind.

Es gibt weitere Hinweise, dass der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur nicht nur eine passive Folge der Aktivität ist:

1. Der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur liegt früher als der der Aktivität, die Temperatur ist also

⁷aber nicht bei Tieren. Bei Tieren dämpft auch der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur in Zeitgeber-freier Umgebung aus. Auch der Aktivitätsrhythmus und der Trinkrhythmus sind gedämpft. Vielleicht entsteht unter konstanten Bedingungen Desynchronie, die das Dämpfen verursacht. Der Rhythmus lässt sich wieder neu anstossen.

2.4 Circadiane Kontrolle der Körpertemperatur

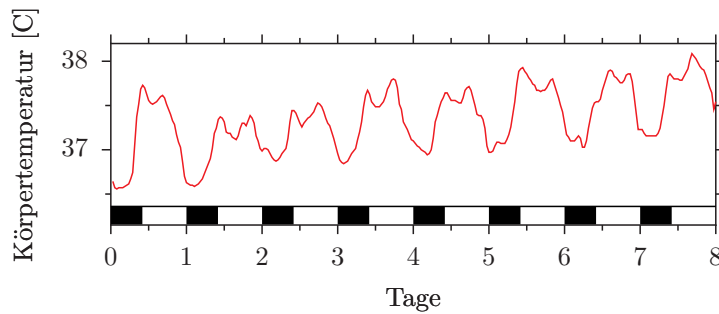


Abbildung 2.11: *Biphasischer Verlauf der Körpertemperatur des Menschen, mit etwas geringerer Temperatur um die Mittagszeit. Zunehmendes Körpertemperaturmittel durch Östruszyklus bedingt. Nach [1028]*

schon vor dem Aufstehen erhöht.

2. Zwar sinkt die Körpertemperatur beim Einschlafen, aber nur um 10% des Betrages, um den sie während des gesamten Temperaturzyklus schwankt.
3. Bei Bettruhe während des gesamten Tages ist der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur (Amplitude) nur wenig niedriger als sonst. Das gleiche gilt, wenn für 24 Stunden keine Nahrung aufgenommen wird.
4. Bei Schlafentzug über einige Tage bleibt der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur erhalten.
5. Morgentypen und Abendtypen haben einen sehr ähnlichen Körpertemperaturrhythmus, obwohl sich ihr Aktivitätsrhythmus unterscheidet.
6. Bei Daueraktivität und gleichmäßig über den Tag eingenommener Nahrung bleibt der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur erhalten. Nur die Amplitude ist etwas verringert.

Offenbar werden also Körpertemperatur und Aktivität durch eigene circadiane Oszillatoren gesteuert.

Greift die circadiane Steuerung der Körpertemperatur am Sollwert der Temperatur ein, wird also der Sollwert tagesperiodisch verändert? Dafür sprechen eine Reihe von Befunden ([1210]). Zum Beispiel schwankt die Körpertemperatur auch circadian, wenn eine Person sehr lange schläft (bei Krankheiten). Bei Fieber wird der Sollwert der Temperatur erhöht, indem die Wärmeproduktion verstärkt und die Wärmeabgabe verringert wird. Aber der Körper ist sehr viel komplizierter als ein gewöhnlicher Thermostat der Ingenieure. Er besitzt keinen statischen Sollwert. Dieser wird vielmehr durch innere und äußere Faktoren beeinflusst.

Alternativ könnte der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur durchaus auch durch eine rhythmische Steuerung der Wärmeproduktion und Wärmeabgabe entstehen und nicht notwendigerweise durch einen circadian geänderten Sollwert ([1240]).

2 Rhythmen des Menschen

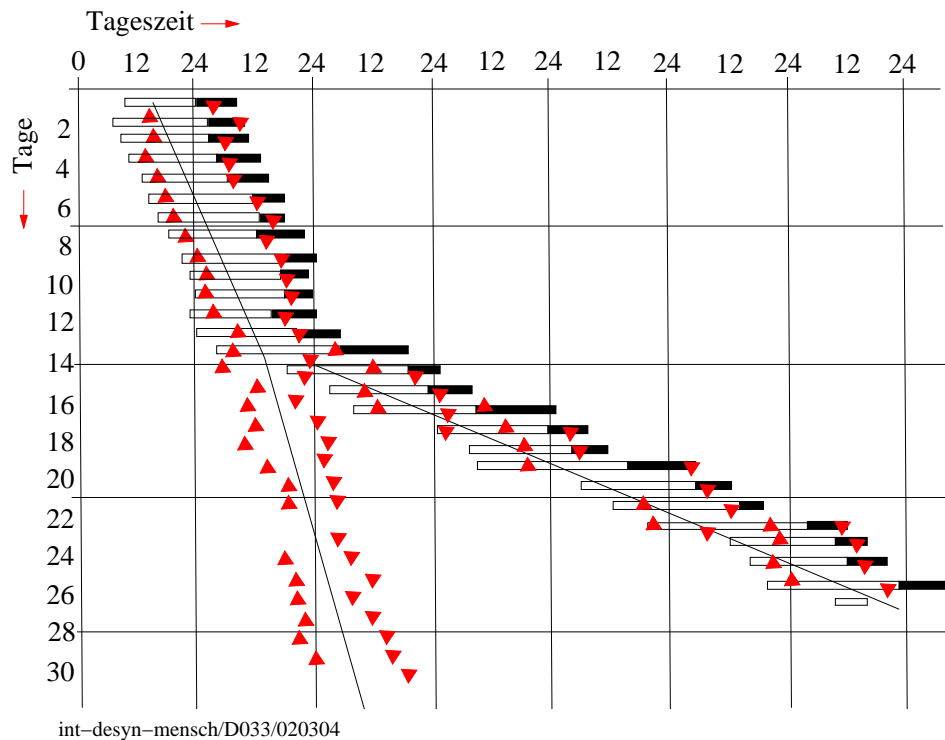


Abbildung 2.12: Interne Desynchronisation beim Menschen zwischen Körpertemperatur- und Schlaf-Wach-Rhythmus unter Zeitgeber-freien Bedingungen eines unterirdischen Wohnraumes: In den ersten vierzehn Tagen verlaufen die täglichen Maxima und Minima der Körpertemperatur parallel zum Schlaf-Wach-Zyklus. Die Periodenlänge beträgt für beide Vorgänge 25.7 Stunden. Danach wird der Körpertemperatur-Rhythmus etwas kürzer (Periodenlänge 25.2 Stunden) und die Periode des Schlaf-Wach-Rhythmus verlängert sich beträchtlich auf 33.4 Stunden. Damit der Verlauf besser zu erkennen ist, wurden nicht nur die Tage untereinander aufgetragen, sondern auch noch sieben Tage nebeneinander. Eigentlich müssten deshalb die Werte und Kurven sieben mal nebeneinander auftauchen. Damit würde aber das Bild verwirrend wirken. Nach [1555]

2.5 Rhythmen im endokrinen System und bei der Reproduktion

Das endokrine System des Menschen steht ebenfalls unter circadianer Kontrolle. Einige Hormone werden aber auch ultradian abgegeben, wie zum Beispiel die Sexualhormone LH und FSH.

Abbildung 2.13 zeigt das Schema der tagesrhythmischen Kontrolle von Hormonen am Beispiel des Cortisons und konjugierter Corticosteroide. Cortison und konjugierte Corticosteroide sind die wichtigsten Corticosteroide der Säuger. Corticosteroide werden aus Cholesterin in der Nebennierenrinde gebildet. Die Cortisonkonzentration ist morgens hoch und abends niedrig. Ein Minimum wird in den ersten zwei Stunden des Schlafs erreicht. Maximale Konzentrationen findet man zur Aufwachzeit. Dann nimmt sie wieder ab bis etwa 1-2 Stunden vor Beginn des Schlafes. Nimmt man mit einem Katheter alle 20 Minuten Blutproben und untersucht diese auf Corticosteroide, ergeben sich 6-9 Episoden pro Tag, also ein ultradianer Rhythmus (siehe Abbildung 2.14 und Kapitel 1), der den circadianen Rhythmus überlagert. Der Rhythmus wird weder durch das Verhalten noch durch rhythmische Umweltbedingungen beeinflusst. Er tritt nämlich auch bei konstanter Bettruhe, bei Schlafentzug und bei gleichmäßiger Nahrungszufuhr auf. Bei Neugeborenen fehlt der Rhythmus. Erst nach 2-3 Jahren ist er zu finden.

Bei fehlendem Zeitgeber hat der Cortisonrhythmus im Plasma eine Periodenlänge von 25 Stunden. Sie wird auch bei interner Desynchronisation beibehalten. Der wichtigste Zeitgeber dieses Rhythmus ist der Licht-Dunkel-Wechsel. Bei von Geburt

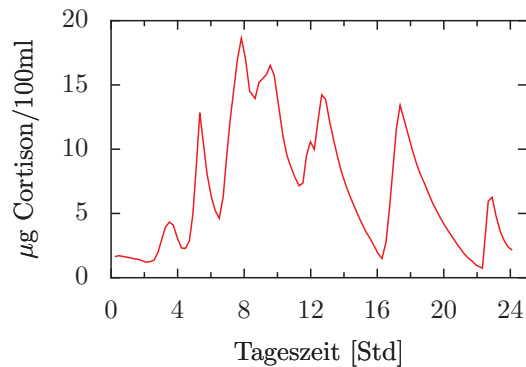


Abbildung 2.14: Tageslauf der Cortisonkonzentration im Blutplasma einer Versuchsperson. Alle 20 Minuten wurde eine Blutprobe mit einem Katheter genommen. Nach [1028]

an blinden Menschen zeigt der Cortisonrhythmus gelegentlich Freilauf. Stress erhöht die Cortisonkonzentration. Dadurch wird der Rhythmus maskiert. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Corticosteroide auch *in vitro* rhythmisch sekretiert werden ([1118]). Es ist nicht bekannt, wo die rhythmische Kontrolle stattfindet.

Auch andere Hormone wie beispielsweise Vasopressin und Oxytocin werden nur stoßweise alle 60 bis 120 Minuten sekretiert (siehe Kapitel 1). Danach werden sie abgebaut. Die Halbwertszeit beträgt nur einige Minuten bis Stunden. Dieser episodische Verlauf macht den Nachweis schwierig und stark variabel, wenn der Probenabstand zu gering ist (alle 3-4 Stunden).

Die Amplitude des Wachstumshormons GH ist hoch und schwankt um 100%. Das Maximum tritt in den ersten zwei Stunden des Schlafs auf. Der Verlauf ist unabhängig von Cortison und Insulin. Aldosteron und Prolaktin schwanken um 50%, die Maxima und Minima liegen zur gleichen Zeit wie die des Cortisons. Testoste-

2 Rhythmen des Menschen

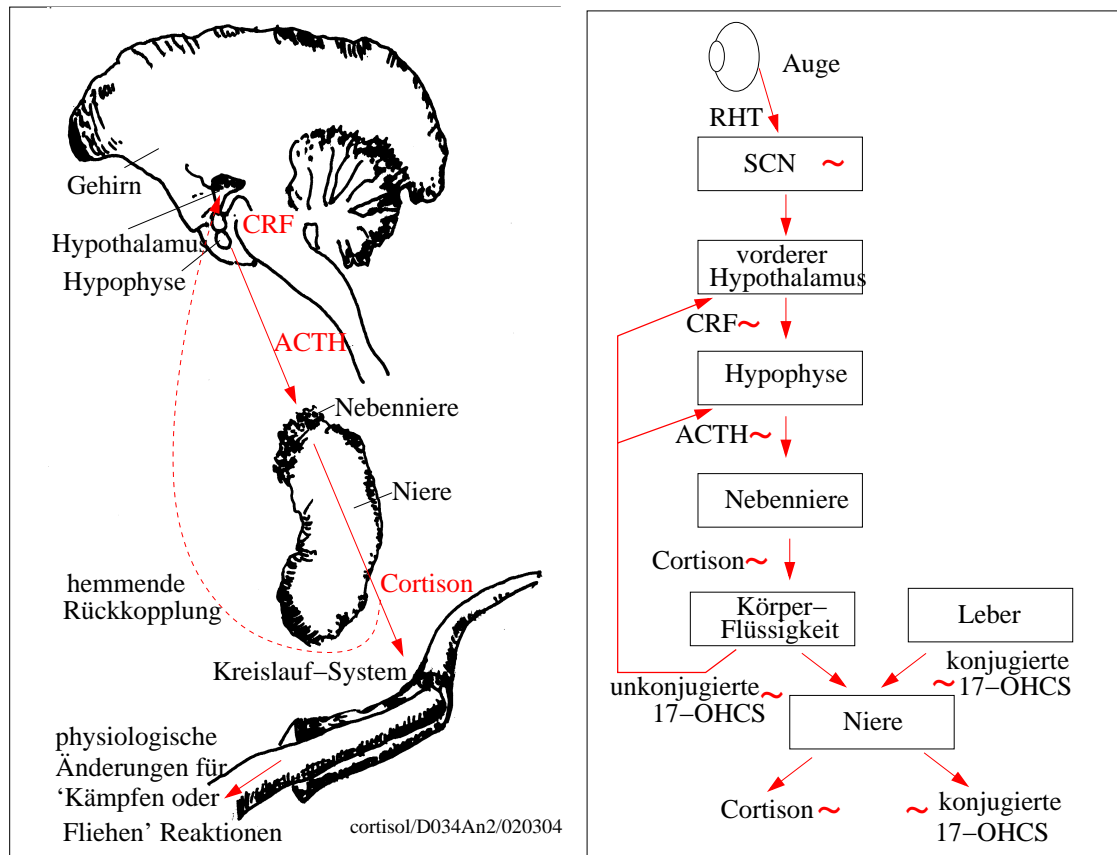


Abbildung 2.13: Steuerung der tagesperiodischen Cortison-Abgabe über die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse. Der Licht-Dunkel-Wechsel wird über die Retina der Augen wahrgenommen. Signale werden zum SCN geleitet und synchronisieren den circadianen Rhythmus dieses Schrittmachers. Von diesem wird im vorderen Hypothalamus tagesperiodisch und ultradian (und auch direkt in Stress-Situationen) der Cortison-Releasing-Faktor (CRF) abgegeben. Er verursacht im Vorderlappen der Hypophyse, dass das Adenocorticotrope Hormon ACTH ausgeschüttet wird. ACTH veranlaßt die Nebenniere, Cortison abzugeben. Es gelangt über den Blutkreislauf an verschiedene Zielorgane (Eosinophile, Plasma, Luftwege) und bewirkt in Stress-Situationen 'Kampf-oder-Flucht'-Reaktionen. Cortison wirkt hemmend auf Hypothalamus und Hypophyse zurück. Cortison und Corticosteroide werden in der Leber abgebaut und über die Niere ausgeschieden. ~: Circadianer Rhythmus. Nach [1028]

ron und Tyrotropin schwanken um weniger als 20%. LH und FSH zeigen besonders starke ultradiane Schübe. LH hat bei der Frau einen menstrualen und einen circadianen Rhythmus.

Tagesrhythmen beeinflussen die Geburt. Es werden mehr Babies zwischen 3 und 4 Uhr geboren. Werden Frauen befruchtete Eier implantiert, ist das nur zwischen 22 und 24 Uhr erfolgreich (in 4 von 79 Fällen).

2.6 Monatsrhythmen beim Menschen

Die Reproduktion des Menschen ist wie bei allen Säugern infradian gesteuert. Östruszyklus und Menstrualzyklus sind typisch für Säuger (Abbildung 2.15).

Ferner sorgt bei Säugern oft ein circannualer Zyklus dafür, dass die Brunst zu bestimmten Jahreszeiten auftritt und damit die Geburt und Aufzucht der Jungen in günstige Zeiten gelegt wird. Beim Menschen ist der Einfluß der Jahreszeiten auf die Fortpflanzung gering, aber nachweisbar.

Die Menstruation ist eine 3-5 Tage dauernde Blutung aus der Gebärmutter. Dabei wird die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) abgestoßen.⁸ Der ovarielle und uterine Zyklus beträgt im Mittel 29.5 Tage. Da der Mondumlauf siderisch 27 Tage und synodisch 29.5 Tage (da auch die Erde sich bewegt) beträgt, liegt es nahe, eine Beziehung zwischen Menstruationszyklus und Mondzyklus zu suchen. Es wurde jedoch keine feste Phasenbeziehung zwischen Mondzyklus und Menstruationszyklus gefunden. Die Menstruation der Frau

⁸Ein Modell des Menstruationszyklus der Frau wurde von [123] aufgestellt.

ist unabhängig von der Phase des Mondes und unabhängig vom Wochentag ([1166]). Bei äquatorialen Affen Südamerikas wurden hingegen tatsächlich solche Beziehungen gefunden. Die Menstruation geschieht zur Zeit des Neumondes, 14 Tage später erfolgt bei Vollmond die Ovulation und Konzeption ([402], [403]). Ob es sich dabei um einen Selektionsvorteil oder soziale Effekte handelt, ist unbekannt.

Es gibt einige Hinweise, dass der Menstruationszyklus zwischen Frauen synchronisiert ablaufen kann (siehe Spezialthemen 20.9). Dagegen sprechen allerdings andere Beobachtungen ([1567], [693], [1486]).

Gibt es auch einen Sexualrhythmus des Mannes? Parallel zum Menstruationszyklus der Frau soll die sekretive Aktivität der Anhangsdrüsen des Mannes verlaufen ([328]). Östrogene und 17-Kortikosteroide schwanken beim Mann im 8 bis 10 Tagesrhythmus ([416]). Nach [952] gibt es einen 4 Wochen-Rhythmus der Leukozyten mit Androgen-induzierten Kernanhängen in den Testikeln. [658] finden einen 4 Wochen-Rhythmus der Urethra-Zellen des Mannes. Der Bart des Mannes wächst unterschiedlich stark mit einem 4 wöchigen Rhythmus ([770], [769]).

2.7 Organisation des circadianen Systems des Menschen

Das circadiane System des Menschen und allgemein der Vertebraten ist ein Multioszillatorsystem. Seine strukturellen Elemente und neuronalen Grundlagen werden zur Zeit vor allem an Hamstern und Mäusen intensiv untersucht. Dabei spielen das SCN des vorderen Hypothalamus und

2 Rhythmen des Menschen

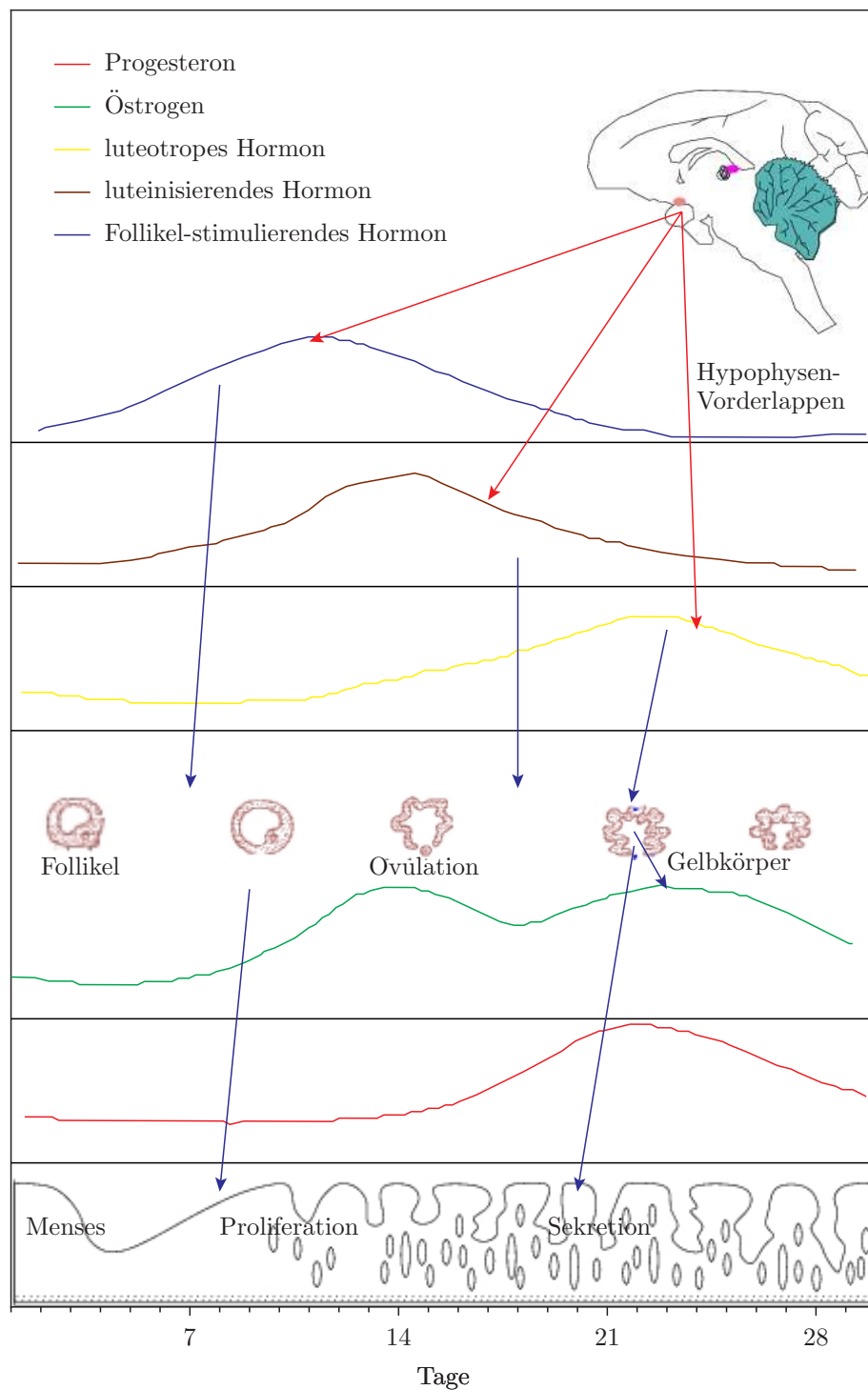


Abbildung 2.15: Die Menstruation bei der Frau wird hormonell gesteuert. Vom Hypophysen-Vorderlappen (Ausgang der roten Pfeile) wird das Follikel-stimulierende Hormon abgegeben (oberstes Diagramm). Später wird vom Hypophysen-Vorderlappen das luteinisierende Hormon (zweites Diagramm) und danach das luteotrope Hormon (drittes Diagramm) sekretiert. Wie sie auf das Follikel einwirken, ist im mittleren Teil der Abbildung in Skizzen gezeigt. Östrogen wird vor und nach der Ovulation durch das Follikel abgegeben (drittes Diagramm von unten). Zusammen mit Progesteron (zweites Diagramm von unten) verändert es die Uterus-Schleimhaut (unterste Skizze). Ihre Stadien sind über der unteren Zeitskala angegeben (Menses, Proliferation, Sekretion). Nach [1399]

das Pinealorgan eine wichtige Rolle. Auch beim Menschen ist das SCN ein circadianes Kontrollsystem, wie gelegentliche Beobachtungen von Krebs in diesem Gebiet zeigen: Diese Patienten zeigen manchmal keine circadianen Rhythmen ([238]). Für Einzelheiten zum SCN und seiner Rolle als Schrittmacher für circadiane Rhythmen siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.5 und die anschließenden Abschnitte.

2.8 Modelle circadianer Rhythmen

Einige Modelle wurden bereits vorgestellt, mit denen der Schlaf-Wach-Rhythmus beschrieben wurde (Unterabschnitt 2.3.5). Eine neuere Übersicht über Modelle circadianer Uhren gibt [879]. Als Einführung eignen sich [1573] und [457].

Modelle lassen sich einteilen in

1. Mathematische Modelle, zum Beispiel [1554]. Sie versuchen das circadiane System allgemein zu beschreiben (zum Beispiel [697], [1506], [878], für ein Grenzyklus-Modell siehe [842]) oder sind für bestimmte Organismen entwickelt worden ([1327], [876] und [877] Modell der *per-tim* Beziehungen beim circadianen System von *Drosophila*).
2. Strukturelle Modelle, beispielsweise von [1162]: Suche nach den Strukturen, beispielsweise Morgen- und Abendoszillator.
3. Physiologische Modelle (Melatonin-Modell von [169], thermoregulatorisches Modell der Schlafkontrolle beim Menschen von [1052]).
4. Neuere Modelle verwenden die Ergebnisse von Untersuchungen über

den molekularen Mechanismus der circadianen Uhren ([504] und [676] für *Cyanobacteria* (siehe Abbildung 6.19), [27], [269], [1002] für *Neurospora* (siehe Abbildung 16.16), [289], [663], [864], [1374] für *Drosophila* (siehe Abbildung 14.15), [7], [485], [698], [1304] für Säuger (siehe Abbildung 3.14)).

Der Stand der Wissenschaft liegt in der Regel zwischen (1) und (2).

Bei Oszillatormodellen wurden zunächst Einoszillatormodelle vorgeschlagen. Später zeigte sich, dass diese nicht ausreichen, um alle experimentellen Befunde zu erklären. Sie wurden deshalb durch Multioszillatormodelle ersetzt. Bei diesen spielen auch Interaktionen zwischen den Oszillatoren eine zusätzliche Rolle. Beispiele für solche Modelle sind

- [1555] benutzt einen Vander Pol Oszillator, um das circadiane System des Menschen zu beschreiben. Schlaf- und Wachzeiten ergeben sich aus der Lage des Gleichwertes zu einem Schwellenwert. Liegt der Schwellenwert über dem Gleichwert, ist die Wachperiode kurz und die Schlafperiode lang. Liegt er unter dem Gleichwert, ist die Schlafperiode kurz und die Wachperiode lang.
- Ein Modell von [397] macht eine genauere Uhr aus ungenauen Komponenten. Dabei spielt ein Diskriminator, eine Schwelle und Rückkopplungen eine Rolle.
- Das Kronauer-Modell ([830]) besteht aus zwei Oszillatoren X und Y, die sich gegenseitig unterschiedlich stark beeinflussen. X steuert die Körpertemperatur, Y den Schlaf-Wach-Zyklus. Sechs Parameter beschreiben

2 Rhythmen des Menschen

das Modell, von denen fünf bekannt sind und der sechste (Steifheit des X-Oszillators) nur geschätzt ist. Bei interner Desynchronisation ist entweder die Kopplung zwischen den Oszillatoren gering oder die Periodenlängen der beiden Oszillatoren unterscheiden sich stark.

Gekoppelte circadiane Oszillatoren wurden auch als Modell von [473] verwendet, um Phasenverschiebungen bei Jetlag zu beschreiben.

- Ein mathematisches Modell auf der Grundlage der Vander Pol Gleichung mit externer Kraft wurde auf Jetlag angewendet ([536]).
- Ein Rückkopplungsmodell wurde von [716]) benutzt, um den Jetlag vorauszusagen und mit Beobachtungen zu vergleichen.
- Ein Modell mit einem Prozess 1 und 2 wurde von [1207] vorgeschlagen (siehe auch [1208]) . Der Prozess 1 ist nicht Licht empfindlich. Mit dem Modell lässt sich die Phasenresponsekurve des Menschen auf Licht erklären.
- Zwei Oszillatorgruppen mit Rückkopplung und Zeitverzögerung, bei denen bis zu 30 Oszillatoren gekoppelt sind ([1507]), simulieren die Variation der Periodenlänge, Splitting und Desynchronisation.
- Bei einem weiteren Modell von [200] konkurrieren Populationen von *on*- und *off*-Zellen im SCN miteinander, deren positive Rückkopplungssignale durch langsam sich ansammelnde Transmitter gebildet werden.
- Ein funktionelles Modell verschiedener Oszillatoren mit nicht zu hoher und nicht zu geringer Variabilität haben einen gemeinsamen Ausgang. Über eine Schwelle wird die Aktivität bestimmt. Es gibt eine positive Rückkopplung zum Kopplungsglied, in die auch die Zeitgeber münden ([323]). Damit lässt sich die Ontogenie der circadianen Rhythmik bei Ratten beschreiben. Bei niedriger Kopplung ergibt sich ein ultradianes, bei hoher ein circadianes Muster. Licht senkt die Kopplung bei dunkelaktiven Tieren, verstärkt die Kopplung bei lichtaktiven Tieren.
- [1428] schlägt ein Phasenmodell vor, in dem die Amplituden vernachlässigt werden.
- [8] benutzt ein topologisches Modell mit einem Grenzyklus und einer Wolke von Oszillatoren.
- Ruoff und Rensing ([1280], [1283], [1282]) benutzen das Goodwin Modell mit drei Zustandsvariablen. Diese stehen für mRNA, das kodierte Protein, und ein Proteinprodukt, welches RNA Synthese unterdrückt. Das Modell beschreibt nicht nur allgemeine circadiane Eigenschaften, sondern auch Phänotypen von Mutanten, Wirkung von Substanzen und Temperatureffekte.
- [1327] schlagen ein Verzögerungsmodell vor. Es basiert auf molekularbiologischen Ergebnissen. Synthese und Abbau von Uhr-Proteinen und ihren mRNA sind die Bausteine des Modells. Es wurde von [878] vereinfacht.
- [908] verwenden Grenzyklen und einen kontrollierten chaotischen Attraktor, um das circadiane System zu beschreiben. Dieses Modell erklärt

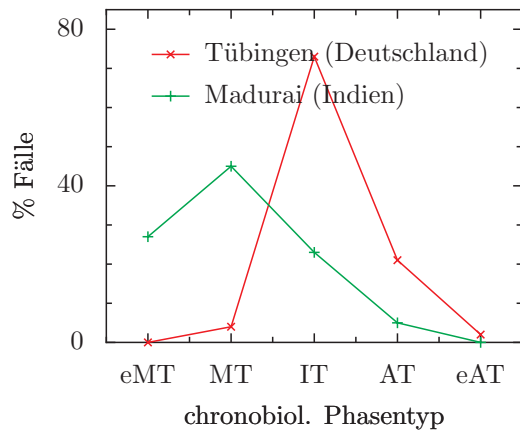


Abbildung 2.16: Ergebnisse von Tests zum chronobiologischen Phasentyp des Menschen an Gruppen von Studenten aus Tübingen (Deutschland) und Madurai (Südindien). IT: Indifferenz-Typ, MT: Morgentyp, AT: Abendtyp, eMT: extremer Morgentyp, eAT: extremer Abendtyp. Die Kurve der indischen Studenten ist mehr zum Morgentyp hin verschoben

auch den arrhythmischen Zustand und Abweichungen der Periodenlänge bei Mutanten.

2.9 Chronobiologischer Phasentyp

Sicherlich haben Sie schon von Morgen- und Abendtypen gehört und Sie können sich selbst entsprechend einordnen. Für diejenigen, die unsicher sind und nicht wissen, ob sie zum Indifferenztyp gehören (wozu die meisten Menschen gehören) oder mehr zu einem der Extremtypen neigen, steht ein Fragebogen zur Verfügung, mit dem der chronobiologische Phasentyp bestimmt werden kann (siehe Abschnitt 20.4).

In Abbildung 2.16 sind die Ergebnisse dieses Tests für eine Gruppe von Studen-

ten aus Tübingen (Deutschland) und Madurai (Indien) dargestellt. Man beobachtet in beiden Fällen eine Normalverteilung. Das ist zu erwarten, da der Test so aufgebaut ist. Der Mittelwert dieser Verteilungskurve liegt aber bei den indischen Studenten früher. Warum das so ist, ist unbekannt.

2.10 Schichtarbeit

Arbeitsteilungen waren sicherlich schon beim vorgeschichtlichen Menschen verbreitet. Dabei gab es auch tageszeitliche Schwerpunkte der Tätigkeiten. Einige Mitglieder der Gruppe waren vielleicht am Abend länger als die meisten wach, andere wachten früher auf. Damit war die Gruppe vor nächtlichen Überfällen sicherer als wenn alle gleichzeitig schliefen. Es gab somit Selektionsvorteile für eine Streuung der tageszeitlichen Aktivitäten der Gruppenmitglieder. Es gab wahrscheinlich schon damals neben dem Großteil der Gruppe, der einen 'normalen' Schlaf-Wach-Rhythmus besaß, 'Lerchen' und 'Eulen', die früher oder später als die meisten Gruppenmitglieder wach waren.

Heutzutage stehen neben der Sicherheit (Polizei, Militär) soziale (Medizin, Transport, Elektrizität), technologische (chemische Industrie, Erdölindustrie, Stahlindustrie) und ökonomische Gründe (Arbeitsplatz und Energie werden besser ausgenutzt, dadurch geringere Kosten) im Vordergrund. Immerhin arbeiten in den Industrienationen etwa 20%⁹ der Menschen in Schicht ([1575]), die meisten davon in der Industrie (zum Teil auch in höheren Positionen).

⁹27% der Männer, 16% der Frauen ([1027])

2 Rhythmen des Menschen

Es gibt verschiedene Arten von Schichtarbeit (Konjunkturarbeit, 8- oder 12-Stunden Schicht, Rotations- (Abbildung 2.17 und [795]) oder permanente Schichtarbeit ([1290]). Die Nachmittagschicht ist am beliebtesten, danach die Früh- schicht, dann die Nachtschicht. Viele vermeiden Schichtarbeit und ziehen stattdessen Dauerschicht vor. Nur ein Drittel der Schichtarbeiter (und darunter mehr Frauen) machen diese freiwillig. Die meisten werden in sie hineingedrängt. Im mittleren Lebensalter ist die Bereitschaft für Schichtarbeit am höchsten. In der Jugend ist sie leichter auszuhalten. Je älter man wird, umso weniger ist man bereit, Schichtarbeit zu leisten.

Folgendes wird gegen Schichtarbeit angeführt: Gesundheitsprobleme, familiäre Bindungen, soziale Gründe, psychische Belastung.

Soziale, biologische und gesundheitliche Konsequenzen der Schichtarbeit und ihr Einfluß auf circadiane Rhythmen: Es ist schwieriger, sich an Schichtarbeit anzupassen als nach einem Flug an eine neue Zeitzone. Denn bei Schichtarbeit bleibt die soziale Zeitsituation wie zum Beispiel kulturelle Darbietungen im Fernsehen und Familienleben unverändert. Oft ist die Zeit zu kurz, sich an Schichtarbeit anzupassen oder aus den genannten Gründen unerwünscht. Besonders schwer wiegen diese Gründe bei rotierender Schichtarbeit. Allerdings hat ein Wechsel zwischen Früh-, Spät- und Nachtschicht (sogenannter 1-1-1 Schichtwechsel) kaum einen Einfluss auf das Muster des Körpertemperatur-Rhythmus. Nachteil dieser Schichtart ist, dass während der Nachtschicht die Körpertemperatur (und parallel dazu die Leistung) niedrig ist (rote Kurve in Abbildung 2.17). Andererseits dauert es lange, bis bei einer dreiwöchigen Nachtschicht

der Körpertemperatur-Rhythmus sich angepaßt hat (nicht dargestellt). Rotations- schicht hat also seine Vor- und Nachteile und viel mehr Untersuchungen wären nötig, um optimale Strategien zu finden ([1289], [1575]). Die individuelle Situation muss ebenfalls berücksichtigt werden ([463]).

Negative Auswirkungen der Schichtarbeit sind:

1. Die Leistung flacht ab. Das wirkt sich auf die Arbeit und den Schlaf ungünstig aus. Schlafstörungen sind häufig.
2. Die immer wieder neue Anpassung des Lebensstils an die Schichtarbeit belastet Kreislauf und Verdauungssystem. Herzinfarkt und Verdauungsstörungen treten häufiger auf. Das circadiane System kann desynchronisieren oder die Phasenbeziehung ist ungünstig, wechselt oft oder fehlt gänzlich. Mahlzeiten werden nicht eingehalten oder zur falschen Zeit genommen. Während der Nachtarbeit werden oft Süßigkeiten gegessen.
3. Der circadiane Rhythmus wird ungünstig beeinflusst: Der normale Ablauf der Tageseinteilung ist Arbeit, Erholung, Schlaf. Die Reihenfolge bei Schichtarbeit ist jedoch oft Arbeit, Schlaf, Erholung. Das dürfte ein Grund für den unterschiedlichen Körpertemperatur-Verlauf zwischen Schichtarbeitern und Tagarbeitern sein. Auch das Muster der Schichtarbeit ist oft ungünstig: Wenn eine neue Schicht gegenüber der alten verfrüht ist, wird das vom circadianen System schlecht toleriert.

Um einige dieser Punkte zu illustrieren: Astronauten wurden auf einen 12-

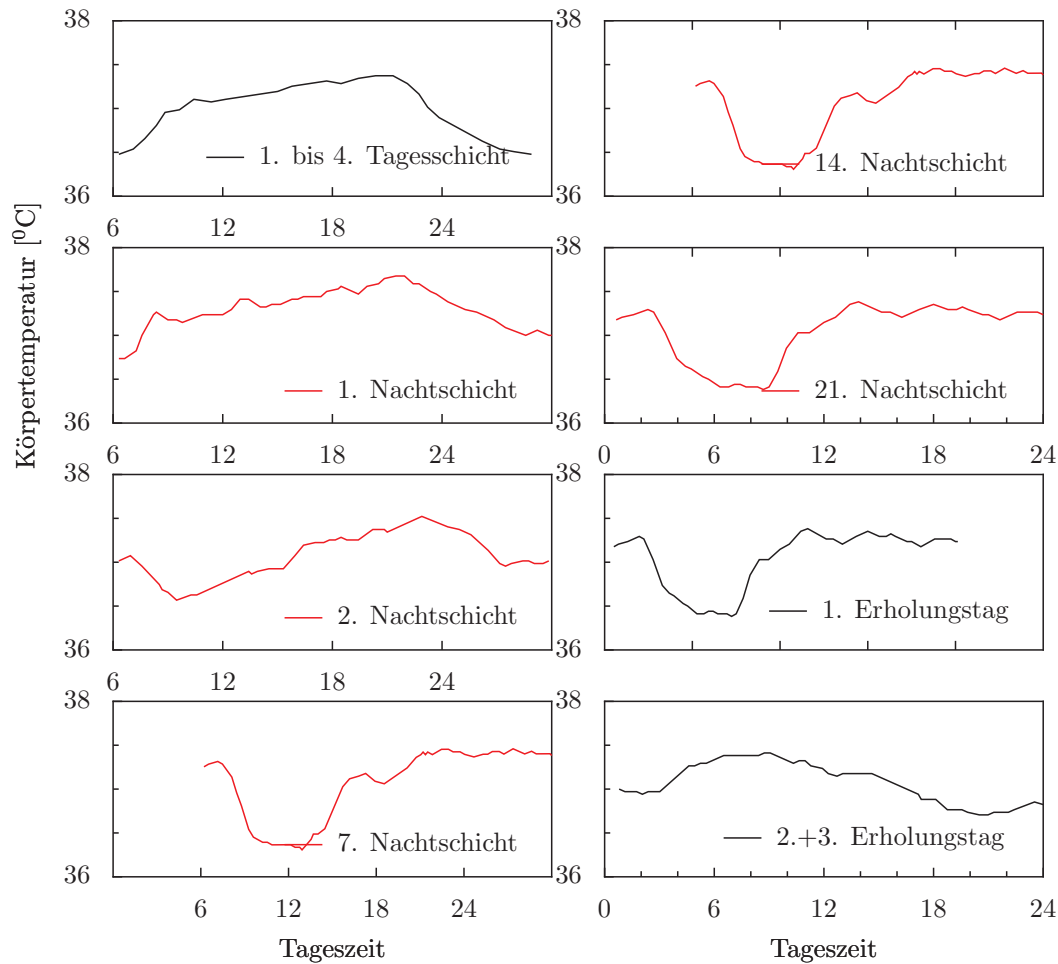


Abbildung 2.17: Verlauf der Körpertemperatur während eines 1-1-1 Schichtplans: Nach einem arbeitsfreien Tag (schwarze Kurve oben links, blaue horizontale Linie repräsentiert Schlafenszeit) ein Tag Frühschicht von 6 Uhr bis 14 Uhr (grüne Kurve, Mitte links), ein Tag Spätschicht von 14:30 bis 22 Uhr (blaue Kurve, unten links) und ein Tag Nachtschicht von 22 Uhr bis 6 Uhr (rote Kurve, oben rechts). Danach zwei Tage arbeitsfrei (schwarze Kurven, Mitte rechts und unten). Körpertemperaturwerte sind aus Daten von vier Versuchspersonen gemittelt. Nach [1290]

2 Rhythmen des Menschen

Stunden-Tag trainiert mit 6 Stunden Arbeit, 2 Stunden Erholung und 4 Stunden Schlaf. Am vierten bis fünften Tag traten starke Müdigkeit und vegetative Störungen auf ([346]). Schiffswachen auf amerikanischen Atom-U-Booten liefen innerhalb eines 18 Stunden Tages ab ([1324]). Die Stockholmer Polizei arbeitete nach einem 20-Stunden Tag, der sehr schlecht von den Polizisten toleriert wurde (siehe in [400] und neuere Vorschläge). Alle diese Arbeitszyklen belasteten die Betroffenen extrem. Sie lagen außerhalb des Mitnahmebereichs des circadianen Systems¹⁰. Die Betroffenen waren häufiger krank. Oder sie quitierten die Arbeit.

Viele schlimme Unfälle wurden durch Menschen verursacht, die gegen ihre biologische Uhr sündigten: Sie waren übermüdet (Reaktorunfälle in Tschernobyl 1986 und Three Mile Island 1979, Challenger-Raumfähre 1986, Tankerunglück Exxon Valdez 1987) oder eingeschlafen (Kentern der Fähre Herald of Free Enterprise vor der belgischen Küste 1987, Auflaufen des japanischen Tankers Matsukaze vor Seattle 1988). Zahlreiche Auto- und Flugzeugunfälle haben gleiche Gründe ([1617]).

Wechselschicht scheint besonders belastend zu sein. Es wäre besser, stattdessen eine stabile Schicht zu haben. Sie würde eine dauerhafte und feste Synchronisation des Tagesrhythmus erlauben. Dauerschichten sind jedoch bisher verpönt. Dafür sind eine Reihe von Gründen verantwortlich, unter anderem soziale Benachteiligung. Diese Nachteile der Schichtarbeit könnten aber beseitigt werden. Schichtarbeiter müßten auch mehr Freizeit bekom-

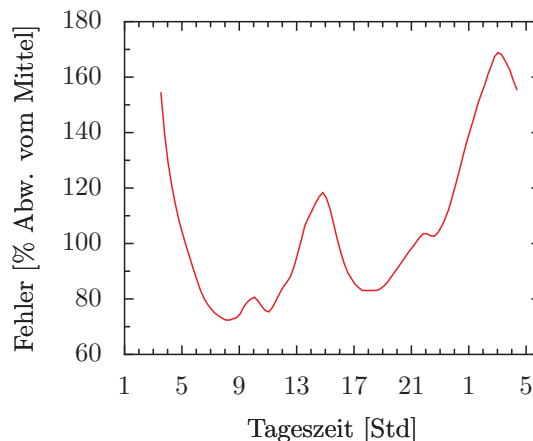


Abbildung 2.18: Auf der y-Achse ist aufgetragen, wie stark die Fehlerhäufigkeit bei 62000 Schichtarbeitern in der Industrie vom Mittelwert abweicht (in %). Nach [105]

men. Sie bekommen oft zu wenig Schlaf. So haben zum Beispiel Lokomotivführer nur 6.5 statt 8 Stunden Schlaf. Zwar haben sie mehr Nickerchen ('naps'), zeigen aber trotzdem Schlafmangel. Das zeigt sich daran, dass sie an den freien Tagen länger schlafen.

Die Leistungsfähigkeit wird durch Schichtarbeit herabgesetzt: Die Zahl der Unfälle steigt, die Fehlerquote erhöht sich (Abbildung 2.18). Die Leistungsfähigkeit verläuft übrigens parallel zur Körpertemperatur.

Schichtarbeiter haben eine Reihe von Beschwerden: Sie klagen darüber, dass ihr soziales Leben gestört ist, ihre Gesundheit leidet und die Leistung nachläßt. Die rhythmische Sekretion von Verdauungsenzymen ändert sich. Das Schlafen ist gestört. Ein Drittel bis zwei Drittel der Schichtarbeiter schlafen gelegentlich während der Arbeit ein. Das geschieht nicht nur in der Nachtschicht, sondern auch in der Tag- und Abendschicht. Der Schlafmittelverbrauch ist hoch.

¹⁰Der Mitnahmebereich liegt zwischen 22.5 und 26.8 Stunden, hängt allerdings von der Lichtintensität ab

Neben diesen Folgen eines gestörten (flachen, desynchronisierten) circadianen Rhythmus kommen noch sekundäre Folgen hinzu. Sie sind durch Rauchen, Kaffee und Alkohol bedingt. Die Krebsrate ist erhöht, was sich aber oft erst nach fünf Jahren zeigt. Der Prozentsatz der kranken Schichtarbeiter wird oft unterschätzt, da diejenigen wegfallen, die aus gesundheitlichen Gründen die Schichtarbeit aufgeben (Selbstselektion der Schichtarbeit). Außerdem gehen Schichtarbeiter seltener zum Arzt. Schließlich haben die verschiedenen Schichten auch sehr unterschiedliche Folgen.

Was kann man tun, um die ungünstigen Folgen der Schichtarbeit zu vermeiden oder abzuschwächen? Zunächst einmal eignen sich nicht alle Menschen gleich gut für Schichtarbeit. Jüngere Menschen vertragen sie besser als ältere. Morgentypen vertragen sie schlechter als Abendtypen (Abbildung 2.19).¹¹ Ferner lässt sich das Umfeld der Schichtarbeit verbessern. So sollte man das Wochenende möglichst im Schichtarbeit-Muster belassen. Wenn man also Abendschichten hat, sollte man auch am Wochenende spät aufstehen und spät schlafen gehen. Soziale Zeitgeber sollten beachtet werden. Andere Zeitgeber sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Auch der Schlaf ist als Zeitgeber wichtig. Bewährt hat sich ein sogenannter 'Anker-Schlaf' einer bestimmten Länge (Seite 234 in [1012]). Der restliche Schlaf

¹¹Abendtypen besitzen in der Regel eine größere Amplitude der Körpertemperatur. Sie sind deshalb für Schichtarbeit toleranter, weil sie sich schlechter oder garnicht an die sich ändernden Bedingungen anpassen ([1216], [754]). Ein Morgentyp dagegen besitzt in der Regel einen circadianen Rhythmus mit einer niedrigen Amplitude. In dieser Situation versucht der Körper, sich an die geänderten Bedingungen anzupassen ([1115]).

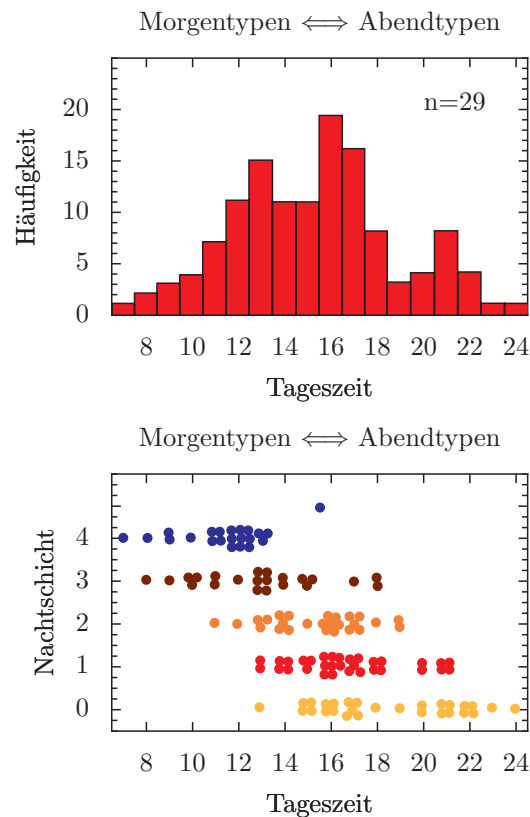


Abbildung 2.19: Morgentypen vertragen Schichtarbeit schlechter als Abendtypen: Bei 129 Pflegekräften einer Klinik wurde festgestellt, zu welchem chronobiologischen Phasentyp sie gehören (obere Kurve; x-Achse: Maß für Phasentyp, links Morgentyp, rechts Abendtyp). Dann wurden diese Personen befragt, wie sie Nachtschicht tolerieren (5 Fragen). Die Ergebnisse (unterer Teil der Abbildung) zeigen, dass Morgentypen Nachtschicht weniger gut tolerieren als Abendtypen (4: Nachtschicht vermeiden, 0: Nachtschicht bevorzugt; x-Achse: Maß für Phasentyp, links Morgentyp, rechts Abendtyp). Der Korrelationskoeffizient r beträgt -0.72 . Nach [635]

2 Rhythmen des Menschen

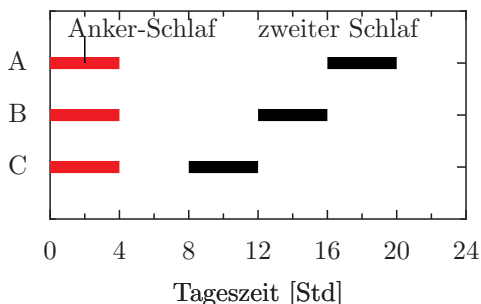


Abbildung 2.20: Anker-Schlaf für eine Person, die normalerweise von 24 Uhr bis 08 Uhr schläft. Arbeitszeit würde dem Anker-Schlaf folgen oder vorausgehen, und eine zusätzliche Schlafperiode könnte zu verschiedenen Zeiten eingefügt werden, wie durch die zweite dunkle Stufe angedeutet. Auf diese Weise werden Störungen des circadianen Rhythmus der Körpertemperatur stark reduziert. Nach [1012].

kann dann zu verschiedenen Zeiten genommen werden (Abbildung 2.20). Andere Wege, um Schichtarbeit zu optimieren, wurden von [4] und [1021] diskutiert, um nur zwei Arbeiten zu nennen. Zwar hat man Maschinen und Geräte optimiert, aber leider dem Menschen, der sie bedient, nicht genug Aufmerksamkeit geschenkt¹².

Risikogruppen sollten von Schichtarbeit ausgeschlossen werden. Dazu gehören Personen mit Diabetes, Atem- und Kreislaufbeschwerden, Nierenproblemen, Epileptiker, Schizophrene, Depressive.

In einem Übersichtsartikel hat ([1021])

¹²Kein verantwortlicher Manager würde eine Maschine unter Bedingungen laufen lassen, für die sie nicht spezifiziert wurde, da sie dadurch schnell abgenutzt würde, häufiger ausfallen würde und vorzeitig ersetzt werden müsste. Trotzdem nehmen Manager und Arbeiter die physiologischen Kosten von Schichtarbeit als unvermeidlich hin, die die Eigenschaften des circadianen Systems der Menschen nicht berücksichtigen. ([1026])

verschiedene Strategien zusammengestellt, mit denen Schichtarbeitern (durch die Arbeitgeber) geholfen werden kann oder mit denen sie sich selbst helfen können, die Probleme der Schichtarbeit zu vermeiden oder wenigstens zu verringern. Siehe dazu auch [262]. Einige Arzneimittel, die aufmunternd wirken, können gegen Müdigkeit bei Schichtarbeit eingesetzt werden ([5]).

[365] hat vorgeschlagen, Schichtarbeit und Nachtarbeit neu zu gestalten. Man müsste Schichtarbeit in einer Art anbieten, dass sie freiwillig gemacht wird. Statt Wechselschicht müsste Dauerschicht eingeführt werden. Die Schichtarbeiter müssten chronohygienisch beraten werden und auf Gefahren hingewiesen werden. Es sollte einheitliche Schichtwechseltermine geben, die an den Schuljahrbeginn gekoppelt werden. Das würde innerfamiliäre Absprachen erleichtern. Wenn sich zu viel oder zu wenig Arbeiter für eine Schicht melden, müssten die Vorgaben entsprechend nachgeregelt werden. Der Wochenlohn sollte gleich, aber die Arbeitszeit länger oder kürzer sein. Der circadiane Rhythmus müsste in besonderen Einrichtungen außerhalb des Betriebes an eine neue Schicht angepasst werden (zum Beispiel mit besonderer Beleuchtung). Das soziale Umfeld müsste so attraktiv gestaltet werden, dass der Schichtarbeiter auch am Wochenende sein Tagesschema beibehält. Bei Spät- und Nachtschicht müsste helles Licht am Tage vermieden werden.

2.11 Jetlag

Jedem Flugreisenden ist der Jetlag bekannt. Er tritt auf, wenn man nach Westen oder nach Osten mehrere Zeitzonen überfliegt und man sich an den verschobenen

Tag-Nacht-Wechsel anpassen muss (Abbildung 2.21 und Tabelle 2.1¹³). Bei Nord-Süd-Flügen fehlt der Jetlag. Hier kommt nur der Stress durch den Flug zum Tragen.

Vom Jetlag sind Flugpersonal *und* Fluggäste betroffen. Für das Flugpersonal ist der Jetlag nicht nur lästig. Ihre Leistungsfähigkeit wird dadurch gemindert und die Sicherheit der Fluggäste gefährdet. Immerhin werden etwa 65% aller Flugzeugunglücke durch Fehler der Piloten oder der Mannschaft verursacht ([1028], [1014]).¹⁴

¹³siehe auch <http://www.netcamera.de/wcn/frameset.htm?/info/timezone.htm|contents.htm>

¹⁴Fehler bei manueller Kontrolle sind übrigens selten. Meistens sind es Mangel an Wissen, Kommunikationsfehler, falsche Entscheidungen, oder vorhandene Möglichkeiten wurden nicht benutzt. Der heutige Trend zur Auto-kontrolle senkt die Motivation der Piloten, ein weiterer Schwachpunkt.

2 Rhythmen des Menschen

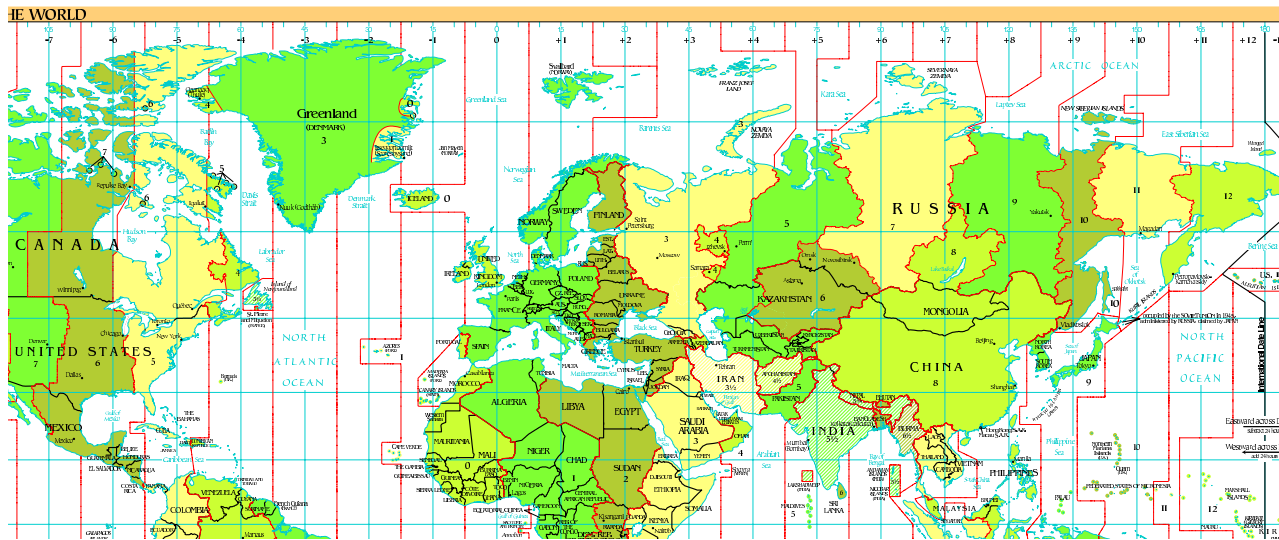


Abbildung 2.21: Zeitzonen-Einteilung der Erde. Die Abbildung zeigt die vierundzwanzig Zeitzonen der Erde (Greenwich, London = 0) und die Länder, die zu diesen Zonen gehören. Wenn es also in Deutschland (+1) 1 Uhr nachts ist, ist es in Neuseeland 11 Uhr mittags (+1 bis +12 ist 11 Stunden Unterschied). Wenn es in Deutschland (+1) 8 Uhr morgens ist, ist es in New York (-5) 2 Uhr nachts (+1 bis -5 ist -6 Stunden Unterschied). Zur Umrechnung siehe Tabelle 2.1. Aus The world fact book CIA unter https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/reference_maps/time_zones.html

Tabelle 2.1: Zeitzonen-Tabelle. Oberste Zeile bezieht sich auf die Zeiten in Abbildung 2.21. 0 (=24Uhr) ist Greenwich Zeit, 9 Tokio, 19 Ost-Amerika. Ist die Zeit an irgendeinem Ort der Erde bekannt, kann die entsprechende Zeit für andere Zeitzonen gefunden werden, indem in den linken oder rechten Reihen nachgesehen wird (Beispiel: Wenn es in Frankfurt 8 Uhr morgens ist, was ist die Uhrzeit in New York? Frankfurt hat Mitteleuropäische Zeit, deshalb in der Spalte mit 1 am Kopf zur 8 gehen, dann in dieser Reihe so weit nach rechts, bis die Spalte mit der Kopfzahl 19 erreicht ist (=Ost-Amerika). Man findet, dass es in New York 2 Uhr morgens ist

22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1
3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2
4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5
7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

2 Rhythmen des Menschen

Jetlag kommt durch Stress und durch Zeitzonen-Effekte auf das circadiane System zustande. Dabei wird die Amplitude und Phasenlage des circadianen Systems verändert oder es wird vorübergehend intern desynchronisiert. Die Ursachen und Symptome sind denen der Schichtarbeit zu vergleichen.

Welche Konsequenzen es haben kann, dass bei Zeitzonenflügen die Leistungsfähigkeit herabgesetzt ist, wird durch die Verhandlungen von Dulles 1950 in Ägypten belegt. Der amerikanische Außenminister hatte nachts 6 Zeitzonen nach Osten überflogen und war extrem schlecht mit seiner inneren Uhr an die ägyptische Zeit angepaßt. Bekanntlich wurde das Assuan-Staudamm-Projekt dann von der Sowjetunion übernommen. Diplomaten, Geschäftsleute und Sportler sind also von solchen Zeitzonenflügen besonders stark betroffen.

Für den Passagier, der sich einige Zeit im Land aufhält, zu dem er fliegt, ist die Anpassung einfacher als bei Schichtarbeit, da soziale Zeitgeber im Zielland helfen, sich rasch anzupassen (zuerst von [1372] beschrieben). Bei längerem Aufenthalt, wie es bei vielen Fluggästen der Fall ist, sollte man versuchen, sich schon vor dem Flug anzupassen, indem man jeden Tag etwa 1-2 Stunden die Phase des circadianen Rhythmus verschiebt. Die Anpassung erfolgt unterschiedlich schnell, je nachdem, wie man sich verhält. Starke Zeitgeber sind der Licht-Dunkel-Wechsel ([285]), die Zeitpunkte und Art der Mahl-

zeiten¹⁵, Getränke, Medikamente¹⁶ (siehe Abschnitt 20.8), Aktivitäten wie Jogging ([1044]), persönliche Faktoren wie Lebensführung, Motivation¹⁷, emotionales Verhalten, Berufserfahrung, Routine, geografische und ökologische Faktoren (Klima, Höhe), operationelle Faktoren wie Beginn und Dauer des Dienstes.

Im Gegensatz zu den meisten Passagieren, die sich an die neue Zeitzone anpassen müssen, ist die Situation für das Flugpersonal und für Passagiere, die sich nur kurz im Land des Flugzieles aufhalten, ganz anders. Deshalb muss bei ihnen eine andere Strategie angewandt werden. Sie sollten sich nicht nach dem Zeitzonenflug an die neue Zeitzone anpassen.¹⁸

Es gibt Empfehlungen für Ruhezeiten für das Flugpersonal. Die ICAO (International Civil Aviation Organization) hat eine Formel für Ruhezeiten auf langen Flugstrecken entwickelt, nach der die Ruhezeiten pro 2.4 Stunden (=1/10 Tag) berechnet werden können (Tabelle 2.2). Allerdings sind individuelle Anpassungen nötig. Leider mangelt es noch sehr an detaillierten Informationen. Wichtig wäre, Körperrhythmen während des Fluges zu

¹⁵Phasenverschiebungen durch Kombination multipler Zeitgeber. Hoher Proteingehalt der Nahrung fördert Catecholaminsynthese (Wachzeit), hoher Kohlehydratgehalt Serotoninsynthese (Schlafzeit). Methylxanthin enthaltende Getränke wie Kaffee, Tee, Kakao sind ebenfalls chronobiologisch aktive Substanzen ([366]).

¹⁶Jetlag-Pillen: Melatonin ([22]), Benzodiazepin (ein Schlafmittel, das GABA im SCN hemmt, Triazolam ([1491])).

¹⁷Zu viel Aufmerksamkeit wird auf den Piloten gerichtet. Stattdessen sollte die Mannschaft mehr berücksichtigt werden. Gruppendynamik, Führungsstil, Persönlichkeitsstruktur der Mannschaft, Kommunikationsart sind wichtig.

¹⁸Die Aeroflot benutzte bei ihren Piloten Schlaf in vollständiger Isolation und vermied möglichst Nachtflüge.

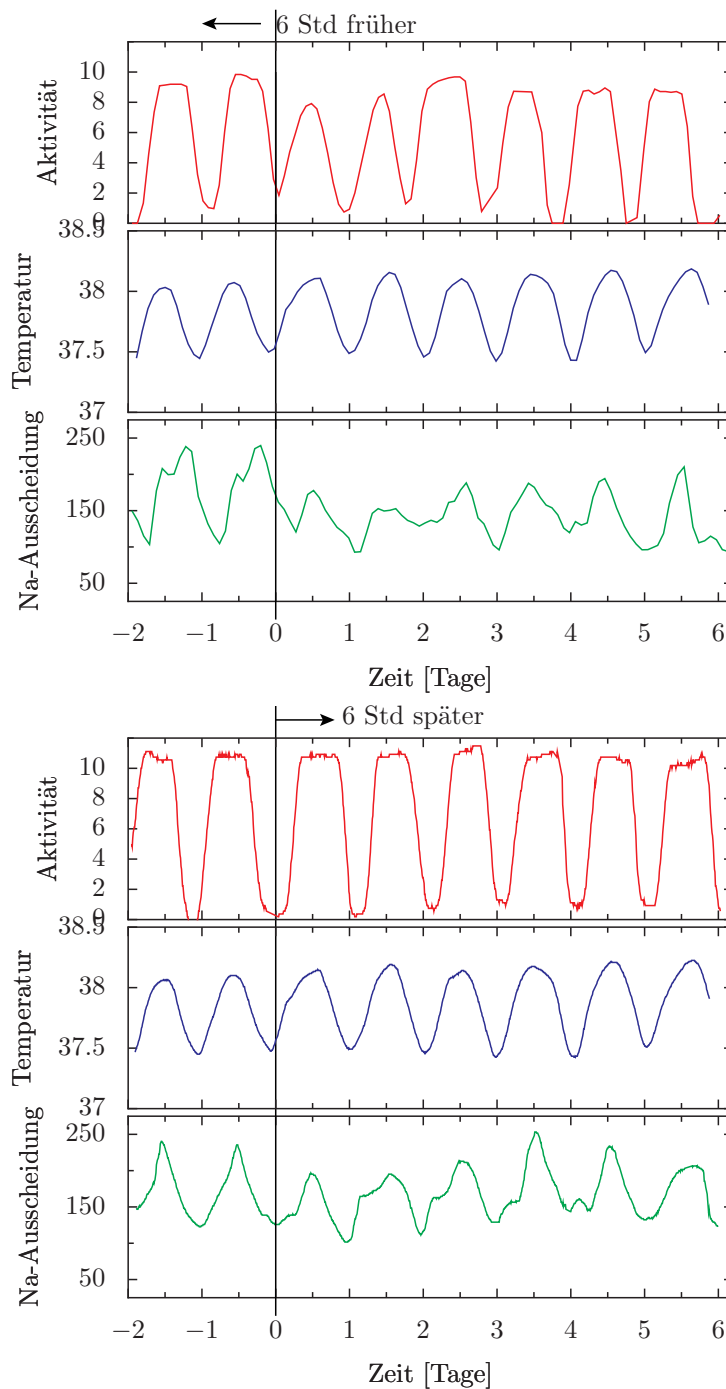


Abbildung 2.22: Verschiebung von Körperfunktions-Rhythmen nach Flügen nach Osten (obere Kurven: Verfrühung für Aktivität (rot), Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$, blau), und Kaliumausscheidung im Urin (mg/h, grün). Anpassungen von Körperfunktionen nach Flügen nach Westen (untere Kurven, Verspätung). Flugzeit: schwarze senkrechte Linie. Nach [1555]

2 Rhythmen des Menschen

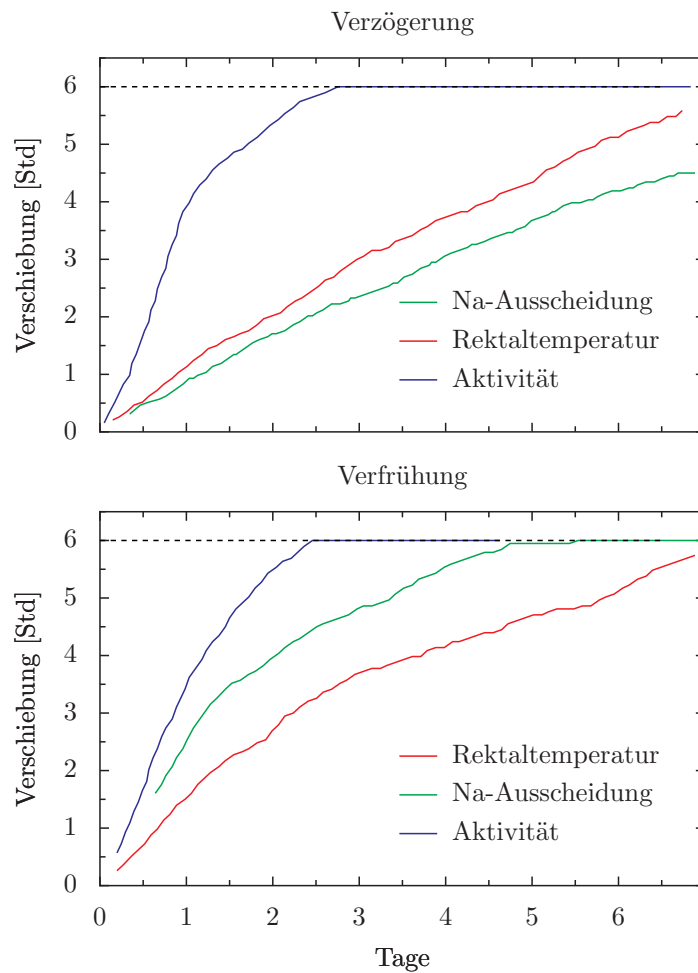


Abbildung 2.23: Anpassung von Körperfunktionen nach Flügen: Die Kurven zeigen, wie lange es dauert, bis sich verschiedene Körperfunktionen (Aktivität (rot), Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$, blau), und Natriumausscheidung im Urin (mg/h, grün) an die neuen Zeitzone nach West- (obere Kurven, Verzögerung) und Ostflügen (untere Kurven, Verfrühung) angepasst haben. Nach [1555]

Tabelle 2.2: Empfehlungen des ICAO (International Civil Aviation Organization) für Ruhezeiten des Flugpersonal. Formel für Ruhezeiten auf langen Flugstrecken, nach der die Ruhezeiten pro 2.4 Stunden (=1/10 Tag) berechnet werden können: $R = Rh/2 + (ZZ - 4) + K_{ab} + K_{an}$, wobei R die Ruhezeit pro 1/10 Tag, Rh die Reisetunden, ZZ die Anzahl der überflogenen Zeitzonen, K_{ab} ein Koeffizient für die Abflugzeit und K_{an} ein Koeffizient für die Ankunftszeit ist. Diese Koeffizienten lassen sich aus der folgenden Tabelle ablesen:

Ortszeit	8-12	-18	-22	-1	-8
K_{ab}	0	1	3	4	3
K_{an}	4	2	0	1	3

registrieren, Schlafnotizen zu machen und die Müdigkeit anzugeben. Daraus könnten Schlüsse gezogen werden, wie Jetlag vermieden oder verkürzt werden kann. Es gibt bisher nur wenige physiologische und biochemische Daten. Solche Untersuchungen können auch am Boden gemacht werden (zum Beispiel [1555], [1011]). Auch Simulationen mit Modellen sind hilfreich ([473], [783], [715], [536]). So sind beispielsweise Anpassungen an neue Zeitzonen unterschiedlich, je nachdem, ob man nach Osten oder nach Westen reist (Abbildung 2.22 und 2.23).¹⁹ In einer Publika-

tion wurde berichtet, dass bei Krankheiten von Reisenden Depressionen gehäuft auftreten, wenn sie nach Westen fliegen. Grundlage dieser Befunde waren ärztliche Behandlungen am Flughafen von Heathrow bei London ([694]).

Hier noch einige Vorschläge zu sichereren Flügen: Das Flugpersonal sollte Schlafmittel und Alkohol vermeiden. Es ist bekannt, dass 40% der Stewardessen Schlafmittel nehmen. Sie wirken sich negativ auf den Schlafablauf aus. Es kommt zum Katersymptom ('Hangover'). Abends getrunkenen Alkohol erregt, es kommt dann zur Hypnose, Abbau des Alkohols, neue Erregung. Der Schlaf ist unruhig und oberflächlich. Die Schlafverteilung ist gestört, der REM Schlaf stark reduziert, das Allgemeinbefinden verschlechtert sich. Die Effekte können sich in Verbindung mit anderen Medikamenten potenzieren. Autogenes Training hilft, auch für Kurzzeit-Regeneration. Wichtig ist die Motivation, der Wachheitsgrad, die Selbstdisziplin, die Lebens- und Schlafhygiene. Eine gute Selbstbeobachtung ist nötig. Auch kurze Schlafzeiten (6 Stunden) genügen zur Regeneration. Der Schlaf sollte bei kurzen Flügen in Isolation erfolgen, sodaß die Zeitgeber am Zielort keine Effekte haben. Auf diese Weise bleibt man in seiner Körperzeit.

¹⁹[1555] simulierte Transkontinentalflüge in einem Bunker. Die Versuchspersonen wußten davon nichts und es wurde ihnen auch nicht bewußt. Bei diesen Versuchen dauerte die Anpassung bei Flügen nach Westen länger als bei Flügen nach Osten. Bei Flügen nach Osten waren die Amplituden um 53% reduziert, während das α/ρ -Verhältnis unbeeinflusst blieb. In einem Fall gab es auch eine 18 stündige Verzögerung statt einer 6 stündigen Verfrühung. Das Zeitverhalten der Verschiebungen ist je nach dem beobachteten Zeiger unterschiedlich: Der Aktivitätsrhythmus braucht nur 2 bis 3 Tage, während die Körpertemperatur 6 und mehr Tage benötigt. Die An-

passungsgeschwindigkeit ist auch von der Oszillatorstärke abhängig. Die Leistungsfähigkeit ist nach Vorverschiebungen des Rhythmus niedriger, nach Verzögerungen nicht. Das stimmt mit experimentellen Flugergebnissen überein. Nicht damit stimmt überein, dass im Bunkerversuch die advance transients kürzer sind als die delay transient. Es stimmt aber mit Wever's Modell und seinen Tierversuchen überein. Es hängt nicht von der Reihenfolge der Flüge ab und auch nicht von der Tageszeit ([784]). Vielleicht ist dabei die Zeitgeberstärke von Bedeutung oder der Stress des Fluges.

2.12 Medizinische Aspekte.

In den vorausgegangenen Abschnitten hatten wir bereits im Zusammenhang mit Schichtarbeit und Jetlag einige medizinische Aspekte kennengelernt, bei denen circadiane Rhythmen gestört waren und die Gesundheit beeinflusst wurde. Auch Schlafstörungen gehören dazu. Wir werden in diesem Abschnitt auf weitere Zusammenhänge eingehen (siehe dazu [262], [438]).

Da die Empfindlichkeit des Körpers auch auf viele Arzneimittel tagesperiodisch schwankt, ist es nicht gleichgültig, wann man Medikamente zu sich nimmt. Das ist bei Medikamenten besonders wichtig, die auch eine toxische Wirkung haben, wie zum Beispiel in der Krebstherapie. Da müssen Zeiten gefunden werden, in denen das Medikament wenig toxisch, aber möglichst stark gegen den Krebs wirkt. Anästhetika, Analeptika, Corticosteroide, anabolische Steroide, Histamine und Alkohol sind weitere Beispiele für Substanzen, deren Wirkung tagesperiodisch schwankt. Die Chronopharmakologie ist inzwischen ein selbständiges Arbeitsgebiet geworden und ihre Ergebnisse müssen von Medizinern bei Verschreibungen von Medikamenten und Behandlungen beachtet werden ([880, 635]). Auch bei Operationen spielen tagesperiodische Änderungen der Empfindlichkeit eine Rolle. Schmerz wird zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich stark empfunden ([722]). Am stärksten sind Schmerzen gegen 18 Uhr, nachts und morgens sind sie schwächer. Da das Schmerzempfinden zentral geregelt ist, sollten schmerzhaft eingriffe zum Beispiel bei Zahnbehandlungen morgens gemacht werden. Allerdings ist dann die Leistungsfähigkeit der Zahnärzte nicht optimal (sondern erst

nachmittags).

Endogen Depressive²⁰ haben gegenüber gesunden Menschen niedrigere Konzentrationen der Monoamine Serotonin und Noradrenalin im Gehirn. Die Dichte der Noradrenalin-Rezeptoren im Cortex ist kompensatorisch erhöht. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse ist dereguliert, weil durch erhöhten Stress (genetische Disposition, Probleme in der Kindheit) mehr CRF ausgeschüttet wird. Als Folge davon wird mehr Cortison ('Kampf-Flucht-Hormon') gebildet ([1067]) (Abbildung 2.13). Es gibt eine Reihe von Hinweisen, dass das circadiane System bei endogenen Depressionen beteiligt sein könnte (siehe Unterabschnitt 2.12.3, [549]). Es wurde vermutet, dass dabei ein Teil des circadianen Systems einen zu schnellen Rhythmus zeigt. Dadurch kann er nicht wie die anderen Rhythmen auf den 24-Stunden Tag synchronisiert werden.

2.12.1 Chronopharmakologie

Otto Loewi entdeckt die chemische Übertragung von Nervenimpulsen in einem Traum 1920. Am nächsten Morgen hatte er die Details vergessen. In der nächsten Nacht hatte er den gleichen Traum. Um zu vermeiden, dass er wieder die Einzelheiten vergaß, führte er das Experiment gleich nachts um 3 Uhr in seinem Labor durch: Er stimulierte den Vagusnerven eines Spenderherzens und zeigte, dass dadurch auch in einem Empfängerherz der

²⁰5-12% der Männer und 10-20% der Frauen in den USA hatten mindestens einmal im Leben eine schwere depressive Episode, die Hälfte dieser Menschen mehr als einmal. 30800 Personen nehmen sich jedes Jahr in den USA das Leben. Die Kosten beliefen sich 1992 auf 43 Milliarden Dollar.

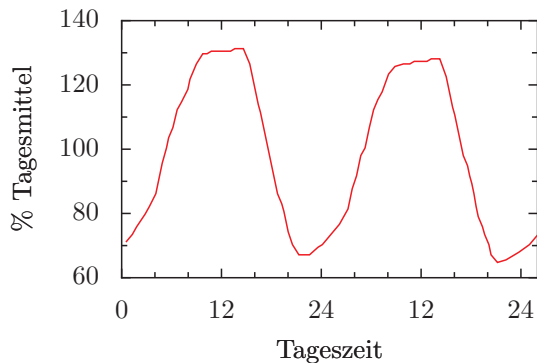


Abbildung 2.24: Die schmerzstillende Wirkung von Novalgin (Prozent des Tagesmittels) ist am Morgen und frühen Nachmittag größer als am Abend und in der Nacht. Nach [635]

Herzschlag verlangsamt wurde. Hätte er die Untersuchung zu einer anderen Zeit gemacht, wäre der Unterschied viel geringer oder gar insignifikant gewesen, da dieser Vorgang tagesperiodisch moduliert wird. Zusammen mit Henry Dale erhielt er für seine Entdeckung 1936 den Nobelpreis.

Der Körper reagiert auf von außen angebotene Substanzen je nach Tageszeit sehr unterschiedlich. Die schmerzstillende Wirkung von Novalgin zum Beispiel schwankt tagesperiodisch (Abbildung 2.24). Die Antihistamin-Wirkung hält 15-17 Stunden an, wenn das Medikament um 7 Uhr gegeben wird, aber nur 6-8 Stunden, wenn es um 19 Uhr gegeben wird ([1214]). Digitalis wirkt nachts doppelt so stark wie am Tage, Glucocorticoide sind am Tage wirksamer als nachts und haben weniger Nebeneffekte. Aspirin, Appetitzügler, Schlafmittel (Barbiturate), Amphetamine, Endotoxine, Gifte, aber auch Röntgenstrahlen wirken zu unterschiedlichen Tageszeiten gegeben verschieden. Die optimale Zeit für Medikamente gegen cardiovasculäre, endokri-

ne und andere Störungen hängt ebenfalls von der Tageszeit ab. Medikamente gegen niedrigen Blutdruck sollte man morgens nehmen, wenn der Druck am niedrigsten ist. Medikamente gegen hohen Blutdruck dagegen sollten abends genommen werden, wenn der Druck am höchsten ist.

Die Toxizität von Medikamenten kann stark schwanken. Neostigmin hat während der Dunkelperiode eine um 50% höhere Toxizität als am Tage. Ein Chemotherapeutikum gegen Krebs, Cytosin-Arabinosid, hat weniger toxische Nebenwirkungen, wenn es zu verschiedenen Tageszeiten in unterschiedlicher Menge gegeben wird statt der früher üblichen gleichen Dosierung alle 3 Stunden ([588]) Man kann und soll also den Zeitpunkt für Medikamente optimieren. Unerwünschte Nebeneffekte des Nebennierenrindenhormons und synthetische Corticosteroide können durch eine richtige zeitliche Gabe reduziert werden: In diesem Fall wäre das zur Zeit des Aufwachens. Dann ist die Nebennierenrinden-Sekretion maximal. Auch beim Testen von Pharmaka muss die Tageszeit berücksichtigt werden. Eine hohe Variabilität bei Untersuchungen der Wirkung von Pharmaka ist zum Teil durch solche tagesrhythmischen Unterschiede bedingt.

Andererseits beeinflussen Medikamente auch den Tagesrhythmus. Quiadon, ein Beruhigungsmittel, das aber die Aktivität und Leistung erhöht, ist dafür ein Beispiel ([1388]). Auch Melatonin wirkt auf den Tagesrhythmus (Abbildung 3.17 und [889]). Man kann sich mit Hilfe dieser Medikamente bei Reisen und Schichtarbeit rascher an Phasenverschiebungen anpassen. Denkbar ist auch eine Chronotherapie, bei der nur bestimmte Rhythmen manipuliert werden, während andere unbeeinflusst bleiben. Wenn interne Desyn-

chronisation Ursache bestimmter Krankheiten wäre, könnte durch solche Pharmaka die normale Phasenbeziehung wiederhergestellt werden.

Weiterführende Literatur siehe [1213, 1215, 880].

2.12.2 Jahreszeitlich bedingte affektive Krankheiten und Lichttherapie

Neben endogenen Depressionen gibt es auch Depressionen, die als 'Seasonal Affective Disorders' (SAD) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um eine Krankheit, die weniger belastend und auffällig ist als endogene Depressionen. Ihre Verbreitung wird stark unterschätzt, weil die Betroffenen selten den Arzt aufsuchen. Beschrieben wurde sie 1982 von [1265]. Die Krankheit beginnt im späten Herbst und Winter (Oktober bis Dezember auf der nördlichen Halbkugel) und am Ende des Frühlings (März). Meistens handelt es sich um eine milde Depression, es gibt aber auch schwere Fälle. Diese Depression ist vom Breitengrad abhängig. Man findet sie häufig bei Personen, die in höheren Breitengraden in der nördlichen und südlichen Hemisphäre leben ([1461], siehe aber auch [946] und die dorigen Referenzen). Folgende Symptome sind vorhanden: Die Aktivität der Patienten ist reduziert, sie gehen früher schlafen und stehen später auf, ihr Schlaf ist also verlängert. Die Schlafstruktur ist verändert: Die Latenz ist länger, die REM Dichte erhöht, der Deltaschlaf verringert. Bei der täglichen Arbeit leiden sie unter Konzentrationsschwäche. Sie sind kontaktarm. Das neuroendokrine System ist aber im Gegensatz zu typischen Depressiven normal.

Im Winter zeigen sie Lichtunger ([1542], [853]). SAD Patienten reagieren

empfindlicher auf Änderungen in der natürlichen Tageslänge ([534]). Im Winter sind sie besonders empfindlich auf Licht ([1463]). Es wurde vermutet, dass SAD durch Änderungen in der Photoperiode induziert wird und dass die Dauer der Melatoninsekretion die Wirkung der Photoperiode auf das Verhalten bestimmt (siehe [1538] und Abschnitt 13.6). Die Wirkungen scheinen in höheren Breiten ausgeprägter zu sein (Übersichtsartikel [852]). Bei 60% der Patienten hat eine Therapie mit hellem Licht im Winter Erfolg bei der Behandlung von SAD ([1465]). Die Wirkung geht über die Augen ([1543]). Es wird angenommen, dass die Lichttherapie bei SAD-Patienten über Melatonin wirkt. Das Melatoninmuster unterscheidet sich bei Patienten im Sommer und Winter, während es bei Gesunden gleich ist ([1539], siehe aber die Diskussion in [946]).

Verschiedene Lichttherapien wurden angewendet. Bei einer Methode werden die Patienten mit Licht von 25000 Lux 3 Stunden vor Sonnenaufgang und am Abend vor dem normalen Einschlafen behandelt. Die Depression bessert sich nach 2 bis 4 Tagen. Der gleiche Effekt wurde durch eine einstündige Belichtung mit 1000-2000 Lux zwei Stunden vor dem normalen Aufwachen erreicht. Licht am Abend ist ebenfalls wirksam. Es gibt aber auch Berichte von Experimenten, die für einen Placeboeffekt des Lichtes sprechen. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Effekt von schwachem (30, 400 Lux) und starkem Weisslicht (6000 Lux) und zwischen schwachem Rotlicht und starkem Weisslicht, welches SAD Patienten am Morgen verabreicht wurde ([1263], [699], [1460]). Es scheint auch keinen Unterschied zu geben zwischen Bestrahlungen am Morgen, mittags oder am Abend ([890], [984], [1467]); siehe jedoch [874]. Die Behandlungen sollten mindestens eine, möglichst aber drei Wochen dauern ([349]). Simulation von Dämmerung verbessert die Wirkung der Lichtbe-

handlung ([982]). Die Lichttherapie scheint am besten im unteren Bereich hoher Temperaturen zu wirken.

Eine andere Form von SAD ist bekannt, bei der die Patienten im Sommer depressiv werden ([1542]). Sie wurde längst nicht so gut untersucht wie die Winter-SAD. Sommerdepressionen kommen in *geringen* Breitengraden häufiger vor. Es wurde vorgeschlagen, dass hohe Temperatur und nicht die Photoperiode für diesen Typ von SAD zuständig ist ([853]). Da sich das jahreszeitliche Muster der Reproduktion des Menschen und SAD ähneln, könnten beide eine gemeinsame biologische Ursache haben.

Interessanterweise liegt die Haupt-Konzeptionszeit für Kinder von SAD-Patienten im Spätsommer (eine Studie an 219 Patienten in den Vereinigten Staaten), während sie sonst im Dezember ist. SAD wurde deshalb als ein Überbleibsel einer saisonalen Reproduktion angesehen ([1169]). In menschlichen Gemeinschaften war es vorteilhaft, sich in Zeiten knapper Nahrungsressourcen zurückzuziehen, keine Kinder zu bekommen und den Energieverbrauch einzuschränken. All das sind auch Symptome von SAD-Patienten. Eskimofrauen menstruieren auch heute noch nicht während des Winters.

Was ist das besondere von SAD? Handelt es sich dabei um eine Störung der Synchronisation des circadianen Systems?²¹ Oder ist das circadiane System geändert, beispielsweise desynchronisiert, mit veränderter Amplitude oder einer Phasenlage, die früher oder später liegt als bei der Norm ([178], [815], [1470])? Die Lichttherapie ([855], [1140]) oder natürliches Licht ([1578]) würde in diesem Falle den Rhythmus neu anstossen oder resynchronisieren.

²¹Weist zum Beispiel die Retina der SAD Patienten Besonderheiten auf? Oder sind soziale Zeitgeber zu schwach, um bei diesen Patienten den Rhythmus zu synchronisieren?

Ferner scheint bei SAD Patienten das serotonerge System des Gehirns gestört zu sein ([1343], [1077]). Mit Serotonin-Aufnahme-Hemmern kann SAD wirksam therapiert werden ([1472]). Allerdings wirken weder Licht noch Serotonin-Aufnahme-Hemmer bei besonders kranken Patienten ([1342]).

Die Melatoninkonzentration im Blut von SAD-Patienten ist im Winter anders als im Sommer. Möglicherweise reicht bei SAD -Patienten die Beleuchtung im Herbst und Winter nicht aus, um Melatonin zu unterdrücken.

SAD scheint vererbt zu werden (siehe Referenzen in [946])

Viele Fragen zur Beziehung zwischen Licht, SAD und der circadianen Uhr bleiben unbeantwortet (siehe [885], [866], [983], [946]). Mehrere Typen des SAD sind bekannt. Bei einigen ist die Reaktion auf Licht nur gering ([1464]). Für spezielle Literatur zu SAD siehe [1078], [1577], [1618] und zwei Artikel in [1481]. Zur praktischen Anwendung der Therapie siehe [852], [855], [1264] und [286]. Neuere Übersichtsartikel sind von [946] und [1141]. Lichtwirkungen wurden von [851] diskutiert. Siehe auch die WEB-Seite der Kanadischen Konsensus-Leitlinien zur Behandlung von SAD ([854]).

2.12.3 Endogene Depressionen und Lithium-Salze

Im Vergleich zu SAD sind endogene Depressionen sehr viel schwerer. Die Patienten fühlen sich traurig, ohne Hoffnung, sind pessimistisch, fühlen sich schuldig, sind oft auf sich selbst bezogen und vermeiden sozialen Kontakt. Energie, Aktivität und Libido sind verringert, Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnis beeinflusst, der Schlaf gestört (siehe Seite 463).

2 Rhythmen des Menschen

Nach einer Hypothese werden sie durch Störungen der Kopplung der beiden Oszillatoren des circadianen Systems bedingt: Sie sind außer Phase. Ursache für die gestörte Phasenbeziehung soll nach [828] ein zu schneller Oszillator (Periodenlänge nur 21.8 Stunden) sein. Dadurch wird das Schlafmuster gestört, das Körpertemperatur-Maximum liegt früher. Die Depression tritt ein, wenn das Maximum der Körpertemperatur nach Mitternacht liegt. Manien treten auf, wenn das Maximum nachmittags oder abends liegt. Die Schlafdauer hängt davon ab, in welcher Phase der Schlaf beginnt. Sie ist kurz, wenn der Schlaf im Minimum der Körpertemperatur beginnt. Sie ist lang, wenn er im Maximum beginnt. Bei normalen Menschen sind Depressionen und Schlafmuster-Anomalien induzierbar, wenn sie ab 10 Uhr schlafen müssen.

Endogene Depressionen lassen sich behandeln, wenn der Schlaf um mehrere Stunden verfrüht beginnt. Körpertemperatur-Rhythmus und Schlaf-Wach-Rhythmus sind dann wieder miteinander synchronisiert. Auch die Krankenberichte vom Flughafen Heathrow ([694]) sprechen dafür.

Endogene Depressionen werden auch erfolgreich mit Li^+ -Salzen behandelt. Diese Salze verlangsamen bei verschiedenen Organismen die circadiane Uhr. Es wurde vermutet, dass sie bei der Therapie von endogenen Depressionen des Menschen ebenfalls auf das circadiane System wirken. Deshalb untersuchten wir in einem Experiment in Spitzbergen (dort herrschen im Sommer Dauerlicht-Bedingungen), ob Li^+ -Salze den circadianen Rhythmus des Menschen verlangsamt (siehe das Spezialthema unter Abschnitt 20.11 und [549]). Das bestätigte sich ([719, 713]). Es wurde spekuliert, dass Li^+ -Salze die Kopplung

von Oszillatoren im circadianen System beeinflussen ([389]). Später wurde auch bei Affen nachgewiesen, dass Li^+ -Salze den circadianen Rhythmus verlangsamen ([1550]).

Manisch-depressive Patienten, besonders Frauen, sind auf Licht überempfindlich. Auch Depressionen sind unter Frauen häufiger. Vielleicht brauchen Frauen mehr Licht zur Synchronisation des Rhythmus ([759]).

Es wurde in einer ethologischen Hypothese vorgeschlagen, die Geisteskrankheit Schizophrenie als Nocturnalismus aufzufassen ([419]). Darüber mehr in einem Spezialthema (Unterabschnitt 20.10).

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

Nager besitzen eine Reihe von Vorteilen, um an ihnen circadiane Rhythmen zu untersuchen. Es wird erklärt, wie Zeitgeber wie zum Beispiel der Licht-Dunkel-Wechsel diese Rhythmen synchronisieren, wie dieses Licht perzipiert wird und Signale an circadiane Zentren weitergeleitet werden. Mutanten helfen, Licht auf die Mechanismen zu werfen, die den circadianen Rhythmen zugrunde liegen. Die Bedeutung des SCN und des Pinealorgans mit seinem Hormon Melatonin für die Kontrolle circadianer Rhythmen wird aufgezeigt. Als Beispiel circadianer Rhythmen dienen die lokomotorische Aktivität, der Schlaf-Wach-Zyklus, das 'disk shedding' in der Retina der Augen und andere Vorgänge. Ereignisse, die von der circadianen Uhr kontrolliert werden, können auf die Uhr zurückwirken. Der Rhythmus kann ferner durch andere Ereignisse maskiert werden. Ausserdem lässt er sich auf verschiedene Weise beeinflussen. Die indische Feldmaus Mus booduga wird als ein interessantes Versuchstier vorgestellt. Viele Fragen zur circadianen Kontrolle bei Mäusen sind noch offen.

3.1 Einführung

Nager stehen wie auch andere Säuger unter der Kontrolle circadianer Uhren. Es gibt mehrere Gründe, warum sie sich recht gut eignen, um circadiane Rhythmen zu untersuchen. Als kleine Tiere sind sie leicht in größerer Zahl im Labor oder in Klimakammern zu halten. Sie vermeh-

ren sich rasch. Ihre Physiologie und ihr Verhalten sind eingehend untersucht. Man kann an ihnen genetische Untersuchungen durchführen und es gibt zahlreiche Mutanten, besonders bei Mäusen.

Ihre lokomotorische Aktivität und ihre Körpertemperatur schwanken tagesperiodisch. Mit Laufrädern oder Wackelkäfigen lässt sich die Aktivität über lange Zeiträume hinweg zuverlässig mit Laufrädern (Abbildung 3.1, [70]) oder Wackelkäfigen messen. Die Daten werden als Aktogramme dargestellt (siehe Abbildung 3.19). Die Körpertemperatur kann telemetrisch durch peritoneal implantierte Sonden registriert werden. Der Schlaf kann durch EEG-Messungen verfolgt und charakterisiert werden. Es sind also mehrere Zeiger der circadianen Uhr verfügbar. Sie können benutzt werden, um die Lage und Funktion dieser Uhren zu finden.

Diese Rhythmen werden durch den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert. Unter konstanten Bedingungen läuft der Rhythmus frei. Lichtpulse verschieben ihn. Stämme und Mutanten zeigen unterschiedliche Periodenlängen dieses Freilaufs. Verschiedene Behandlungen und Substanzen können die Periode ebenfalls beeinflussen.

An Nagern wurden auch die Zentren untersucht, die für circadiane Rhythmen verantwortlich sind.

Mäuse, Hamster und Ratten werden für Untersuchungen der circadianen Rhyth-

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

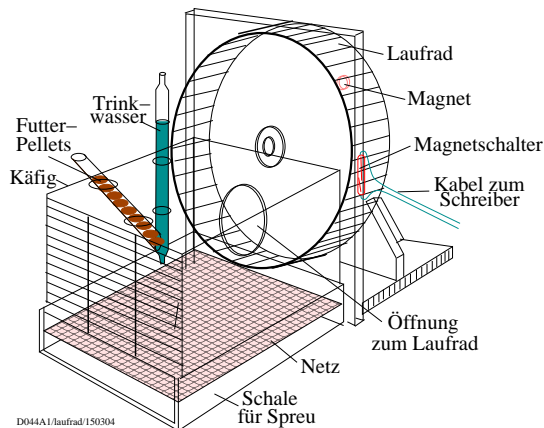


Abbildung 3.1: Hamsterkäfig mit Laufrad zum Messen der lokomotorischen Aktivität. Trinkwasser-Versorgung über ein Glasrohr mit Nippel, Futterversorgung über ein Glasrohr mit Pellets. Drahtkäfig mit Netz über Schale mit Spreu. An der Achse ist ein Magnet exzentrisch befestigt, der beim Drehen des Laufrades einen Magnetschalter schließt. Jeder Schaltvorgang wird registriert und in bestimmten Zeitabschnitten (zum Beispiel alle 10 Minuten) die Häufigkeit über einen Rechner gespeichert. Die Daten werden dann als Histogramm in einem sogenannten Aktogramm ausgedruckt (Beispiel in Abbildung 3.19). Nach [387]

men bevorzugt. Alle drei sind nachtaktiv. Wir werden uns im folgenden exemplarisch vor allem mit Rhythmen bei Mäusen beschäftigen. Zunächst soll der Weg verfolgt werden, auf dem der Licht-Dunkel-Wechsel und andere Zeitgeber der Umwelt den circadianen Oszillator synchronisieren. Dann wird die Lokalisation und Physiologie der circadianen Uhr im suprachiasmatischen Kern des vorderen Hypothalamus des Gehirns besprochen. Seit einiger Zeit sind Mutanten bekannt, deren circadiane Uhr geändert ist. Sie lassen sich verwenden, um den Mechanismus verstehen zu lernen. Wie vom SCN verschiedene Vorgänge gesteuert werden, wird als nächstes gezeigt. Beispiele dafür werden vorgestellt.

3.2 Synchronisation des Oszillators durch Zeitgeber

Die circadiane Uhr der Säuger wird vor allem durch den Licht-Dunkel-Wechsel der Umwelt synchronisiert. Das Licht wird über die Retina der Augen wahrgenommen. Während bei anderen Wirbeltieren neben den Augen extraretinale Photorezeptoren zum Synchronisieren und Phasenverschieben der zentralen circadianen Uhr verwendet werden, sind bei den Säugern die Augen die einzigen Lichtsinnesorgane, durch die die Uhr auf den Licht-Dunkel-Wechsel des Tages synchronisiert werden. Dabei sind sowohl die Stäbchen als auch die Zäpfchen beteiligt, aber wohl noch eine weitere Komponente: Eine Population retinaler Ganglienzellen, bipolare Zellen, die Landolts Keulen genannt werden, sich in der äußeren Nuklearschicht befinden und zwischen dem pigmentierten Epithel und den inneren und äußeren Segmenten der Photorezeptoren enden

3.2 Synchronisation des Oszillators durch Zeitgeber

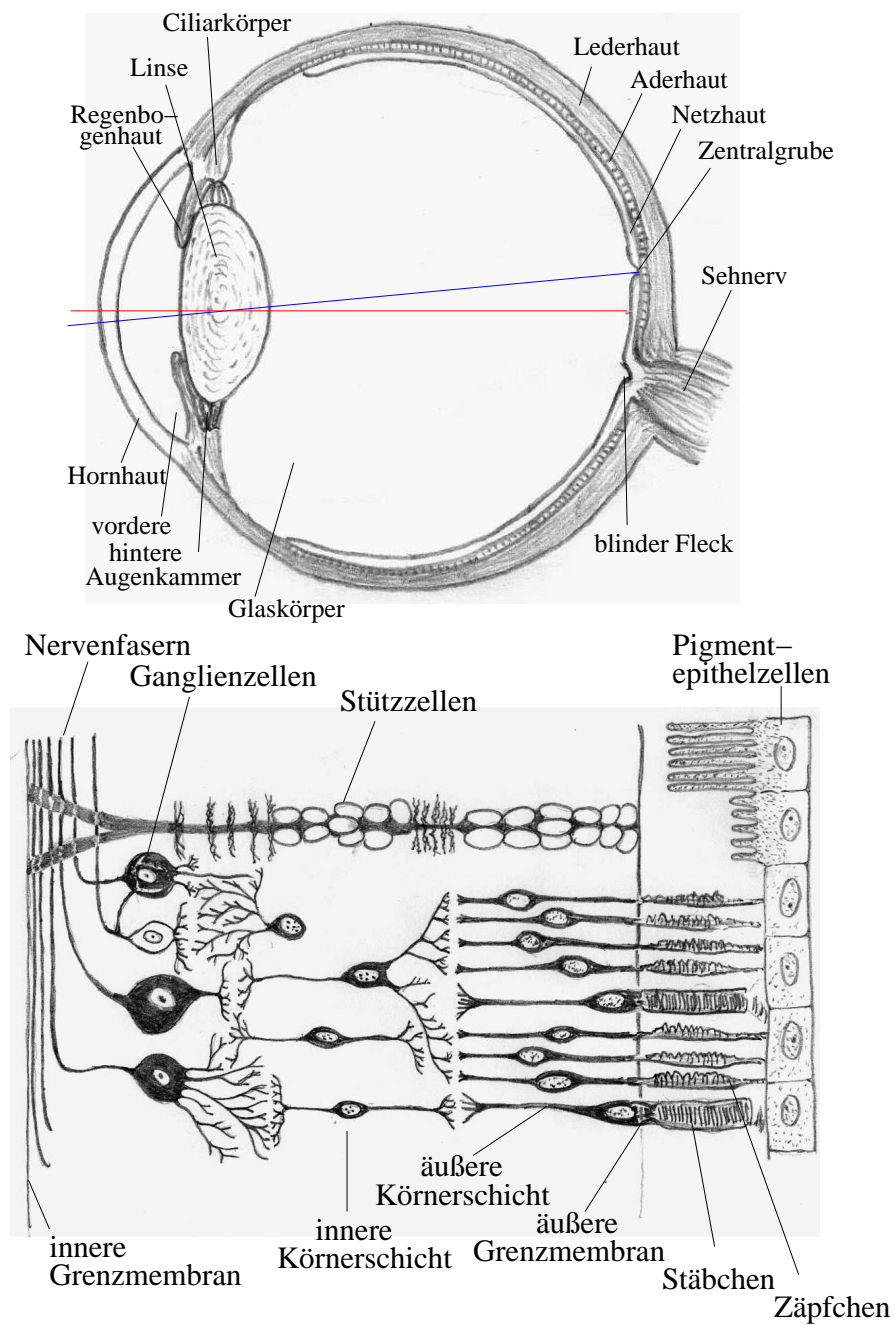


Abbildung 3.2: Oben: Longitudinalschnitt durch ein Säugerauge mit Cornea, Linse, Glaskörper und Retina. Augenachse (rot) und Sehlinie (blau) sind eingezeichnet. Unten: Teil der Retina mit Ganglienzellen und ihren Nervenfasern, Stützzellen, innere und äußere Körnerschicht und Pigmentepithelzellen, Zapfchen (dick und kurz), Stäbchen (dünn und lang). Nach [1033]

([913], [1498]). Sie scheinen dafür zuständig zu sein, die Lichtverhältnisse der Umwelt und ihre Zeitstruktur wahrzunehmen (Abbildung 3.2).

Sie sind über die gesamte Retina verteilt und projizieren zum SCN, aber nicht zu den Sehzentren des Gehirns (Referenzen in [1182]). Diese Photorezeptorzellen sind miteinander entweder als addierende oder als mittelnde Prozessoren verbunden ([449]). Die Empfindlichkeit der rd Mäuse mit degenerierter Retina auf Phasenverschiebungen unterscheidet sich nicht von der des Wildtyps (was im Widerspruch steht zu [351], siehe [450]).

Dafür spricht auch, dass blinde Erdmole (*Spalax ehrenbergi*) ihren circadianen Rhythmus auf den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisieren können, obwohl die Augenreste nicht mehr in der Lage sind, Bilder wahrzunehmen, weil die entsprechenden Zentren im Gehirn fehlen oder extrem stark reduziert sind ([507]). Das SCN ist jedoch gut entwickelt und enthält Projektionen der rudimentären Retina ([248]).

Diese Ganglienzellen könnten ein bislang bei Säugern unbekanntes retinales Photopigment wie zum Beispiel Melanopsin enthalten, welches bei Fischen und Amphibien entdeckt wurde ([1401], [1182]). Die Pigmente der Photorezeptoren, die das Licht absorbieren, mit dem das circadiane Verhalten der Säuger auf den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert wird, sind Opsine mit cis-Retinaldehyd als Chromophore¹.

¹Die trans-Isomerisierung des 11-cis Isomers vom Vitamin A-Aldehyd ist der erste Schritt der Lichtübertragung bei allen visuellen Systemen der Tiere

3.3 Weg des Lichtsignals von der Retina zur zentralen circadianen Uhr, dem SCN

Um die circadianen Uhren der Säuger zu synchronisieren, wird Licht von retinalen bipolaren Ganglienzellen aufgenommen. Sie projizieren über einen besonderen Weg, den retinohypothalamischen Trakt (RHT), zum SCN (Abbildung 3.3 und 3.16). Die beiden anderen Nervenstränge vom Auge zum Gehirn, der optische Nerv und das akzessorische optische System, beeinflussen die Synchronisation nicht.² Der retinohypothalamische Trakt wurde durch autoradiografische Methoden entdeckt ([1025]).

Neuronale Signale (Glutamat als Neurotransmitter) gelangen zum SCN und synchronisieren die Schrittmacher (siehe Abbildung 3.14).

Das intergenikuläre Blatt (IGL) erhält retinale Eingänge vom retinohypothalamischen Trakt und sendet afferente Informationen über den genikulohypothalamischen Trakt (GHT) zum SCN. IGL-Läsionen bei Mäusen verlängern die Periode des Laufrad-Rhythmus im Dauerdunkel, während sie im Dauerlicht unverändert bleibt. Das IGL hat also einen endogenen Einfluß auf das circadiane System des SCN ([1154]).

Bei der Synchronisation des circadianen Rhythmus im SCN durch Lichtsignale spielen Transkriptionsfaktoren eine Rolle (siehe Abbildung 3.4). Die genaue Rolle von c-Fos ist aber noch nicht völlig bekannt ([1346]).

Bei der circadianen Steuerung ist auch NO

²Das circadiane System wird ausserdem durch andere Teile des Gehirns kontrolliert. Werden zum Beispiel die olfaktorischen Lappen entfernt, verlängert sich die Periode des Aktivitätsrhythmus um 43 Minuten. Die Aktivität beginnt 108 Minuten später ([1172]).

3.4 Beeinflussung des circadianen Systems, Alterseffekte

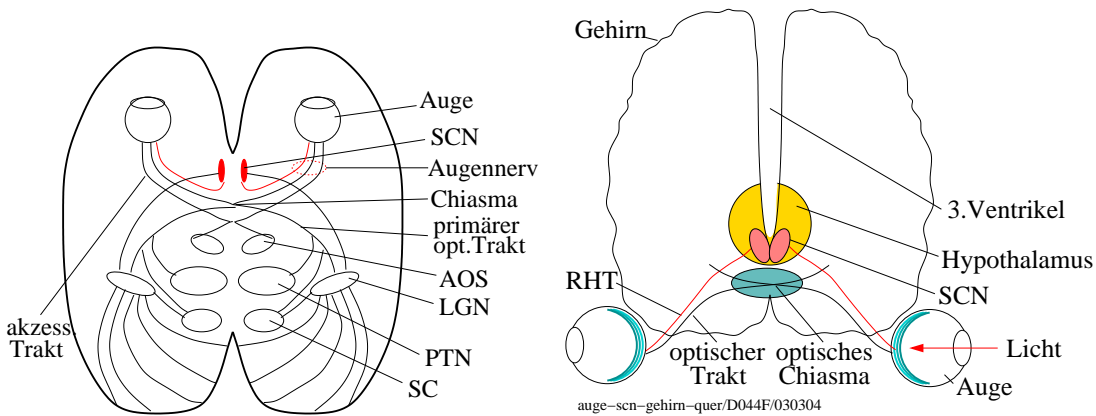


Abbildung 3.3: Visuelle Wege von den Augen zum Gehirn beim Hamster. Links: Gehirn von oben. Rechts: Querschnitt durchs Gehirn in der Gegend des Hypothalamus und SCN. Licht wird über die Retina der Augen wahrgenommen und über den primären optischen Trakt, das akzessorische optische System (nicht gezeigt) und den retinohypothalamischen Trakt (RHT) zum visuellen Cortex im Gehirn weitergeleitet. Der RHT endet im suprachiasmatischen Kern (SCN). Dieser enthält zahlreiche 'Schrittmacher'-Zellen für die circadiane Rhythmik. Nach [1028]

beteiligt ([1526]): Im SCN der Maus reagieren Zellen immunoreaktiv auf NO. NO scheint eine Rolle zu spielen, wenn Licht-induzierte Signale im SCN übertragen werden. Auch Serotonin ist bei der Wirkung des Lichtes auf den circadianen Oszillator im SCN beteiligt ([141], [1180], [360]).

Nicht nur Licht, sondern auch Aktivität der Tiere synchronisiert ihren circadianen Rhythmus. Wird den Tieren für zwei Stunden pro Tag ein Laufrad angeboten, hat unter sonst konstanten Bedingungen der Rhythmus der Tiere eine Periodenlänge von genau 24 Stunden. Er ist also synchronisiert. Die lokomotorische Aktivität erhöht den Serotoningehalt im SCN. Serotonin-Agonisten verschieben die Phase der circadianen Uhr in gleicher Weise wie lokomotorische Aktivität. Möglicherweise sind also serotonerge Afferenzen Teil des Aktivitäts-abhängigen Synchronisationsmechanismus ([358], [359], [356]).

Auch wenn die Nahrung auf eine be-

stimmte Zeit des Tages beschränkt wird oder die Tiere mit elektrischen Reizen gestreßt werden, gibt es Synchronisation des circadianen Rhythmus ([1013]).

3.4 Beeinflussung des circadianen Systems, Alterseffekte

Das circadiane System der Maus lässt sich beeinflussen. Östrogen verkürzt die Periodenlänge im Dauerlicht. Wenn der Wachstumshormon-Spiegel dauernd hoch ist (bei einer transgenen Maus), wird ebenfalls die Periode im Dauerlicht kürzer ([426]). Serotonin scheint ebenfalls die Periodenlänge der circadianen Uhr zu beeinflussen ([1171]).

Außerdem ändert sich das circadiane System mit dem Altern der Tiere. Es reift und stabilisiert sich vom Jungtier zum Adulttier ([1544]). Im Dauerdunkel ver-

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

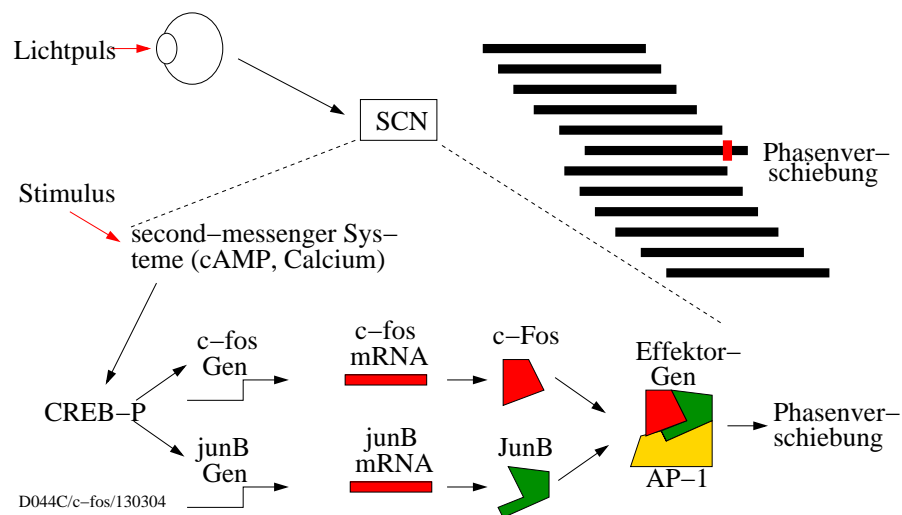


Abbildung 3.4: Oben: Lichtpulse werden über die Retina der Augen perzipiert und als Signal ans SCN weitergeleitet. Dort verschiebt es die Phase der circadianen Oszillatoren und als Folge davon den lokomotorischen Aktivitätsrhythmus (schwarze horizontale Balken für jeden Tag, rote Markierung: Lage des Lichtpulses, der den Rhythmus nach vorn verschiebt). Darunter: Signalübertragungskaskade zur Synchronisation von Hamstern durch Licht-Dunkel-Zyklen. Ein äußerer Reiz (ein Neurotransmitter oder ein Hormon) aktiviert ein second messenger System (cAMP, Ca^{2+}). Dadurch werden cAMP response element binding Proteine (CREB) phosphoryliert. Das ist Voraussetzung dafür, um immediate early genes (IEGs) wie c-fos und junB zu aktivieren. Transkription (\rightarrow mRNA) und Translation (\rightarrow c-Fos, JunB) bilden Proteine der Fos oder Jun Familie. Sie fügen sich zu Heterodimeren zusammen und kombinieren mit der AP-1 Region anderer Genabschnitte. Damit wird ihre Transkription gefördert oder gehemmt. Nach [1579]

langsam sich bei Mäusen die Periode der Laufradaktivität mit dem Alter ([1173], [971]), während sie sich bei anderen untersuchten Nagern verkürzt ([1173]). Mit dem Alter wird das circadiane System weniger empfindlich auf synchronisierendes Licht ([83]).

3.5 Circadiane Zentren

Das circadiane System der Säuger besteht aus Multioszillatoren, die hierarchisch und nicht-hierarchisch angeordnet sind.³ Wie bei anderen Vertebraten

³Folgende Befunde weisen auf ein Multioszillatorsystem hin ([628]):

- Nach Phasenverschiebungen (beispielsweise nach Zeitzoneflügen) werden die verschiedenen circadianen Rhythmen unterschiedlich schnell resynchronisiert. Der circadiane Aktivitätsrhythmus, die Fress-, Trink- und Temperaturregulationen passen sich schneller an als Urinparameter ('Übergangs-Desynchronisation').
- Beim Menschen kommt es unter konstanten Bedingungen zu spontaner interner Desynchronisation.
- Bei erzwungener interner Desynchronisation ist der Mitnahmebereich für die verschiedenen circadian gesteuerten Vorgänge unterschiedlich. Wahrscheinlich werden dabei multiple untergeordnete Rhythmen vorübergehend von übergeordneten Zentren entkoppelt.
- Interne Dissoziation ('Splitting') im Dauerlicht weist auf zwei gegenseitig gekoppelte Oszillatoren hin. Sie sind in Antiphase, also 180° gegeneinander verschoben. Das wurde bei Hamstern, Ratten, Mäusen, Eichhörnchen, Baumhörnchen, Affen, aber auch bei Staren und Eidechsen beobachtet. Es ist noch nicht bekannt, ob das durch unterschiedliche Oszillatoren im SCN zu Stande kommt oder durch Oszillatoren außerhalb des SCN. Vielleicht ist der SCN für interne Interaktionen der Neuronen und ihre Kommunikation spezialisiert.
- Circadiane Rhythmen wurden in isolierten Geweben, Organen und Drüsen beobachtet

liegt ein Zentrum der circadianen Steuerung in den paarigen SCN im vorderen Teil des Hypothalamus (Abbildung 3.5). Zur Geschichte der Entdeckung und neuerer Ergebnisse siehe [1532]. Richter zerstörte verschiedene Hirnregionen und Hirndrüsen der Ratte ([1231], [1232]) und fand Arrhythmie, wenn Bereiche im Hypothalamus ausgeschaltet wurden. Schon davor war bekannt, dass der Östruszyklus beeinflusst wurde, wenn die SCN zerstört wurden. Diese Ergebnisse wurden von [1024] und parallel dazu von [1417] wiederentdeckt.

Bei Säugern wird das circadiane System vom SCN beherrscht. Es dient als ein Hauptoszillator und kontrolliert eine große Zahl physiologischer Vorgänge und Rhythmen im Verhalten. Dazu gehören unter anderem lokomotorische Aktivität, Schlaf-Wach-Zyklus, Thermoregulation, Torpor, Winterschlaf, Funktionen des Kreislaufs und viele endokrine Vorgänge. Auch die Synthese und Sekretion des Melatonins wird vom SCN gesteuert.

Werden die SCN zerstört, fällt die circadiane Steuerung dieser Vorgänge weg. Es handelt sich beim SCN nicht um ein Gewebe, welches die Informationen über den Licht-Dunkel-Wechsel vom Auge zu einem Oszillator weiterleitet. Dann hätte seine Zerstörung zwar die *Synchronisation* der circadianen Rhythmen unterbinden müssen, aber die Rhythmen dürften nicht verschwinden. Freilauf wäre zu beobachten gewesen. Stattdessen wurden die Tiere

(Nebennierenrinde, Leber, Herz, Erythrozyten, Eingeweide [1028]).

- Cortison synchronisiert Urin-Parameter, aber nicht den Fress- und Trinkrhythmus.
- Werden diskrete neurale Gewebe zerstört, erlöschen bestimmte circadiane Rhythmen, während andere intakt bleiben ([465]).

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

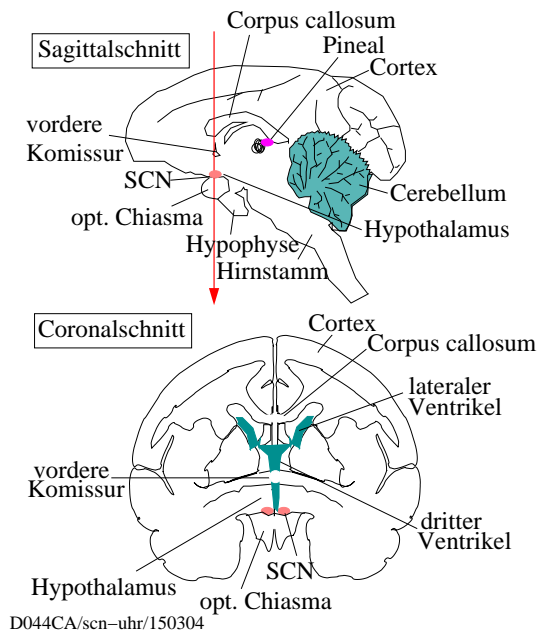


Abbildung 3.5: Anatomie des Pinseläffchen-Gehirns als Sagittalschnitt (oben) und als Coronalschnitt (unten; der rote Pfeil gibt die Schnittebene an). Der paarige suprachiasmatische Kern (SCN) liegt lateral an der vorderen Spitze des dritten Ventrikels über dem optischen Chiasma. Nach [1028]

arrhythmisch, wenn die beiden SCN elektrolitisch zerstört wurden ([1024, 1417], Abbildung 3.9). Wird nur ein SCN zerstört oder ist nur ein Teil betroffen, bleibt der Rhythmus erhalten ([1349]).

Ein weiterer wichtiger Hinweis auf die Hauptoszillator-Rolle des SCN waren Messungen einer rhythmischen elektrischen Aktivität im SCN. Dieser Rhythmus war auch im SCN nachweisbar, wenn es durch Läsionen vom umgebenden Gewebe isoliert wurde. Im umgebenden Gewebe war der Rhythmus jedoch nach der Läsion verschwunden (Abbildung 3.6 und [675]). Damit war nachgewiesen, dass der SCN ein autonomer Rhythmus-Generator ist und den Rhythmus an andere Strukturen über Nervenverbindungen weiterleitet. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch Substanzen eine Rolle zu spielen scheinen, die aus dem SCN diffundieren und rhythmisches Verhalten steuern ([1380]).

Der Stoffwechsel im SCN verläuft ebenfalls tagesrhythmisch ([1345]). Am Tage ist er hoch, nachts niedrig (Abbildung 3.7). Dieser Rhythmus läuft auch *in vitro* ab ([1083]). Dazu wurden 500 μm dicke hypothalamische Schnittpräparate verwendet ([524, 531]). Das Feuern einzelner Neurone kann bei geeignetem Medium und richtiger Temperatur bis zu drei Tagen unter konstanten Bedingungen verfolgt werden ([1181], Abbildung 3.8). Durch cAMP kann die Phase des elektrischen Aktivitätsrhythmus verschoben werden. Fötale SCN zeigen bereits circadiane Rhythmen der Stoffwechselaktivität ([1228]). Sie werden durch den Rhythmus der Mutter über verschiedene Signale, unter anderem Dopamin und Melatonin, synchronisiert (Review: [1227]).

Goldhamster, deren SCN entfernt wurde, und die dadurch arrhythmisch wurden,

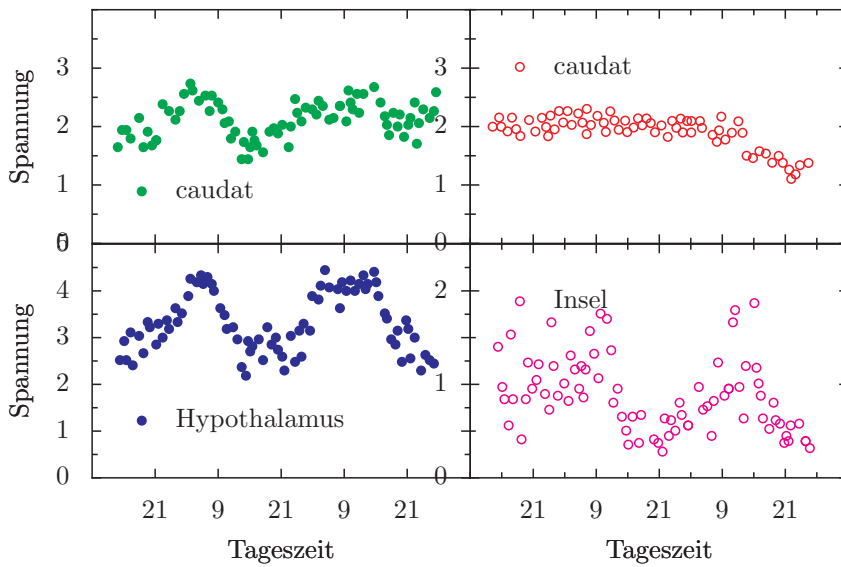


Abbildung 3.6: Isolation des SCN vom benachbarten Gewebe durch einen ringförmigen Schnitt unterbindet die tagesrhythmische elektrische Aktivität außerhalb des SCN (vergleiche links oben, vor der Isolation des SCN, mit rechts oben, nach der Isolation). Der Tagesrhythmus der elektrischen Aktivität im SCN bleibt aber erhalten (vergleiche links und rechts unten, in beiden Fällen noch ein circadianer Rhythmus zu beobachten). Nach [675]

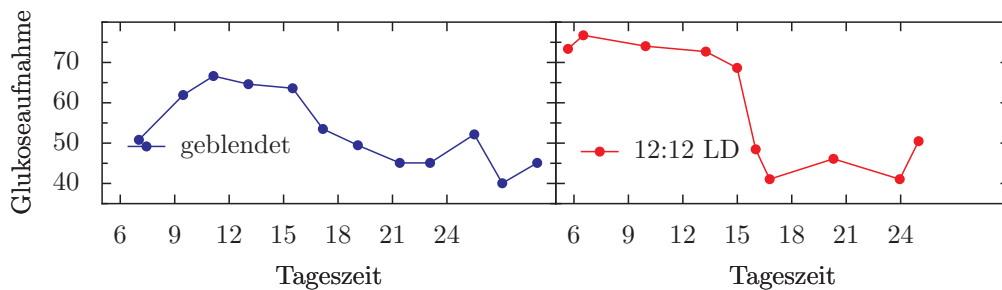


Abbildung 3.7: Der Stoffwechsel im SCN hat einen circadianen Verlauf, wie durch die Anhäufung des Glukose-Analogons 2-deoxi-D-Glukose gezeigt werden kann (dieses Analogon wird im Gegensatz zu Glukose nicht im Stoffwechsel abgebaut). Während der Tagphase ist die Konzentration im SCN hoch, während der Nachtphase niedrig. Jeder Punkt ist das Ergebnis einer Bestimmung an einem Tier, welches zu dieser Zeit getötet wurde. Die rechte Kurve ist von Tieren mit intakten Augen im LD Zyklus, die linke Kurve von geblendeten Tieren (also im physiologischen Dauerdunkel). In beiden Fällen zeigen sich die Unterschiede in der Glukose-Aufnahme zwischen Tag- und Nachtphase. Nach [1347]

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

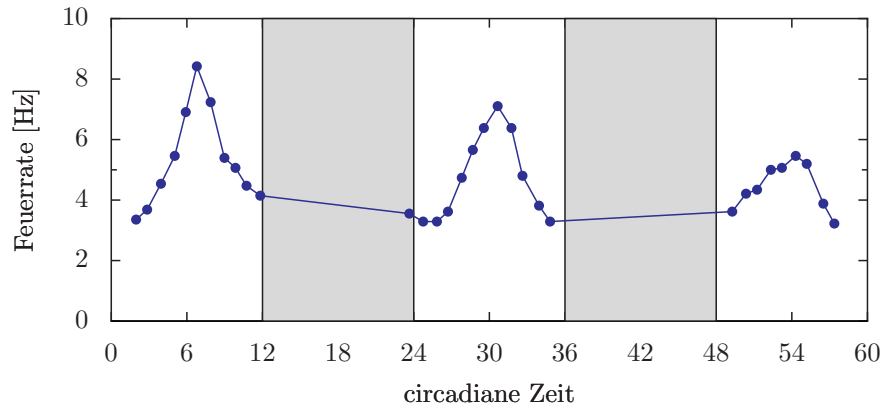


Abbildung 3.8: Elektrische Aktivität in SCN Neuronen (Feuer-Rate (Hz)) *in vitro* während drei circadianer Zyklen (circadiane Zeit, x -Achse). Mittelwerte von 4 (erster Zyklus), 8 (zweiter Zyklus) und 3 Messungen. Grau: Subjektive Nacht. Nach [1181]

zeigen wieder einen circadianen Rhythmus ihres Verhaltens, wenn ihnen fötales SCN-Gewebe implantiert wird ([873] und Abbildung 3.9 für Ratten). Dieses Gewebe kann auch von anderen Arten stammen (Goldhamster, Mäuse oder Ratten). Die induzierte Periodenlänge entspricht der des Donors (Goldhamster, Mäuse). Fötales SCN-Gewebe von Ratten dagegen induziert einen Rhythmus mit einer Periode, die kürzer als die des Rezeptors und des Donors ist ([1396]).

Auch Kulturen von SCN-Zellen können noch nach Wochen einen circadianen Rhythmus in Goldhamstern induzieren, bei denen beide SCN zerstört worden waren. Sie wurden dazu ins Gehirn an die Stelle implantiert, an der sich das SCN normalerweise befindet ([1379]). Die Struktur des SCN muss also nicht erhalten sein. Werden die SCN-Zellen zweier Genotypen mit verschiedenen Perioden zusammen implantiert, ergibt sich ein kohärenter Rhythmus. Die Zellen können also miteinander kommunizieren und sich auf eine mittlere Periodenlänge einigen. Transgene Zellen mit Markierungen kön-

nen benutzt werden, um die verantwortlichen Zellen zu kennzeichnen ([1196]).

Interessant sind auch Untersuchungen von [1549]. An individuellen, voneinander dissoziierten SCN-Neuronen wurden mit Multimikroelektrodenplatten elektrische Aktivitäten für längere Zeit gemessen. Innerhalb einer Kultur gab es Zellen mit unterschiedlichen Phasen und Perioden, obwohl funktionelle Synapsen vorhanden waren (Abbildung 3.10).

Was sind die Schrittmacherzellen im SCN? Gibt es verschiedene funktionelle Teile des SCN? Das SCN der Säuger besteht aus 8000 bis 10 000 Neuronen. In einem vertikalen Schnitt gesehen bilden sie einen Kern und eine Schale mit charakteristischen Neurotransmittern ihrer Neurone, mit unterschiedlicher Innervation (Übersicht [1023], [410], Abbildung 3.11) und wahrscheinlich auch mit unterschiedlichen Funktionen: Die Oszillatoren in den Kernzellen scheinen auf lichtbedingte Signale der Retina zu reagieren, während die Oszillatorzellen der Schale das nicht tun. Die Kern- und Schale-Oszillatoren sind aber miteinander gekop-

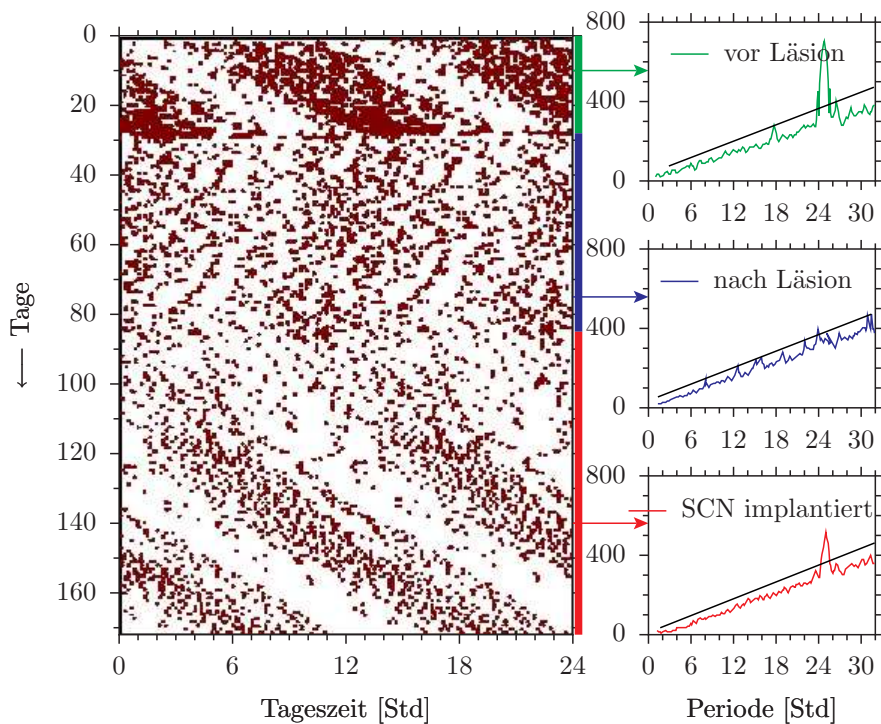


Abbildung 3.9: Einer Ratte wurde am 28. Tag des Freilaufs (Laufradaktivität) das SCN entfernt (scnx). Es wurde arrhythmisch, wie im linken Aktogramm gezeigt. Wenn fötales SCN-Gewebe implantiert wird (85. Tag, trans), zeigt sich wieder ein circadianer Rhythmus der lokomotorischen Aktivität. Rechts sind die Leistungsspektren für die prä-Läsionszeit (oben), die post-Läsionszeit (center) und die post-Transplantationsperiode (unten) gezeigt. Der 25 Stunden Rhythmus, der vor der Läsion signifikant ist (grünes Maximum über der Signifikanzlinie), verschwindet (blaue Kurve) und erscheint wieder, nachdem neonatales SCN implantiert wurde (rote Kurve). Nach [1579]

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

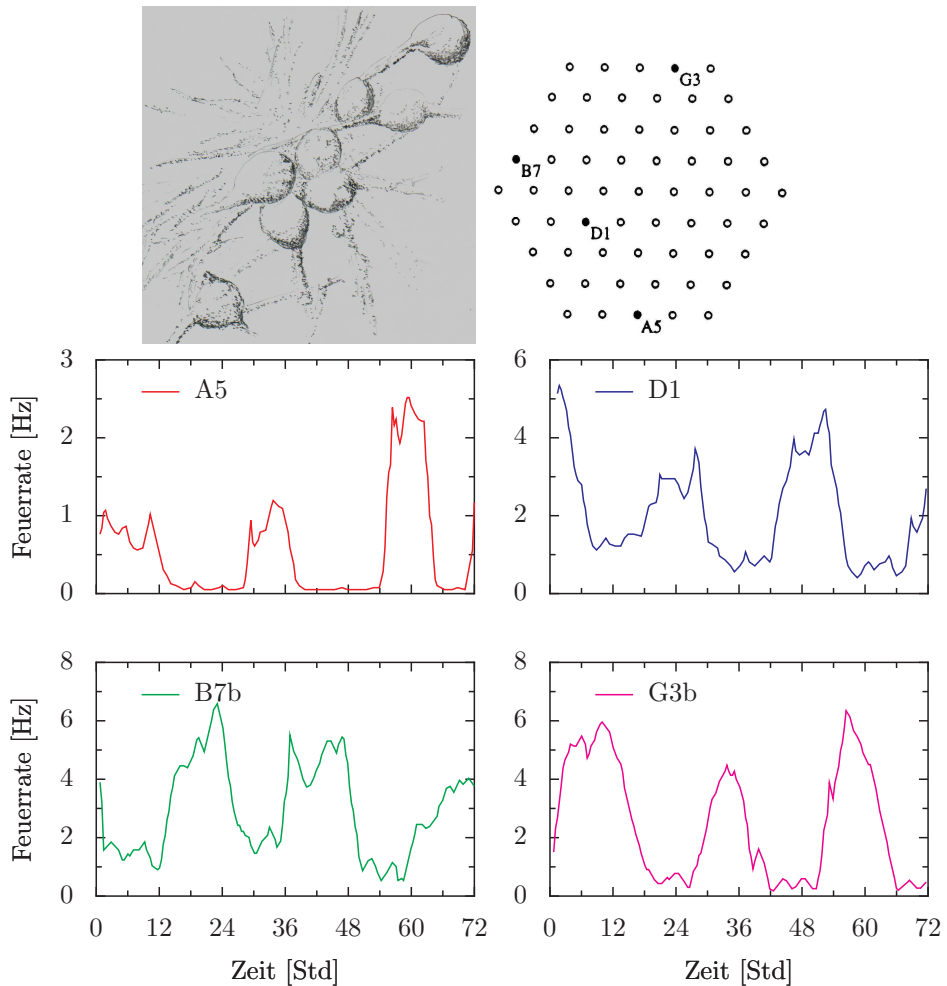


Abbildung 3.10: Feurrate individueller SCN Neuronen, die vereinzelt wurden (oben links). Vier von ihnen wurden für 72 Stunden auf einer multi-Mikroelektrodenplatte (oben rechts, A5, D1, B7b, G3b) elektrisch abgeleitet. Die elektrische Aktivität (Feuerrate, y-Achse) der vier Zellen A5 (rote Kurve), D1 (blaue Kurve), B7b (grüne Kurve) und G3b (magenta) ist im unteren Teil der Abbildung gezeigt. Beachte, dass die Zellen unterschiedliche Phasen und Perioden zeigen, obwohl funktionelle Synapsen vorhanden waren. Vom Autor gezeichnet und neu geplottet nach [1549]

pelt und haben dadurch die gleiche Phasenbeziehung⁴. Die elektrophysiologische Aktivität *horizontal* geschnittener Scheiben eines Hamster-SCN zeigt zwei spezifische oszillierende Komponenten ([691]). Sie könnten die Aktivität eines *Morgen-* und eines *Abend-Oszillators* widerspiegeln, was bereits früher aus Verhaltensstudien geschlossen wurde ([1162], [670]). Photoperiodische Reaktionen sollen durch das Zusammenwirken eines Morgen- und Abend-Oszillators zustande kommen. Tatsächlich beeinflussen lange und kurze Photoperioden die Maxima der Morgen- und Abend-Komponente der elektrischen Ableitungen unterschiedlich ([691]).

Retinale Information wird über den retinohypothalamischen Trakt (RHT, Abbildung 3.16) und zusätzlich auf dem Weg über das intergenikuläre Blatt (IGL) über den genikulohypothalamischen Trakt (GHT) zum ventrolateralen Teil (*shell*) des SCN geleitet. Dieser enthält Neuronen, deren Feuern unter circadianer Kontrolle steht. Die Rhythmen sind Licht-abhängig. Der dorsomediale Teil (*core*) bekommt hingegen Eingänge aus nicht-visuellen Quellen und die Neuronen zeigen deshalb Rhythmen, die Licht-unabhängig sind (Referenzen in [664]). Die Feuer-Rate der Neuronen zeigt einen circadianen Rhythmus. Hohe Feuer-Raten während des subjektiven Tages scheinen mit Peptiden und dem Neurotransmitter gamma-amino-Buttersäure (GABA) zu korrelieren und normale synaptische Interaktionen zu benutzen. Rhythmische Informationen könnten aber auch über diffundierende Substanzen übertragen werden.

⁴Die 'Totzone' der Phasenresponskurve eines Nagers auf Lichtpulse könnte so erklärt werden, dass hier die Zahl der Oszillatoren, die nicht auf Licht reagieren, grösser ist als die der Lichtempfindlichen ([1374]).

Nach Zerstörung des SCN bleiben andere Rhythmen noch erhalten, wie das antizipatorische Nahrungsaufnahme-Verhalten: Mäuse, denen die SCNs entfernt wurden, zeigen weiterhin dieses Verhalten. Sie werden also durch ein weiteres Schrittmacherzentrum gesteuert. Zellpopulationen in verschiedenen Gebieten des Hypothalamus scheinen dafür verantwortlich zu sein ([953], [137]). Ob auch der circadiane Rhythmus des REM Schlafes vom SCN gesteuert wird, ist umstritten ([1416, 1040, 1587]). Es wurde bereits erwähnt, dass sich in der Retina ein circadianer Oszillator befindet. Möglicherweise gibt es auch einen enterischen Oszillator. Ob alle diese Oszillatoren den gleichen Uhr-Mechanismus benutzen, muss geklärt werden. Übersichtartikel siehe [1267].

Die Kontrolle der Körpertemperatur findet hauptsächlich im präoptischen Gebiet (POG) und im vorderen Hypothalamus (POAH) statt ([93], [657]). Das POAH ist Temperatur-empfindlich und ein Integrationszentrum ([1292]). Läsionen in diesem Gebiet stören die Temperatur-Regulation ([512]). Auch die Temperatur der Umwelt beeinflusst die Kontrolle der Körpertemperatur. Außerdem wirkt das Verhalten auf die Temperatur-Regulation. Bilaterale POAHX bei Ratten verschiebt den Durchschnittswert der Temperatur von 37.0 auf 38.6°C. Der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur bleibt aber erhalten, die Amplitude des Rhythmus wird sogar dreifach höher. Durch die Operation ist also die Temperatur-Regulation beeinflusst, aber nicht der circadiane Rhythmus der Temperatur-Regulation.

Die circadiane Kontrolle der Temperatur-Regulation erfolgt im SCN des Hypothalamus. Dafür gibt es inzwischen eine Reihe von sicheren Hinweisen, auf die später noch eingegangen wird. So

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

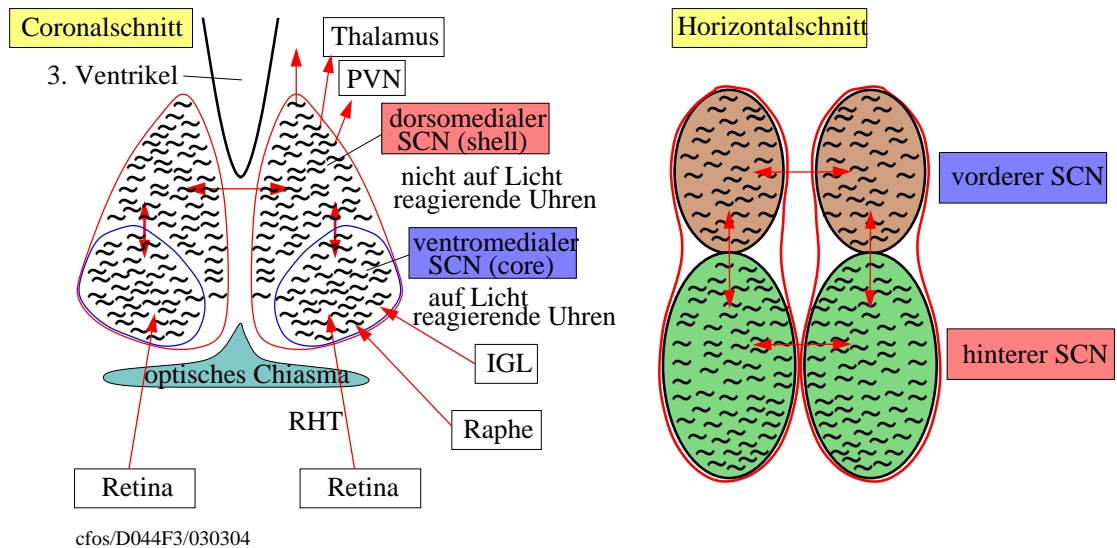


Abbildung 3.11: Links: Die suprachiasmatischen Kerne (SCN) der Säuger sind paarige Strukturen an der unteren Spitze des dritten Ventrikel und über ('supra') dem optischen Chiasma im Hypothalamus. Ein Coronalschnitt durch das SCN zeigt einen dorsomedialen Teil ('shell') und einen ventrolateralen Teil ('core'). Eingänge kommen von der Retina über den retinohypothalamischen Trakt (RHT), den Raphekern und das intergeniculate Blatt (IGL). Ausgänge ziehen zum Thalamus, den paraventriculären Kern (PVN) und andere Gebiete des Gehirns. Die Schale (shell) soll aus zahlreichen zellulären Oszillatoren bestehen, die nicht auf Lichteingänge reagieren. Der Kern (core) soll dagegen aus zellulären Oszillatoren bestehen, die auf Lichtsignale reagieren. Rechts: Ein Horizontalschnitt zeigt das vordere SCN (braun), welches aus einer Population von Zellen besteht, die Morgen-Oszillatoren darstellen, und aus dem hinteren SCN (grün), die Abendoszillatoren repräsentieren. Kopplung zwischen den verschiedenen Gruppen ist durch die Doppelpfeile angedeutet. Nach [1374], [674] und [340]

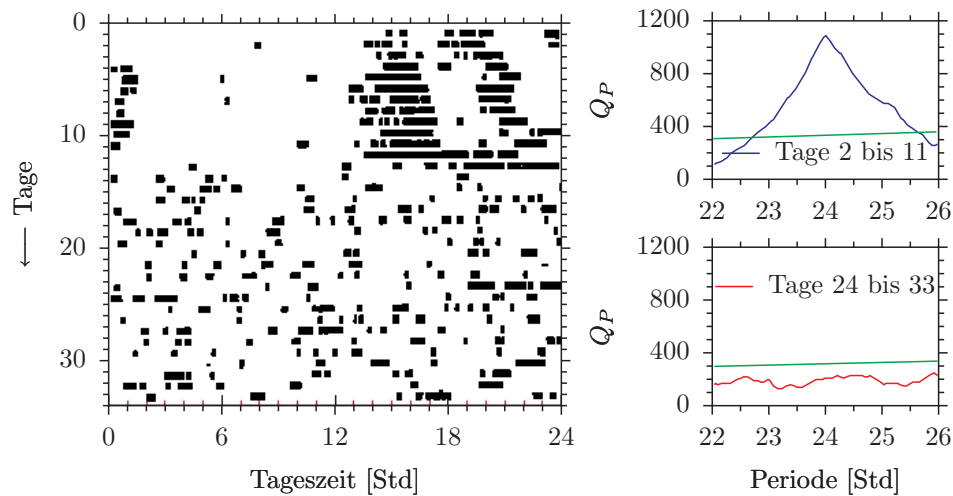


Abbildung 3.12: Der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur eines syrischen Hamsters verschwindet, wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden (am elften Tag). Periodogramme für Tag 2 bis 11 oben rechts vor Zerstörung des SCN, für Tag 24 bis 33 darunter nach der Zerstörung des SCN. Nach [1209]

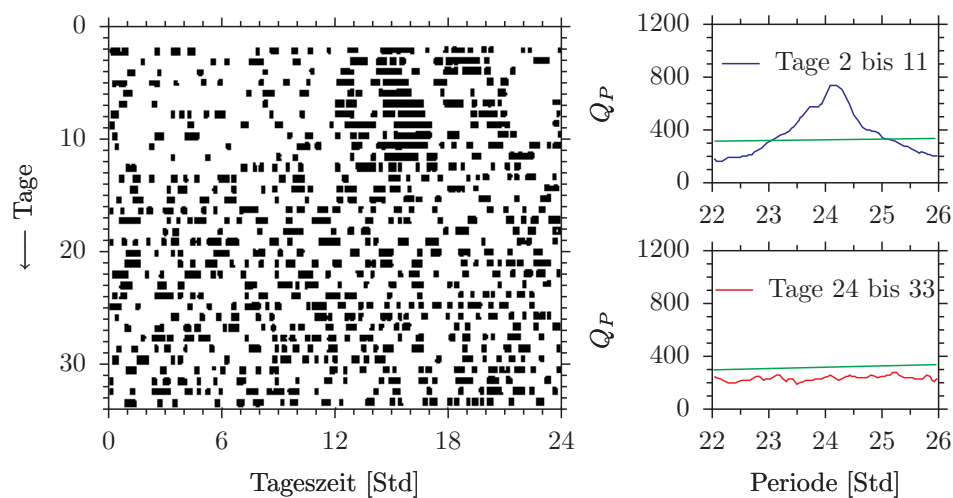


Abbildung 3.13: Der circadiane Rhythmus der lokomotorischen Aktivität eines syrischen Hamsters verschwindet, wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden (am elften Tag). Periodogramme für Tag 2 bis 11 oben rechts, für Tag 24 bis 33 darunter. Nach [1209]

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

verschwindet der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur (und der Aktivität), wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden ([1024, 1417], Abbildung 3.12 und Abbildung 3.13). Die mittlere Temperatur bleibt aber erhalten, die homöostatische Regulation der Körpertemperatur ist noch intakt.

Ausgewählte Stämme, die sich in verschiedenen circadianen Parametern unterscheiden, die mit dem Nestbau zu tun haben, besitzen unterschiedliche Mengen von AVP-immunoreaktiven Neuronen im SCN ([177]). Im Licht-Dunkel-Zyklus schwankt die Zahl und das Volumen der Vasopressin-enthaltenden Zellen mit einer circadianen und annualen Periode ([648]).

Wie die Oszillatoren im SCN die lokomotorische Aktivität und andere Ereignisse circadian kontrollieren, ist bisher wenig bekannt (siehe Abschnitt 3.5). Abbildung 3.14 zeigt, wie eine Zielzelle vom SCN sowohl über cytoplasmatische als auch über im Kern ablaufende Reaktionen die neuronalen Signale der circadianen Kontrolle erhält. Sowohl Neuropeptid Y als auch Serotonin sollen bei der Signalübertragung durch afferente Neuronen des SCN beteiligt sein ([953]). Wird Neuropeptid Y systemisch angeboten, wird der circadiane Rhythmus der lokomotorischen Aktivität von Mäusen beeinflusst ([838]). Die Abbildung zeigt auch die Weiterleitung der Lichtsignale von den retinularen Ganglienzellen im Auge über den retinohypothalamischen Trakt. Details in der Legende.

Was sind die Zielorgane der efferenten Signale des SCN? Von den Ausgängen des SCN sind bisher nur die Projektionen zum Pinealorgan völlig bekannt. Wie anderes Effektorgewebe die Informationen vom SCN erhält, ist nur unvollständig bekannt. Wird die Information nur über Neurone übertragen? Ist die Information nur als Puls kodiert?

Bei Vögeln wird das SCN der Säuger durch das visuelle SCN (vSCN) repräsentiert. Nach einem Ring-Modell fungieren Pinealorgan und vSCN bei Vögeln als gedämpfte Oszillatoren mit einer gegenseitigen Phasenbeziehung von 180°: Das Pinealorgan ist während der Nacht aktiv, das vSCN während des Tages. Das Auge hat einen Rhythmus, der durch das visuelle System getrieben wird, oder es fungiert als weiterer Oszillator ([1219]).

3.6 Molekulare Mechanismen der circadianen Oszillatoren

Ein molekulares Modell der circadianen Uhr der Säuger ist in Abbildung 3.15 gezeigt. Es besteht aus mehreren Uhr-Genen, die durch Rückkopplung, Zeitverzögerung und Interaktion mit Transkriptionsfaktoren ihre eigene Expression hemmen. Licht synchronisiert den Oszillator, indem es von Photorezeptoren absorbiert wird und ein Signal an die Uhr-Gene sendet.

3.7 Pinealorgan und Melatonin

Das Pinealorgan steht mit dem SCN in Verbindung und wird durch Licht synchronisiert, das in der Retina absorbiert wird (Abbildung 3.16). Das Pinealorgan bildet einen neuroendokrinen Rückkopplungskreis ([925]). Bisher glaubte man, dass es beim Säuger -im Gegensatz zu Vögeln und Reptilien- ohne Einfluß auf den circadianen Rhythmus ist. Melatonin wirkt aber auch auf das SCN zurück und moduliert Aktivitätsmuster und andere

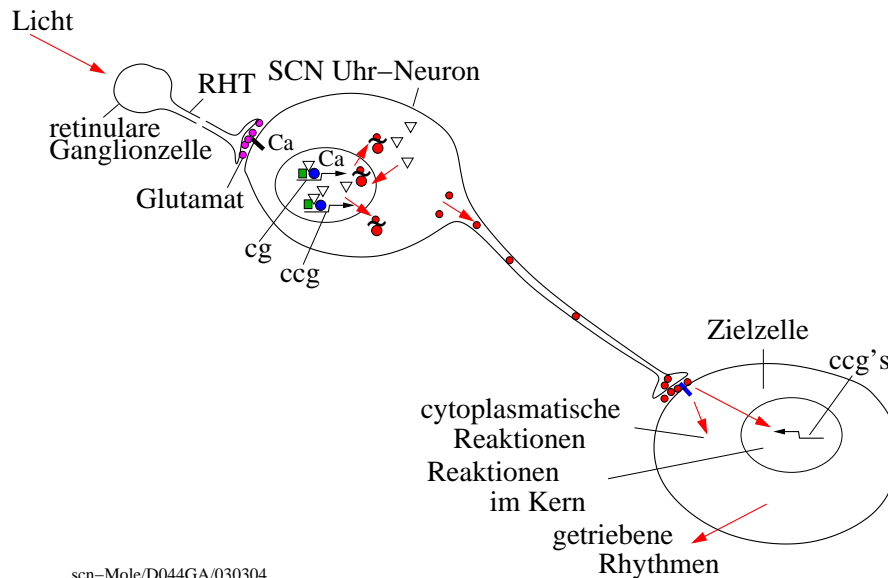


Abbildung 3.14: Ereignisse zwischen Lichtaufnahme, SCN Uhren-Neuronen und Zielzelle: Licht wird in Ganglienzellen der Retina aufgenommen. Neurotransmitter Glutamat (violett) wird abgegeben und reagiert mit Rezeptoren (schwarzes Rechteck). Über einen negativen Rückkopplungskreis mit Verstärkungsfaktoren CLOCK (grün) und BMAL (blau) wird die Expression von *mPer* und *mCry* der Uhr-Gene (*cg*) in Gang gesetzt. Dabei ist auch Ca^{2+} beteiligt. Uhr-Protein-mRNA (rote Kreise mit ~) wird produziert, verläßt den Kern und synthetisiert Uhr-Protein (Dreiecke) im Zytoplasma. Dieses gelangt in den Kern, interagiert mit mPER und erleichtert seine Translation, indem es die CLOCK-(grün) und BMAL-(blau) abhängige Transkription blockiert: Die mRNA Konzentration sinkt. Mit Zeitverzögerung werden negativ wirkende Komplexe inaktiviert und die Genexpression beginnt wieder. Die nächste Runde negativ und positiv wirkender Faktoren kurbelt die rhythmische Expression der Uhr-kontrollierten Gene (*ccg*'s) an. Ihr Produkt, Uhr-kontrollierte Proteine, geben Informationen über die Tageszeit an die SCN-Neuronen und, über synaptische oder parakrine Signale, an Zielzellen weiter. Ziel-spezifische circadiane Ausgänge über cytoplasmische Reaktionen oder Reaktionen im Kern beeinflussen sekundäre *ccg*'s. Ein Beispiel ist die N-Acetyltransferase. Sie kontrolliert die Melatonin synthese. Nach [583]

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

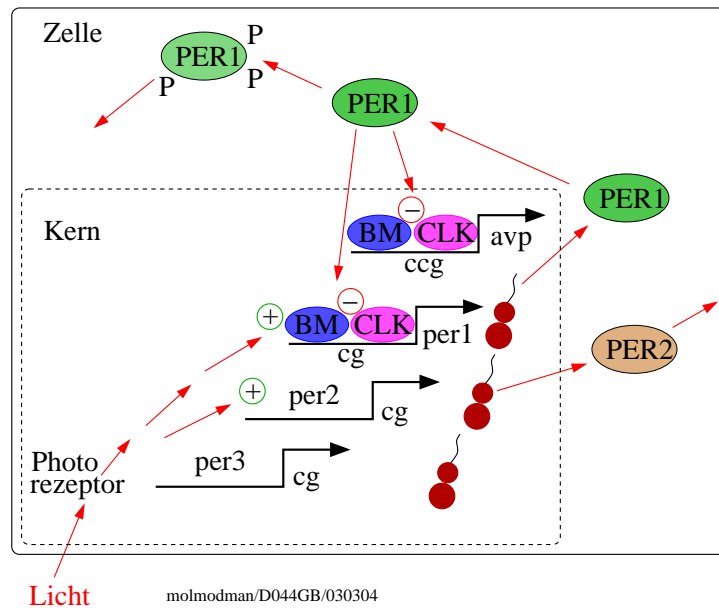


Abbildung 3.15: Molekulares Modell der circadianen Uhr von Säugern: Uhr-Gene *mper1*, *mper2* und weitere (nicht gezeigt) hemmen mit Zeit-Verzögerung durch Interaktion mit Transkriptionsfaktoren BMAL (BM) und CLK ihre eigene Expression (*per1*, *per2* und *per3* sind Uhr-Gene *cg* = clock gene, braun: mRNA). PER wird durch Phosphorylierung (P, hellere grüne Farbe) abgebaut. Licht synchronisiert den Oszillator, indem es von Photorezeptoren absorbiert wird und ein Signal an die Uhr-Gene sendet. Auch die Uhr kontrollierten Gene (*ccg* = clock controlled genes) wie das *avp*-Gen, das AVP exprimiert, werden durch PER1 gehemmt. Kern gestrichelter, Zelle durchgezogener Kasten. Nach [772], [338] und [1229]

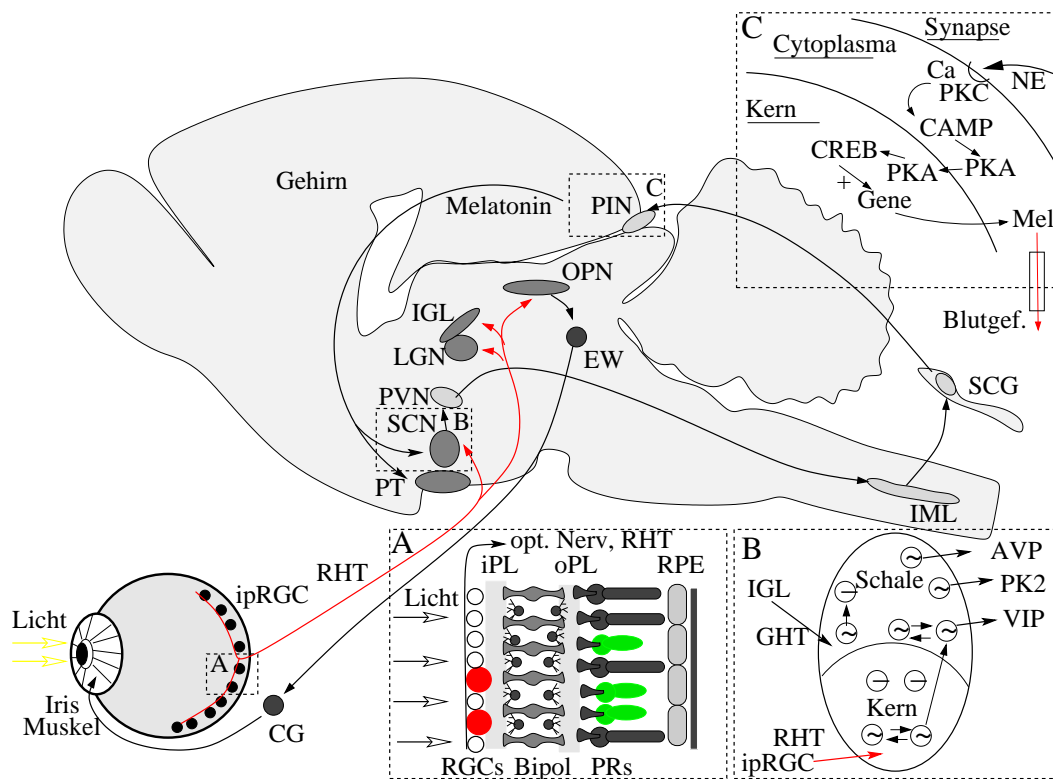


Abbildung 3.16: Neuronale Organisation des circadianen Systems der Säuger. Der suprachiasmatische Kern SCN besteht aus zahlreichen zellulären Oscillatoren, die in spezifischer Weise miteinander organisiert und gekoppelt sind. Licht synchronisiert das SCN direkt durch Signale über den RHT (Neurotransmitter sind Glutamate GLU und Substanz P SP) und indirekt über das intergenikuläre Blatt IG und den geniculohypothalamischen Trakt GHT (Neurotransmitter sind Neuropeptid Y NPY und gammaamino-Buttersäure GABA). Es gibt außerdem einen serotonergen Eingang in das SCN vom Raphekern (Serotonin als Neurotransmitter). Circadiane Signale beeinflussen die Melatoninsekretion des Pinealorgans über eine multisynaptische Verbindung. Sie schließt das obere Cervicalganglion, den paraventriculären Kern, die prä- und post-ganglionären Fasern des peripheren sympathischen Nervensystems ein (nicht gezeigt). Melatonin wird in das Blutsystem abgegeben. Es wirkt außerdem auf das SCN zurück (rote Pfeile). Das SCN kontrolliert ferner eine große Zahl physiologischer Vorgänge und Verhaltensweisen, unter ihnen die hypothalamische Temperatur und die lokomotorische Aktivität. Letztere wirkt auf das SCN zurück (roter Pfeil). Nach [1579]

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

Prozesse. Die Art und Wirkungsweise dieser Rückkopplung ist unbekannt. Obwohl Pinealektomie bei Ratten den circadianen Rhythmus im Licht-Dunkel-Wechsel und im Dauerdunkel nicht beeinflusst, wird im Dauerlicht die Laufradaktivität stark gestört. Entweder reguliert die Rückkopplung vom Pinealorgan zum SCN die Lichtempfindlichkeit des SCN oder den circadianen Ausgang vom SCN ([215]).

Bereits in den dreissiger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts war bekannt, dass die Reproduktion verschiedener Nager durch die Tageslänge kontrolliert wird ([45], [104]). Die Bedeutung des Pinealorgans für diese photoperiodische Steuerung wurde erst allmählich geklärt. Zunächst glaubte man, dass Melatonin vom Pinealorgan sekretiert wird, um den hemmenden Effekt des Kurztages auf das Gonadensystem zu übertragen. Das Pinealorgan wurde als eine antigonadotrope Drüse angesehen. Viele Untersuchungen sprachen auch dafür. Erst später fand man, dass das Pinealorgan auch eine progonadotrope Wirkung hat ([620] am Frettchen, [642] am Djungarischen Hamster). Neben dem reproduktiven System werden beim Djungarischen Hamster auch Körpergewicht, Fellfarbe ([643], [428]) und die Körpertemperatur-Regelung photoperiodisch geregelt ([1413]). Somit übermitteln das Pinealorgan und sein Hormon Melatonin die photoperiodischen Signale der Umwelt auf die neuroendokrine Achse. Diese Signale können stimulierend oder hemmend sein ([647]).

Melatonin wirkt, wie erwähnt, nicht nur auf Gonaden und andere physiologische Vorgänge, sondern auch auf den SCN. Hier hemmt es die neuronale Aktivität und verschiebt die Phase des circadianen

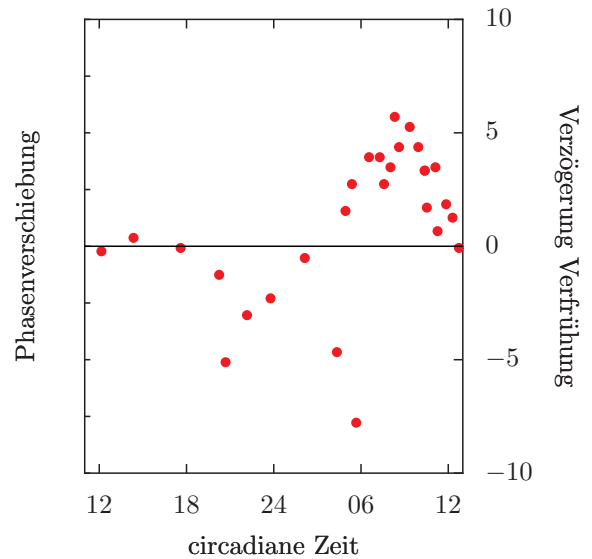


Abbildung 3.17: Ob ein Melatoninpuls den circadianen Rhythmus beim Menschen vorfrüht oder verspätet und wie stark diese Verschiebung ist, hängt von dem Zeitpunkt (x -Achse, in circadianer Zeit) ab, zu dem der Puls gegeben wird. Nach [889]

Rhythmus (Abbildung 3.17).⁵

Melatonin spielt auch eine immunoregulatorische Rolle ([247]). Weiteres über Melatonin ist unter Spezialthemen im Abschnitt 20.8 zu finden. Über die physiologischen Wirkungen der Photoperiode auf die Fortpflanzung von Säugern siehe den Abschnitt 13.4. Einen Übersichtsartikel über Melatonin und seine Wirkung als photoperiodisches Signal gibt [1414] und wird in einer speziellen Ausgabe des Journal of Biological Rhythms diskutiert ([280]).

⁵Ein Melatonin-Agonist verschiebt den circadianen Rhythmus von Mäusen (und Goldhamstern) phasenabhängig ([1498])

3.8 Rückkopplungen und Maskierung

Die lokomotorische Aktivität wird nicht nur circadian kontrolliert, sondern wirkt auch auf die circadianen Oscillatoren im SCN zurück. So ist bei einer hyperaktiven Mutante (Wocko-Maus) die Periode verkürzt ([1396]). Zu den circadianen Schrittmachern im SCN führen serotonerge afferente Nerven vom Raphekern des Mittelhirns. Werden diese selektiv ausgeschaltet (durch Mikroinjektion von Serotonin-hemmstoffen), ohne den Noradrenalinegehalt und die Neuropeptid Y - Immunoreaktivität zu beeinflussen, wird die Stärke der Laufradaktivität nicht beeinflusst. Die Tiere lassen sich aber nicht mehr durch tägliche zweistündige Laufradaktivität synchronisieren. Serotonerge Afferenzen sind demnach für diese Art der Synchronisation nötig ([361], siehe Abbildung 3.16).

Die Periodenlänge kann beeinflusst werden, wenn der Zugang zum Laufrad auf bestimmte Zeiten des Zyklus beschränkt wird. Sie ist kürzer, wenn die Mäuse zu Beginn der subjektiven Nacht laufen können (also zu Beginn ihrer Aktivitätsperiode) und länger, wenn sie am Ende der subjektiven Nacht Zugang zum Laufrad haben (also am Ende ihrer Aktivitätsperiode) ([359]). Die Uhr kann also auch durch physiologische und/oder Verhaltensbedingte Faktoren beeinflusst werden.

Wird die Stärke der lokomotorischen Aktivität von Mäusen beeinflusst, kann der Schlaf-Wach-Zyklus und der Aktivitätsrhythmus modifiziert werden. Es handelt sich dabei aber nicht um eine grundlegende Änderung des Uhr-Mechanismus und seiner Kopplung, sondern um 'Mas-

kierung' ([1042], [358]).

3.9 Mutanten des circadianen Systems bei Nagern

Beim Goldhamster wurde durch Zufall eine Mutante entdeckt, deren lokomotorischer Aktivitätsrhythmus statt einer Periode von 24 Stunden eine solche von 22 Stunden im heterozygoten und von 20 Stunden im homozygoten Zustand hat. Sie wurde *tau* genannt (Abbildung 3.18). Das verantwortliche Gen ist autosomal. Die Mutation ist semi-dominant ([1197]). Leider ist die Genetik des Goldhamsters schlecht untersucht.

Die Genetik der **Maus** ist sehr viel besser untersucht als die des Goldhamsters. Es war deshalb ein Glücksfall, als auch bei ihr eine Mutante gefunden wurde, deren Periode geändert ist. Sie wurde durch Behandeln von Männchen mit ENU erhalten. Die Behandlung macht die Tiere zunächst steril, aber nach 12 bis 16 Wochen werden sie wieder fertil. Sie wurden mit Weibchen gekreuzt und die erste Generation auf Mutanten durchmustert. Es wurde erwartet, dass unter 1500 Tieren eins für einen bestimmten Locus mutiert ist. Tatsächlich fand sich eine solche Mutante (Abbildung 3.19, [1516]).

Die Periodenlänge dieser 'clock' ('circadian locomotor output cycles kaput') ist im Dauerdunkel und im heterozygoten Zustand um eine, im homozygoten Zustand um 4 bis 5 Stunden verlängert. Nach 5 bis 15 Zyklen werden die Tiere arrhythmisch. Sie weisen dann einen ultradianen Rhythmus von 6 bis 9 Stunden auf. Die Entwicklung ist normal, die Aktivität während des Tages relativ hoch. CLOCK ist ein essentielles Gen für das circadiane System ([773], [19]). Es liegt in der Mitte

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

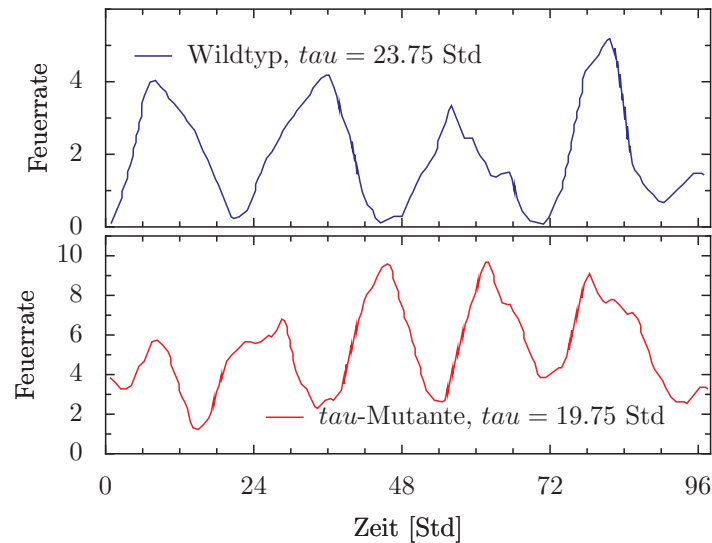


Abbildung 3.18: *tau*-Mutante des Goldhamsters. Der lokomotorische Aktivitätsrhythmus hat bei der homozygoten Mutante eine Periodenlänge von 20 Stunden (unten), während die Periodenlänge des Wildtyps 24 Stunden beträgt (oben). Im heterozygoten Zustand ist die Periode 22 Stunden, nicht gezeigt. Nach [1197]

des fünften Chromosoms. Die Mutante hat keine Defekte im SCN.

Das Clock-Gen wurde kloniert (cloning by rescue, [773]). Es hat eine große Transkriptionseinheit mit etwa 100 000 Basenpaaren und 24 Exons. Es kodiert für ein neues basisches-Helix-Loop-Helix-PAS Domain Protein. Überexpression des Clock Transgens verkürzt die Periodenlänge ([19]). CLOCK ist damit ein weiteres Beispiel für ein Uhr-Protein mit PAS-Domäne (neben PERIOD von *Drosophila*). Dieses Motiv könnte eine in der Evolution konservierte Eigenschaft des circadianen Uhr-Mechanismus bestimmen ([773]).

Eine weitere Mutante, *Whl*, wurde gefunden. Die Mutation liegt auf dem vierten Chromosom. Ihre Periodenlänge war länger als die der Ausgangsform (24,20 gegenüber 23,32 Stunden) ([1155]). Sie hat weitere abnorme Eigenschaften wie Hyperaktivität, kreisende Bewegungen und ei-

ne geänderte Reaktion auf Licht.

Bei einer Maus, der ein neuronales Adhäsionsmolekül mit Polysialinsäure fehlt, ist der circadiane Rhythmus verändert ([1373]).

Nicht nur Mutanten, sondern auch Stämme können sich in ihren circadianen Periodenlängen unterscheiden ([649]). Im Dauerdunkel waren die Periodenlängen für Stamm B6 23,8 h, für D2 23,7 Stunden und für C 23,6. Im Dauerlicht waren die Perioden 25,1 Stunden für B6, 23,9 Stunden für D2, und 25,5 Stunden für C. Es wird vermutet, dass es sich um eine polygene Vererbung handelt ([971]). Die beiden Stämme BALB/cByJ und C57BL/6J unterscheiden sich in ihrer Freilauf-Periode um 50 Minuten voneinander ([1348]).

Der circadiane Rhythmus der Aktivität von BALB/c Mäusen ist sehr labil. Freilaufperiode und Kohärenz des Laufrad-Rhythmus änderten sich spontan. Das circadiane System dieses

3.10 Andere circadiane Rhythmen

Stammes besteht demnach aus einer Population schwach gekoppelter Oszillatoren ([1266]).

Es ist zu erwarten, dass in der nächsten Zeit sich einiges tut, wenn molekularbiologische Verfahren angewendet werden. Ein Zitat von [995]: "Reverse genetics" (from gene to phenotype) with targeted gene transfer provides a powerful tool to dissect behavior and has been used successfully to study the effects of null mutations in genes implicated in the regulation of long-term potentiation and spatial learning in mice. In addition, "forward genetics" (from phenotype to gene) with high-efficiency mutagenesis in the mouse can uncover unknown genes and has been used to isolate a behavioral mutant of the circadian system. With the recent availability of high-density genetic maps and physical mapping resources, positional cloning of virtually any mutation is now feasible in the mouse. Together, these approaches permit a molecular analysis of both known and previously unknown genes regulating behavior.

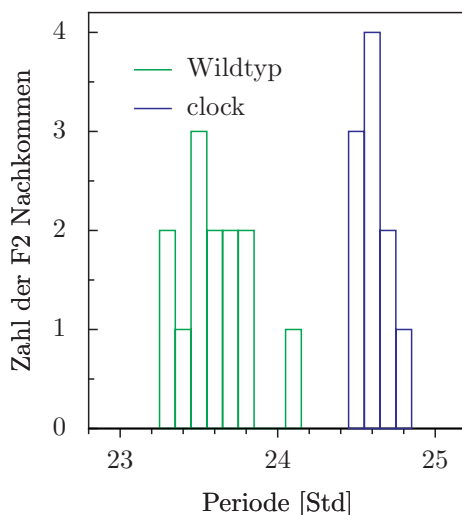


Abbildung 3.19: Die Periodenlänge von 'clock' ('circadian locomotor output cycles kaput') ist im Dauerdunkel und im heterozygoten Zustand um eine Stunde verlängert (mittlere Periode 24.6 statt 23.5 Stunden, blaue Balken im Histogramm). Nach 5 bis 15 Zyklen werden die Tiere arrhythmisch. Sie weisen dann einen ultradianen Rhythmus von 6 bis 9 Stunden auf. Werden heterozygote Tiere miteinander gekreuzt, ergeben sich in der F2 Generation zwei verschiedene Gruppen mit einer mittleren Periode um 23.5 und 24.6 Stunden (nicht dargestellt). Nach [1516]

3.10 Andere circadiane Rhythmen

Neben der lokomotorischen Aktivität und der Körpertemperatur wurden auch andere Rhythmen bei Nagern untersucht. Der Schlaf-Wach-Rhythmus kann über die lokomotorische Aktivität bestimmt werden. Genauer ist ein EEG. Nur mit ihm ist es möglich, einwandfrei zu bestimmen, ob ein Tier schläft. Ausserdem können mit einem EEG die verschiedenen Schlafstadien bestimmt werden. Eine automatische Registriereinheit und Auswertemethoden wurden dazu entwickelt ([486]).

'Disk shedding' steht auch unter circadianer Kontrolle. Die Stäbchen (Nachtsehen) und Zäpfchen (Tagsehen) des Vertebratenauges werden nicht, wie andere Zel-

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

len des Körpers, im Laufe der Zeit erneuert. Stattdessen werden die Geldrollenartig angeordneten Scheiben ('Disks') im äußeren Segment an der Spitze abgestoßen und basal erneuert. Diese 'innere Erneuerung' geschieht zu Zeiten, in denen die Photorezeptoren nicht gebraucht werden. Stäbchen werden also am Morgen, Zäpfchen am Abend regeneriert.

Männliche Hausmäuse entwickeln 18 bis 20 Tage nach dem Coitus (Ejakulation) Vater-Verhalten gegenüber den eigenen Nachkommen. 50 bis 60 Tage später verschwindet es wieder und stattdessen werden Junge getötet. Dieses Verhalten ist mit dem Fortpflanzungszyklus der Weibchen synchronisiert. Es funktioniert aber auch ohne soziale Schlüssel und ohne Änderungen der Hypophysen- und Gonaden-Hormone. Werden die Tiere entweder in einem 22-Stunden-Tag (11 Stunden Licht, 11 Stunden Dunkelheit) oder in einem 27 -Stunden-Tag (13.5 Stunden Licht, 12.5 Stunden Dunkelheit) gehalten, tritt das Verhalten nach der gleichen Zahl von Zyklen auf, aber nicht nach der gleichen Zahl von Tagen; es ist also circadian gesteuert. Die physiologischen Grundlagen dieses Verhaltens sind unbekannt ([1151]).

3.11 Photoperiodismus bei Mäusen?

Während viele Nager sich jahresperiodisch fortpflanzen und sich dabei nach der Tageslänge richten (*Peromyscus maniculatus* als, Beispiel [1065]), obwohl auch hier in einer Population nicht alle Tiere photoperiodisch reagieren ([109], [1276])⁶, scheint es bei der Maus keine photoperi-

⁶Tiere einer Population von *Peromyscus maniculatus* unterscheiden sich in ihrer Reaktion auf

odische Reaktion der Fortpflanzung zu geben. Sie können aber durchaus photoperiodische Informationen verarbeiten (zum Beispiel zum Kontrollieren der Felldichte). Nur sind diese nicht mit der Reproduktion gekoppelt, obwohl nach neueren Beobachtungen Ovargröße und Uterusmasse der Weibchen von Mäusen auf die Tageslänge reagieren ([1063]).

Die tropische Maus *Zygodontomys brevicauda* zeigt kein photoperiodisches Verhalten ([593]).

3.12 *Mus booduga*

Die indische Feldmaus *Mus booduga* wurde in Madurai und in Bangalore von Chandrashekar und Mitarbeitern untersucht ([1369]). Die lokomotorische Aktivität wird circadian gesteuert. Licht synchronisiert diesen Rhythmus. Bietet man einzelne Lichtpulse zu verschiedenen Phasen im Dauerdunkel an, erhält man eine Phasenresponsekurve mit verzögerten und verfrühten Rhythmen je nach dem Zeitpunkt der Lichtgabe ([1367]). Nahes UV verschiebt ebenfalls die Phase ([1370]).

Obwohl die Dämmerung auf dem Breitengrad von Madurai nur 15 bis 20 Minuten beträgt, synchronisiert natürliche Dämmerung stärker als ein abrupter Licht-Dunkel-Wechsel ([1369]).

Kurztag: Einige bilden die Gonaden völlig zurück, andere teilweise, und wieder andere nicht. Man vermutete, dass es sich dabei um Tiere handelt, deren zeitliches Muster oder Amplitude des Melatonin-Rhythmus sich unterscheidet. Es handelt sich jedoch bei diesen Unterschieden um verschiedene Energiebedürfnisse. Die unterschiedliche Reaktion auf die photoperiodische Behandlung beruht demnach nicht auf Vorgängen im Pineal, sondern auf Folgevorgängen. Die Umgebungstemperatur hat darauf keine Wirkung ([1276]).

Die Präzision der Uhr hängt von der Periodenlänge des Rhythmus ab. Wird der Aktivitätsbeginn als Referenz benutzt, ist die Uhr bei einer Periode von 23.8 Stunden am genauesten. Bei längeren und kürzeren Perioden nimmt die Genauigkeit ab ([1368]).

Melatonin verschiebt die Phase des Rhythmus. Es beschleunigt die Anpassung des Rhythmus an verfrühende Licht-Dunkel-Zyklen (was einem Flug nach Osten entsprechen würde), verzögert aber die Anpassung an verzögernde Licht-Dunkel-Zyklen (Flug nach Westen) ([1371]).

3 Uhren von Nagern, ihre Zeiger und wie diese gestellt werden

4 *Lingulodinium*: Circadiane Rhythmen

Bei der einzelligen Alge *Lingulodinium* wurden einige circadiane Rhythmen untersucht wie zum Beispiel die Biolumineszenz, die Aggregation von Zellen, Zellteilung, und Photosynthese. Eine Reihe von Enzymen steht unter der Kontrolle der circadianen Uhr. Licht synchronisiert diese Rhythmen. Bestimmte Substanzen beeinflussen sie.

Andere Dinoflagellaten wie *Pyrocystis noctiluca* und *Pyrocystis lunula* zeigen ebenfalls circadiane Rhythmen. Zum Beispiel bewegen sich die Chloroplasten circadian und ihre Ultrastruktur ändert sich tagesperiodisch.

Es wird gezeigt, wie die Biolumineszenz registriert wird. Ihre biochemische Kontrolle wird erläutert und welche Bedeutung sie für die Algen hat.

Vielleicht haben Sie schon einmal erlebt, wie tausende von kleinen Leuchtpunkten zu einer Lichtwolke verschmolzen, als Sie nachts ins Wasser des Mittelmeeres, des pazifischen Ozeans oder anderer warmer Meere sprangen. Ursache dieses spektakulären Feuerwerks ist die Biolumineszenz einer Reihe verschiedener Dinoflagellaten. Eine von ihnen ist *Lingulodinium*¹, einem 1/20 mm grossen Einzeller des pazifischen Ozeans.

Diese Algen besitzen ein Zelluloseskelett mit einer äquatorialen und einer longitudinalen Rinne (Abbildung 4.1). In jeder Rinne befindet sich eine Geißel. Chromatophoren dienen der Photosynthese. Unter bestimmten Bedingungen treten die Al-

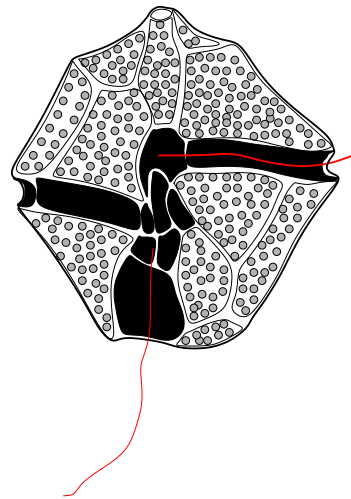


Abbildung 4.1: *Lingulodinium polyedrum* Zelle mit Zellulosepanzer, einer Quer- und einer Längs-Rinne, in denen sich je eine Geißel befindet. Ventralansicht. Durchmesser 40 µm. Nach [1339] und einem elektronenmikroskopischen Bild in [577]

¹Die Meeresalge *Lingulodinium* gehört zur Abteilung der *Dinophyta*, und hier zur Klasse der *Dinophyceae* und zur Ordnung der *Peridiniales*.

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen



Abbildung 4.2: Luftaufnahme einer 'roten Tide' am Tage: Die Dichte der Dinoflagellaten ist so groß, dass die Population durch die rote Fluoreszenz des Chlorophylls sichtbar ist. Nach Taylor in [576]

gen in Massen auf und die Population ist dann auch am Tage durch die rote Fluoreszenz des Chlorophylls sichtbar ('Rote Tide') (Abbildung 4.2, [15]).

Auch unter Laborbedingungen lässt sich diese Biolumineszenz beobachten. Die Kulturen können in Glaskolben² angezogen werden (Abbildung 4.3). Im 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel zeigt sich die Biolumineszenz nur nachts³. Aber auch unter konstanten Umweltbedingungen leuchten die Kulturen weiterhin rhythmisch. Sie werden also durch eine innere Uhr gesteuert.

Dieser Rhythmus wurde in verschiedenen Laboratorien intensiv untersucht und gehört zu einem der am besten bekannten (Übersichten [1441, 574, 1256]). Die Biolumineszenz kann für längere Zeit automatisch und in vielen Gefäßen gleichzeitig registriert werden.

Mehr über das Phänomen der Biolumineszenz bei *Lingulodinium*, ihre rhythmische Steuerung, wie man sie beeinflussen kann und welcher Mechanismus zugrunde liegt, im folgenden. Es gibt einen Videofilm über Biolumineszenz und circadiane Rhythmik bei Dinoflagellaten ([76]).

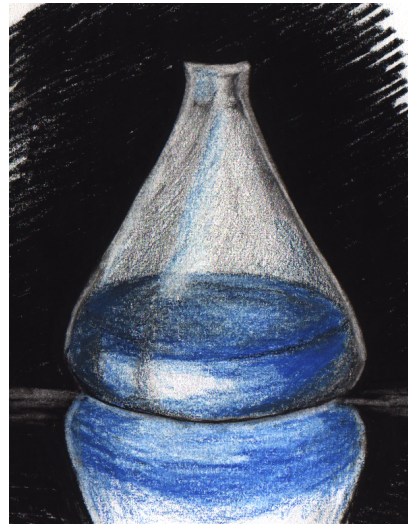


Abbildung 4.3: Die Biolumineszenz einer Flasche mit *Lingulodinium polyedrum* wurde kurz nach Schütteln des Erlenmeyer-Kolbens auf einer Glasplatte im Dunklen fotografiert. Gezeichnet von Mareike Förster nach Taylor in [576]

4.1 Tagesperiodisches Leuchten

4.1.1 Registrieranlage zum Messen der Biolumineszenz

Im Labor kann die Biolumineszenz folgendermaßen gemessen werden (Abbildung 4.4): Ein Schlitten mit einem Sekundärelektronen-Vervielfacher (Photomultiplier) wird jeweils unter ein Glasgefäß mit 10 ml einer Algenkulturen ($5 \cdot 10^3$ Zellen/ml) gefahren. Während der Messung (17.8 Sekunden/Probe) wird das Umgebungslicht (0.5 bis 14 Lux am günstigsten) abgeblendet. Dann wird die nächste Kultur auf ihre Biolumineszenz getestet, bis alle $2 \cdot 30$ Gefäße (einschließlich Lichtstandard) gemessen wurden und (nach 20 Minuten) die Messung wieder am ersten Gefäß beginnt. Das Mess-Signal

²1 Liter Fernbachkolben mit F/2 Nährlösung mit Erdextrakt ohne Silikat. Licht-Dunkel-Wechsel 12:12 Stunden, Lichtintensität $130 \mu\text{Einstein}/\text{m}^2\text{sek}$ ($1 \mu\text{Einstein}$ entspricht etwa 60 Lux).

³während der Lichtperiode muss das Licht für eine kurze Zeit ausgeschaltet werden, um die Biolumineszenz der Kultur zu beobachten. Oder man verwendet eine automatische Registrierung, wie im nächsten Abschnitt beschrieben

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

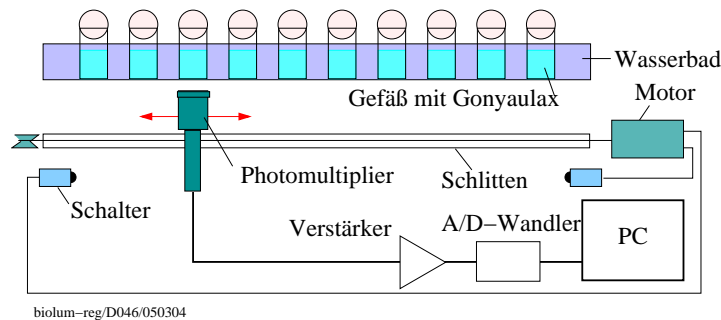


Abbildung 4.4: Registrieren des Biolumineszenzrhythmus von *Lingulodinium* mit dem 'Taylortron': Ein Sekundärelektronen-Vervielfacher (Photomultiplier) auf einem Schlitten wird durch einen Stufenmotor unter den in einer Reihe angeordneten Glasgefäßen mit Algenkulturen entlanggefahren. Nach dem letzten Gefäß wird der Photomultiplier wieder in die Anfangsposition gefahren. Auf diese Weise wird die Biolumineszenz jeder Kultur in bestimmten Zeitabständen für mehrere Tage im Dauerlicht gemessen. Während der Messung wird das Umgebungslicht vom betreffenden Gefäß abgeblendet. Das Analogsignal wird verstärkt, digitalisiert (A/D-Wandler) und in einem Computer (PC) gespeichert ([344], [158])

wird verstärkt und per Computer registriert. Mit einem speziellen Programm kann die Periodenlänge, die Amplitude der Schwingung und Phasenverschiebungen des Rhythmus bestimmt werden. Durch bestimmte Maßnahmen lassen sich Glimm- und Blitzrhythmus unterscheiden und getrennt registrieren (siehe unten). Biolumineszenz wurde auch an einzelnen Zellen gemessen ([827]).

4.1.2 Blitzrhythmus und Glimmrhythmus

Die Biolumineszenz von *Lingulodinium* besteht aus zwei Phänomenen: einer durch mechanische oder chemische Störungen hervorgerufenen Blitzfolge und einem an ungestörten Kulturen zu beobachtenden viel schwächeren Glimmen (Abbildung 4.5). Die Biolumineszenz des Blitzrhythmus ist in der Mitte der Dunkelperiode am stärksten und tritt nur wenige Stunden pro Tag auf. Ein Blitz dauert 100 ms. Dabei werden 10^7 bis 10^{10} Lichtquanten pro Zelle

abgegeben. Der Glimmrhythmus dagegen hat die stärkste Biolumineszenz gegen Ende der Dunkelperiode. Eigenschaften und Unterschiede zwischen Blitz- und Glimmrhythmus sind in Tabelle 4.1 zusammengestellt.

Die Periodenlänge beträgt bei 1200 Lux Dauerlicht 24.4 Stunden. Bei 3800 Lux ist die Periode 22.8 Stunden und der Rhythmus dämpft aus. Bei Intensitäten über 10000 Lux gibt es keinen Biolumineszenzrhythmus mehr. Im Dauerdunkel ist die Periode 23.0 bis 24.4 Stunden und der Rhythmus dämpft ebenfalls aus.

Der Biolumineszenzrhythmus ist, wie für circadiane Rhythmen charakteristisch, relativ unabhängig von der Umgebungstemperatur (Abbildung 4.6, [1443]). Bei höheren Temperaturen geht die Uhr von *Lingulodinium* etwas langsamer, der Q_{10} (siehe Glossar) beträgt 0.85 ([581]). Die Temperaturkompensation lässt sich durch zwei chemische Reaktionen mit gleicher Temperatur-Abhängigkeit erklären,

4.1 Tagesperiodisches Leuchten

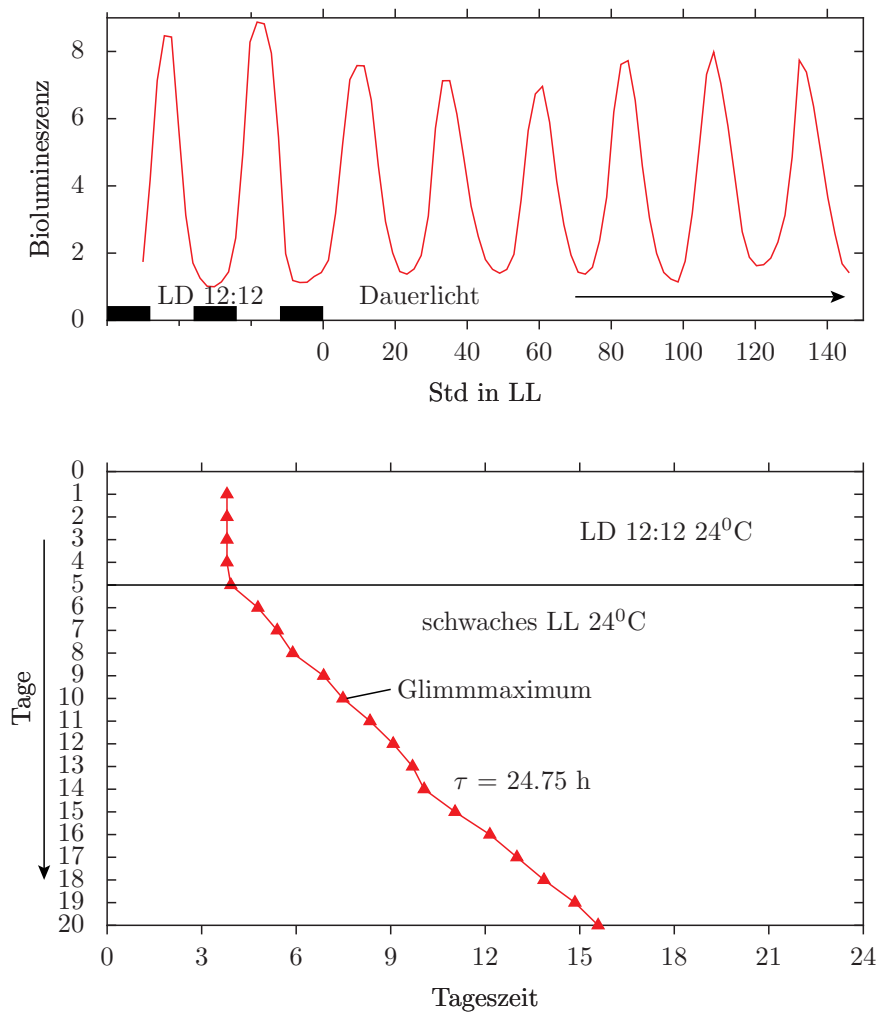


Abbildung 4.5: Obere Kurve: Glimmrhythmus (y-Achse: Biolumineszenz) einer Kultur von *Lingulodinium polyedrum* im 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel (bis zur Stunde 0) und danach im schwachen Dauerlicht. Untere Kurve: Glimmrhythmus einer Kultur von *Lingulodinium polyedrum* bei einer konstanten Temperatur von 24°C im 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel (bis zum fünften Tag) und danach in schwachem Dauerlicht. Nur das Maximum der Lichtintensität des Glimmrhythmus ist für jeden Tag durch ein Dreieck angegeben. Die Periodenlänge des Rhythmus beträgt im Licht-Dunkel-Wechsel 24 Stunden (synchronisiert) und im Dauerlicht 24.75 Stunden (Freilauf). Nach [575]

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

Tabelle 4.1: Unterschiede zwischen Blitz- und Glimmrhythmus von *Lingulodinium polyedrum*

Vorgang	Blitzrhythmus	Glimmrhythmus
Induktion	mechanische und chemische Stimulation	spontan
Dauer	100 ms	kontinuierlich
Maximum	Mitte subjektive Nacht	Ende subjektive Nacht
Periode	LL: 22. 8h, DD: 23-24. 4h	22. 5
Synchron.	6:6 bis 16:16	6:6 bis 16:16
Phasenresponsekurve	ja	ja
Temp. komp.	$Q_{10} = 0.85$	$Q_{10} = 0.85$

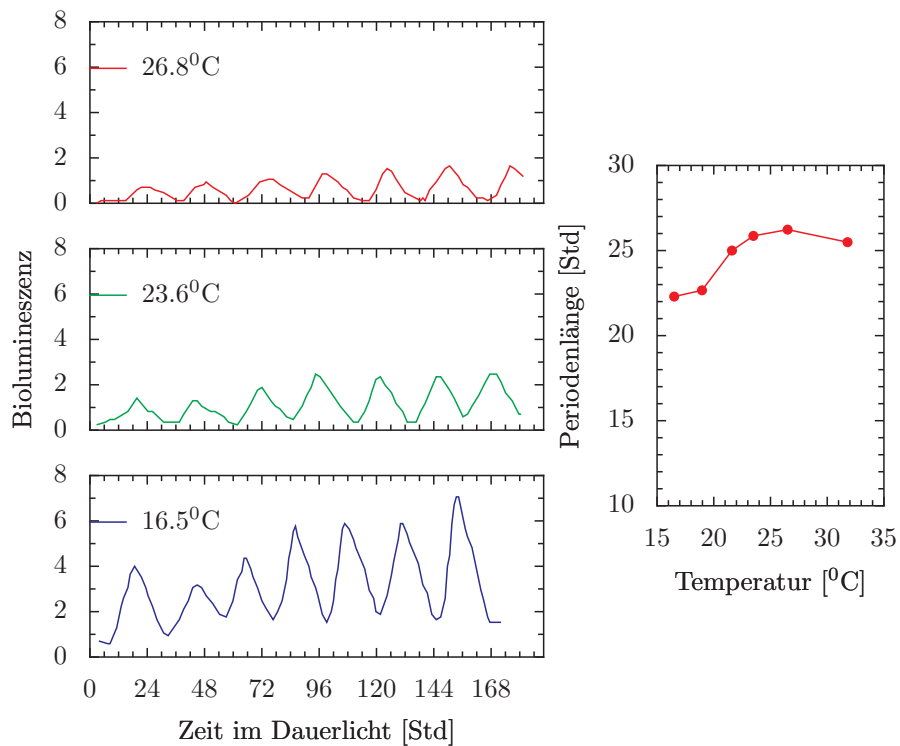


Abbildung 4.6: Die Periodenlänge des Blitzrhythmus von *Lingulodinium polyedrum* ist wenig von der Temperatur des Seewassers abhängig ('Temperatur-kompensiert'): Der Verlauf der Biolumineszenz (im schwachen Dauerlicht) ist bei verschiedenen Temperaturen dargestellt (oberste linke Kurve: 26.8°, mittlere linke Kurve: 23.6°, untere linke Kurve: 16.5°C. 26.8). y-Achse: Lichtintensität. Rechte Kurve: Periodenlänge (in Stunden) des Glimmrhythmus der Biolumineszenz von *Lingulodinium* in Abhängigkeit von der Temperatur des Mediums. Nach [581]

4.1 Tagesperiodisches Leuchten

bei denen das eine Reaktionsprodukt die andere Reaktion hemmt (Abbildung 16.9). Die Uhr wird auf diese Weise gegen Schwankungen der Umgebungstemperatur gepuffert.

4.1.3 Präzision und Kommunikation

Der Biolumineszenzrhythmus ist sehr präzise. Er kann für die Population auf 2 Minuten pro Tag genau sein (0.015%) (Abbildung 4.7). Für die Einzelzelle beträgt die Variabilität der Periodenlänge 18 Minuten pro Tag (1.36%) ([1094, 1037]). Unter konstanten Bedingungen hält der Rhythmus der Biolumineszenz lange an; die Synchronie nimmt jedoch ab, wodurch die Maxima breiter werden.

Warum der Rhythmus erst allmählich ausdämpft, kann zwei verschiedene Gründe haben. Entweder sind die Periodenlängen der Uhren, die den Rhythmus treiben, sehr ähnlich. Dann kommt es erst nach längerer Zeit zu einer Dämpfung des Populationsrhythmus. Oder aber die Zellen kommunizieren miteinander und können sich gegenseitig synchronisieren. Gegen eine chemische Kommunikation sprechen Experimente, bei denen Kulturen mit verschiedenen Phasen miteinander gemischt wurden. Sie verhielten sich nach dem Mischen so, wie man es erwarten würde, wenn sie sich nicht gegenseitig beeinflussen ([1432]). Allerdings gibt es, wenn das Medium nicht gewechselt wird, nach 9 Tagen eine gegenseitige Synchronisation ([157], [579]). Unter natürlichen Bedingungen im Meer würden sich die Algen nicht gegenseitig beeinflussen können, da das Medium ja durch die Wasserbewegung dauernd ausgetauscht wird.

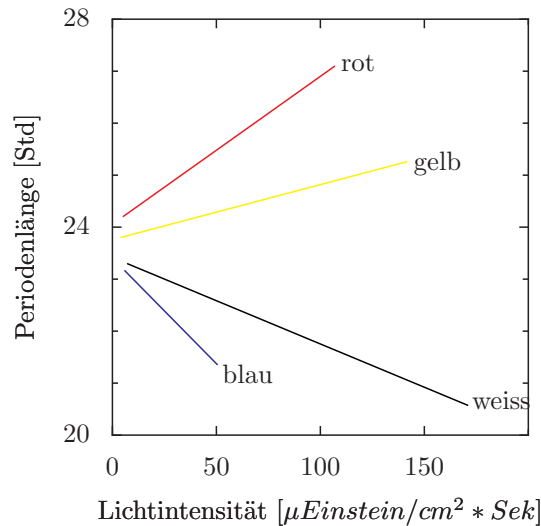


Abbildung 4.8: Abhängigkeit der Periodenlänge (in Stunden, y-Achse) des Glimmrhythmus der Biolumineszenz von *Lingulodinium polyedrum* von der Wellenlänge (rot, gelb, blau, weiss) und von der Intensität des Dauerlichtes (in $\mu\text{Einstein cm}^2/\text{sek}$, x-Achse). Nach [1249]

4.1.4 Synchronisation durch Licht und Photorezeptoren

Wie bei den meisten Organismen ist Licht der stärkste Zeitgeber zum Synchronisieren der *Lingulodinium* Uhr. Licht beeinflusst außerdem die Periodenlänge des Biolumineszenz-Rhythmus. Wie, hängt von der Lichtqualität und der Lichtmenge ab: Unter rotem Dauerlicht ist sie länger als 24 Stunden und wird unter höherer Intensität noch länger. Unter blauem Dauerlicht ist sie kürzer und wird unter höherer Intensität noch kürzer (Abbildung 4.8). Außerdem ist im Rotlicht das Blitzen stärker als das Glimmen und überhaupt beide Lumineszenzarten stärker als im Weisslicht.

Lichtpulse während schwachem Dauerlicht geben verschieben den Rhythmus.

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

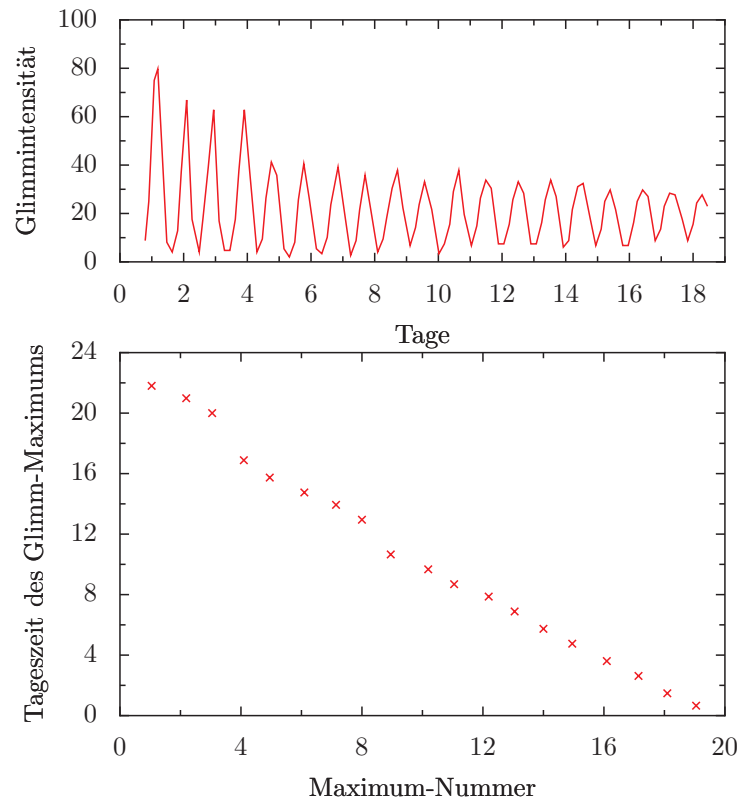


Abbildung 4.7: Der circadiane Glimmrhythmus der Biolumineszenz von *Lingulodinium polyedrum* wurde an einer Kultur bestimmt, die zunächst in einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel und einer konstanten Temperatur von 19°C gehalten wurde. Zum Zeitpunkt 0 (x-Achse) wurden die Algen in schwaches Dauerlicht überführt (oberer Teil der Abbildung). Die Präzision dieses Rhythmus wird im unteren Teil demonstriert. Hier ist die Uhrzeit der Biolumineszenz-Maxima gegen die Nummer der Maxima aufgetragen. Die Präzision ist noch höher, wenn man die Maxima der Biolumineszenz mit drei Geraden verbindet (die Ursache der beiden Phasenverschiebungen ist unbekannt). Nach [1037]

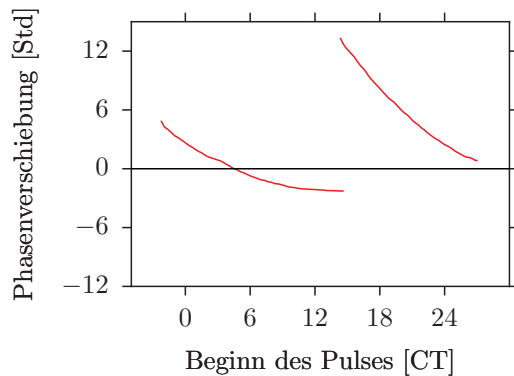


Abbildung 4.9: Phasenresponsekurve des Blitzrhythmus von *Lingulodinium polyedrum* auf einen vierstündigen Blaulichtpuls von $175 \mu\text{Einstein}/\text{m}^2\text{sec}$, der den Zellen im Rotlicht zu verschiedenen Phasen gegeben wurde. Die Phasenverschiebung (früher als die Kontrolle: über der Null-Linie, später als die Kontrolle: unter der Kontroll-Linie) hängt von der Phase (x-Achse) ab, zu dem der Lichtpuls gegeben wurde. CT: circadiane Zeit. Nach [706]

Eine Phasenresponsekurve gibt die Reaktion wieder. Sie ist unsymmetrisch mit nur geringen Verzögerungen und stärkeren Verfrühungen (Abbildung 4.9). Für Tagaktive Organismen ist das sinnvoll. Sie können sich so besser an die unterschiedlich langen Lichtperioden im Laufe des Jahres anpassen. Im Gegensatz zu sichtbarem Licht verschiebt UV-Licht den Rhythmus der Biolumineszenz nur nach vorn (verfrüht den Rhythmus, siehe [1437]).

Das Aktionsspektrum zeigt Maxima im blauen (475 nm) und roten (650 nm) Spektralbereich ([582]). Das könnte für Chlorophyll als dem verantwortlichen Photorezeptor sprechen. Jedoch wurde das experimentell ausgeschlossen. Auch Phytochrom ist nicht an der Synchronisation beteiligt. Offenbar sind zwei verschiedene Photorezeptoren beteiligt, aber um wel-

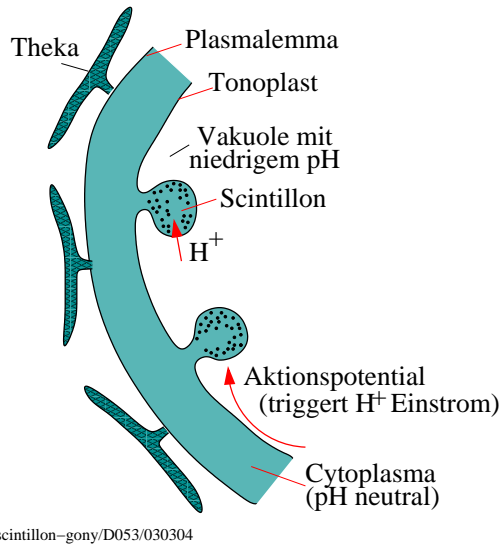
che es sich handelt, ist noch unbekannt. Die Phasenverschiebung durch Lichtpulse kann durch Substanzen unterbunden werden, die die Atmung der Mitochondrien hemmen oder als H^+ -Ionophoren an Membranen der Mitochondrien und Chloroplasten wirken (Azid, DNP, Rotenon, CN).

4.1.5 Chemische Kontrolle der Biolumineszenz, Scintillons

Wenn wir die rhythmische Kontrolle der Biolumineszenz verstehen wollen, ist es hilfreich, wenn wir wissen, wie dieses Phänomen sowohl physiologisch als auch biochemisch hervorgebracht wird. Hastings und seine Arbeitsgruppe haben sich sehr intensiv auch damit beschäftigt, und nicht nur mit der rhythmischen Kontrolle der Biolumineszenz. Es gibt aber immer noch offene Fragen.

Die Biolumineszenz findet in besonderen kugelförmigen Organellen, den Scintillons, statt. Sie haben einen Durchmesser von $0,5 \mu$ und ein Molekulargewicht von 10^9 . Während der Lichtperiode gibt es nur etwa 40 Scintillons pro Zelle, während der Nacht etwa 40 ([461], [703]). Scintillons haben eine dichte Matrix und liegen in der Nähe der Zellmembran (Abbildung 4.10). Sie ragen als Taschen in die Vakuole und sind mit dem Cytoskelett verbunden. Mit Bildverstärker und Videomikroskopie kann man eine blaue Biolumineszenz (470 nm Maximum) erkennen. Die Scintillons lassen sich im Mikroskop als leuchtende Punkte erkennen und auch mit Goldpartikeln über einen Antikörper für Luciferase immunocytochemisch nachweisen. Scintillon-Extrakte geben Lichtblitze ab, wenn sie von einem pH 8 in einen pH 6 gebracht werden. Die Scintillons haben auch eine Beziehung zum

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen



scintillon-gony/D053/030304

Abbildung 4.10: Scintillons sind Organellen der Biolumineszenz-Produktion bei *Lingulodinium polyedrum*. Nachts enthält eine Zelle etwa 400, tags nur etwa 40 Scintillons. Sie ragen aus dem Zytoplasma als Blasen des Tonoplasten in die Vakuole. Durchmesser etwa 0.5 μm . Schütteln der Kultur oder andere Reizung der Zellen ruft ein Aktionspotential hervor. Dieses triggert einen H^+ -Fluss aus der sauren Vakuole in das weniger saure Scintillon. Dadurch wird die Biolumineszenz in Gang gesetzt (siehe Abbildung 4.13). Theka: Panzerplatte des Gehäuses. Nach [1085], [580]

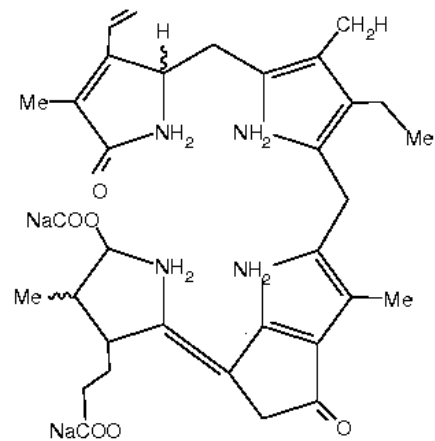


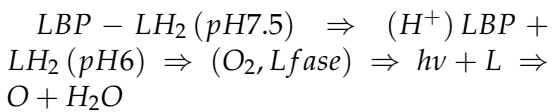
Abbildung 4.11: Tetrapyrrol-Struktur des Luciferin von *Lingulodinium polyedrum*. Me: Methylgruppe. Nach [1051]

Cytoskelett.

Wie bei allen Biolumineszenz-Vorgängen besteht auch das Leuchten der *Lingulodinium*-Zellen aus einer Reaktion eines Substrates, Luciferins mit einem Enzym Luciferase.⁴ Es gibt etwa $2.7 \cdot 10^{12}$ Luciferase-Moleküle pro Zelle. Das Luciferin ist bei *Lingulodinium* ein Tetrapyrrol, also ein kleines Molekül ($\text{MG} < 1000$) (Abbildung 4.11). Es ist hitzestabil, während die Luciferase hitzelabil ist. Durch Oxidation geht Luciferin unter Lichtabgabe in den Singlettzustand über. In den Scintillons befindet sich ferner Luciferin Binding Protein LBP. Es bindet Luciferin, wenn der pH 7.5 (der normale pH des Zytoplasma) oder höher ist. Bei einem pH von 6.5 oder niedriger ändert sich

⁴Luciferase hat bei einem pH von 8 ein Molekulargewicht von 140 kDa und ist ein Dimer (jedes von 70 kDa). Bei pH 6 ist das Molekulargewicht 35000 bis 40000. Bei einem pH von 6.4 ist es maximal aktiv. Eine 4.1 kb mRNA produziert die Luciferase. Die cDNA wurde kloniert. Sie enthält keine Introns und unterscheidet sich von allen bisher bekannten Luciferasen.

die Konfiguration des LBP, das Luciferin wird frei und reagiert mit O_2 über die Luciferase. Niedriger pH aktiviert auch die Luciferase.



Circadian gesteuert werden die *Translation* des Luciferin-Bindeproteins, des Luciferins (LH_2) und der Luciferase ([1036])⁵. Die molekularen Grundlagen wurden von [1018] und ihrer Gruppe untersucht.

Diese translationale Kontrolle steht im Gegensatz zu der circadianen Steuerung bei den Cyanobakterien *Synechococcus* und zum Kreuzblütler *Arabidopsis*, bei denen die *Transkription* circadian geregelt ist.

Translations-kontrollierte regulatorische Uhr-Proteine (CP1, CP2, CP3) wurden als Bestandteile des circadianen Mechanismus vorgeschlagen (Abbildung 4.12). CP1 hebt die Repression der Synthese von CP2 auf, indem es mit dem Repressor der mRNA-2 interagiert. CP2 interagiert mit der regulatorischen Region von mRNA-3, die für die Synthese von CP3 zuständig ist. So findet eine Kaskade statt, bei der jedes Protein seine eigene Synthese hemmt, bis der Rhythmus beendet ist.

Die Luciferasekonzentration verläuft parallel zur Biolumineszenz intakter Zellen. Um Mitternacht ist sie 10 mal höher als mittags. Das Maximum ist 6 Stunden nach Dunkelbeginn. Im Dauerlicht läuft

dieser Rhythmus mit geringerer Amplitude weiter. Der rhythmische Verlauf der Luciferase-Aktivität könnte zustande kommen, indem das Enzym durch Phosphorylierung, Methylierung, Aktivierung oder Hemmung modifiziert wird. Alternativ könnte die Enzymmenge circadian schwanken. Das wurde tatsächlich gefunden ([342], [705]). Entweder schwankt also die Synthese oder der Abbau oder beides circadian.

Bei einer mechanischen oder chemischen (Ca^{2+} , NH_4 , K^+ , H^+) Reizung gibt es ein Aktionspotential. Dieses gelangt über den Tonoplasten an die Scintillons und depolarisiert diese. Dadurch gelangen H^+ -Ionen in die Scintillons. Durch die rasche pH Änderung (von pH8 auf 6) gibt das LBP Luciferin ab und dieses reagiert mit der Luciferase. Es wird Licht abgegeben (Abbildung 4.13). Nach der Reizung wird Luciferin wieder an LBP gebunden und eine neue Reizung ist 100t möglich ([437]). Möglicherweise beruhen die circadianen Schwankungen der Reaktionsteile darauf, dass die Scintillons in jedem Zyklus abgebaut und neu synthetisiert werden. Die spontane Biolumineszenz (Glimmrhythmus) findet vielleicht beim Abbau der Scintillons statt. Wie dieser erfolgt, ist noch nicht geklärt. Entweder schnüren sich dabei die Scintillons ab und werden in der Vakuole abgebaut, oder aber sie werden ins Cytoplasma entleert. Die zweite Möglichkeit scheint wahrscheinlicher zu sein. Die Scintillons werden am frühen Morgen abgebaut.

4.1.6 Circadiane Kontrolle der Biolumineszenz, Mechanismus der Uhr

Wie sieht es nun mit der circadianen Kontrolle der Biolumineszenz aus, nachdem

⁵Die mRNA für LBP (2.5kb groß) ist dagegen konstant. Auch die Translationsfähigkeit der mRNA ist zu allen Phasen des Zyklus gleich. Der Rhythmus beruht also nicht auf unterschiedlicher Transkription. Er wird vielmehr translationale gesteuert. Dementsprechend lässt sich der circadiane Rhythmus der Biolumineszenz durch Translationshemmer, aber nicht durch Transkriptionshemmer beeinflussen. Vielleicht spielen bei der LBP Synthese von der Uhr kontrollierte trans-agierende Faktoren (Dimer?) eine Rolle.

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

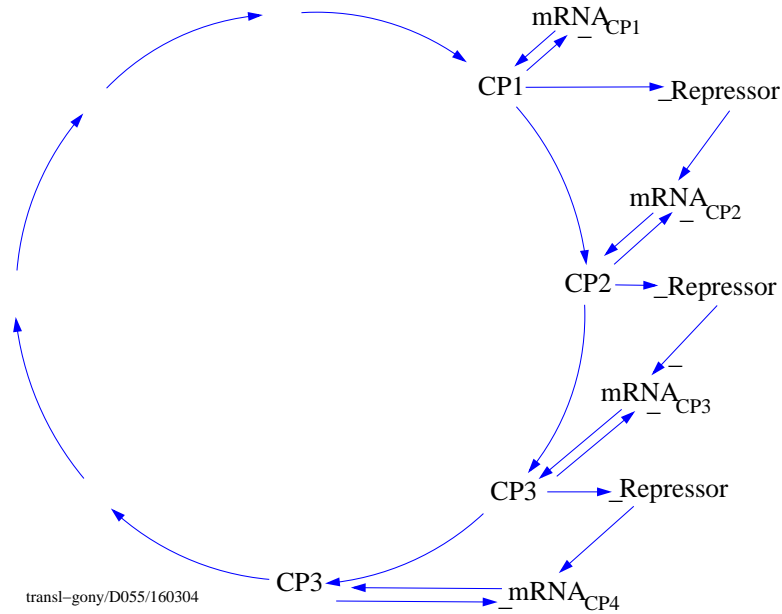


Abbildung 4.12: Translationale Uhr von *Lingulodinium polyedrum*: Eine Kaskade der Uhr-Proteine (clock proteins, CP's) bildet den circadianen Rhythmus, wobei jedes Protein seine eigene Synthese hemmt (da die Synthese nur kurz sein darf). Die CP's sind Teile der Uhr. Davon muss man Proteine unterscheiden, die Uhr-kontrolliert sind. Nach [1037]

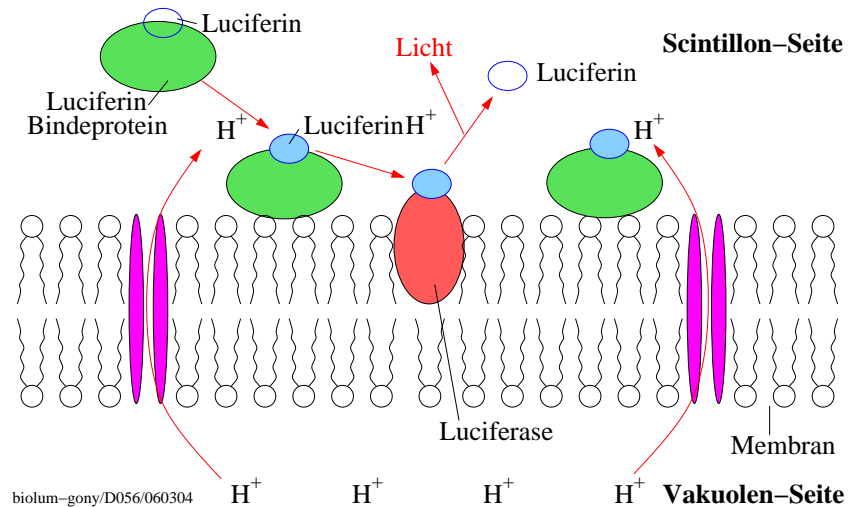


Abbildung 4.13: Mechanismus der Licht-Produktion bei *Lingulodinium polyedrum* im Scintillon. Ein kleines Stück der Scintillon-Membran ist wiedergegeben (Vakuole wäre unten, das Innere des Scintillons oben). Wenn H^+ -Ionen durch Depolarisation (zum Beispiel als Folge vom Schütteln) in das Scintillon gelangen (gebogene rote Pfeile), wird das Innere des Scintillons sauer. Dadurch wird das an das Luciferin-Bindeprotein angelagerte Luciferin abgelöst und von Luciferase oxidiert. Bei dieser Reaktion wird Licht abgegeben. Nach [344]

wir gesehen haben, wie die biochemische Maschinerie funktioniert? Die circadiane Uhr steuert tagesperiodisch die Synthese und (möglicherweise) den Abbau von Luciferin, Luciferase und LBP (Abbildung 4.14). Die *Aktivität* der Luciferase und der Phosphorylierungsgrad bleiben dagegen konstant.

Die Proteinsynthese ist am Biolumineszenz-Rhythmus beteiligt, da Hemmstoffe der Proteinsynthese (Cycloheximid, Puromycin, Anisomycin) die Periode beeinflussen ([1456]). Cycloheximidpulse verschieben den Rhythmus der Biolumineszenz in Abhängigkeit von der Phase des Oszillators. Die Proteinsynthese beeinflusst also die Uhr ([1337], siehe aber auch [1473]). Wahrscheinlich sind hier, wie auch bei anderen tagesrhythmischen Systemen (NATF im Pineal, Tyrosinaminotransferase in der Leber, β -hydroxy- β methylglytaryl-CoA Reduktase), Enzyme mit kurzer Halblebenszeit (0.5 bis 1 Stunde) beteiligt, die die Stoffwechselraten begrenzen. Andere Enzyme haben eine Halblebensdauer von mehreren Tagen.

Mit Anisomycin konnte Arrhythmie induziert werden, und zwar auch auf dem Niveau der Einzelzelle ([1456] und Abbildung 4.15). Das oszillierende System scheint aus zwei Zustandsvariablen zu bestehen. Die eine ist mit der Proteinsynthese an 80s Ribosomen verknüpft, die andere wird durch Licht (und Temperatur?) beeinflusst. Die Proteinsynthese spielt auch bei anderen Organismen für den circadianen Rhythmus eine Rolle: *Aplysia* ([686]), *Acetabularia* ([1351]).

Details der circadianen Kontrolle der Biolumineszenz sind noch unbekannt. Es gibt aber einige Beobachtungen, die dafür sprechen, dass zwei Uhren beteiligt sind. Zum Beispiel können Phasenver-

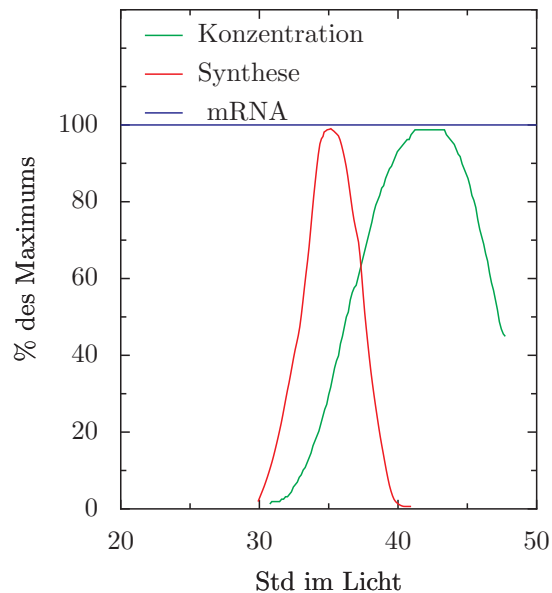


Abbildung 4.14: Das Luciferin-Binde-Protein von *Lingulodinium polyedrum* wird circadian rhythmisch synthetisiert (grüne Kurve, Maximum der Synthese etwa 35 Stunden nach Beginn des Dauerlichtes nach einem vorausgegangenen 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel). Das LBP Protein erreicht nach 43 Stunden ein Maximum der Konzentration (rote Kurve). Danach wird es abgebaut. Die für die LBP-Synthese verantwortliche mRNA ist dauernd vorhanden und aktiv (blaue Kurve). Die circadiane Steuerung der LBP-Synthese erfolgt also auf translationaler Ebene. Nach [1037]

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

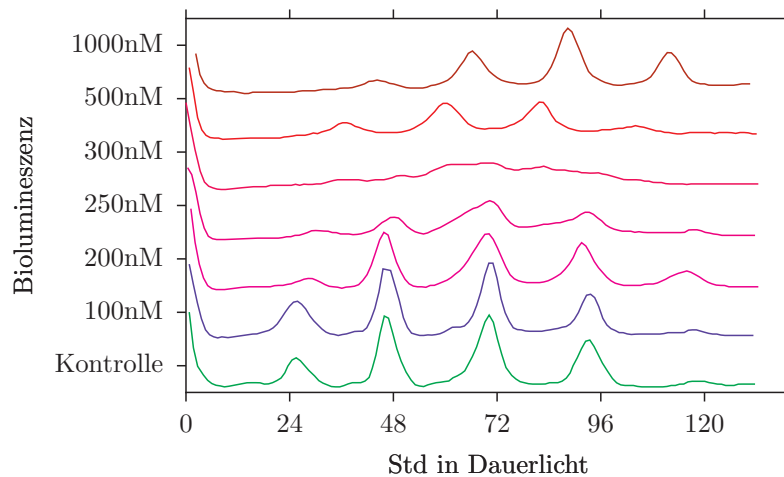


Abbildung 4.15: Induktion von Arrhythmie bei *Lingulodinium polyedrum* durch einen Anisomycin-Puls von einer Stunde Dauer. Er wurde 12 Stunden nach Beginn des Dauerlichtes gegeben (dieser Zeitpunkt ist kritisch). Die Konzentration des Anisomycins wurde zwischen 100 und 1000 nM variiert (y-Achse, neben der Proben-Nummer). Bei einer kritischen Konzentration von 300 nM verschwindet der Biolumineszenz-Rhythmus. Nach [1456]

schiebungen durch Lichtpulse den Blitz- und Glimmrhythmus unterschiedlich beeinflussen. Obwohl das gleiche Luciferin und die gleiche Luciferase verwendet werden, unterscheiden sich die verantwortlichen Reaktionen. Wahrscheinlich laufen sie in verschiedenen Kompartimenten ab. Unter bestimmten Bedingungen unterscheiden sich die Periodenlängen des Glimm- und Blitzrhythmus (23.8 versus 23.6 Stunden) und damit hat sich auch die Phasenbeziehung zwischen beiden Rhythmen geändert (Abbildung 4.16, [633]). Die optimale Lichtintensität ist für die beiden Biolumineszenzrhythmen unterschiedlich ($6 \mu \text{ Einstein/cm}^2 \text{sec}$ für den Blitzrhythmus, $90 \mu \text{ Einstein/cm}^2 \text{sec}$ für den Glimmrhythmus). Die Temperatur beeinflusst Blitz- und Glimmrhythmus unterschiedlich. Auch das spricht für zwei Uhren bei der Steuerung ([633], [1034]). Schließlich können auch der Biolumineszenzrhythmus und der Aggregations-

rhythmus unterschiedliche Periodenlängen haben ([1253]). Es gibt also gute Hinweise darauf, dass zwei Uhren das circadiane System von *Lingulodinium* steuern.

4.1.7 Bedeutung der Biolumineszenz

Welche Bedeutung hat die Biolumineszenz von *Lingulodinium* und anderen Dinoflagellaten? Im Organismenreich kommt Biolumineszenz oft vor (siehe dazu auch unter Spezialthemen Abschnitt 20 auf Seite 464). Offenbar haben ganz verschiedene Gründe dazu geführt: Männliche und weibliche Tiere können sich damit erkennen und finden (Glühwürmchen), Schwärme können gebildet werden, Territorien markiert werden. Fische können damit ihr Gesichtsfeld beleuchten und Beute anlocken (*Anomalops* in Japan). Biolumineszenz kann auch als Schutz dienen. Feinde können

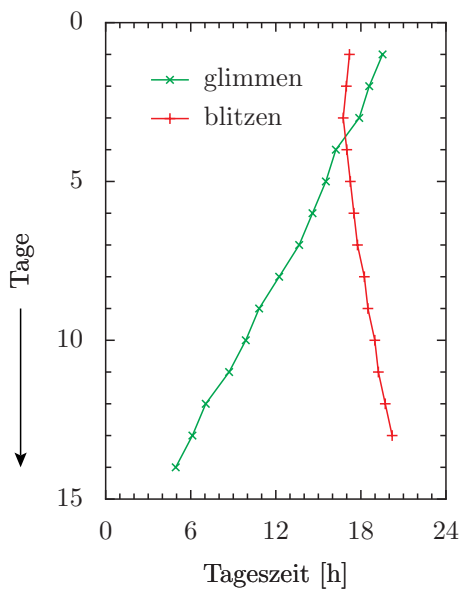


Abbildung 4.16: Unterschiedliche Periodenlängen des Blitz- und Glimmrhythmus von *Lingulodinium polyedrum* werden im Dauerlicht bei 21°C gefunden. Die täglichen Maxima des Glimmrhythmus (offene Kreise) und des Blitzrhythmus (Punkte) wurden untereinander aufgetragen und mit einer Geraden verbunden. Die Periodenlänge des Glimmrhythmus beträgt 22.9, die des Blitzrhythmus 24.2 Stunden. Nach [633]

abgeschreckt werden, die Tiere können sich tarnen oder Feinde vom Vorderende ablenken (Würmer).

Aber warum zeigt *Lingulodinium* Biolumineszenz und warum gibt es einen Blitz- und Glimmrhythmus? Die Biolumineszenz könnte ein Nebenprodukt des Stoffwechsels sein. Sie dient vielleicht zum 'Verbraten' von Protonen, wenn zu wenig oder keine Akzeptoren für sie vorhanden sind. Für uns ist die Biolumineszenz sehr spektakulär, für die Alge dagegen nur ein Weg, um Elektronen loszuwerden. Andere Gründe wurden angeführt, warum sie Biolumineszenz besitzt. Sie könnte Fische, die nachts in einen Schwarm von *Lingulodinium* hinein schwimmen und dadurch plötzliche Biolumineszenz auslösen, erschrecken, sodass sie die Algen nicht fressen. Die Biolumineszenz könnte aber auch zur Synchronisation der einzelnen Zellen innerhalb der Population dienen. Das ist allerdings sehr unwahrscheinlich, wie Versuche zur gegenseitigen Synchronisation zeigten. Weitere Hypothesen wurden vorgeschlagen, warum *Lingulodinium* Biolumineszenz zeigt, aber keine ist sehr befriedigend und keine wurde geprüft.

Eine andere Frage ist, warum Scintillons und ihre Maschinerie eine so kurze Lebensdauer haben. Wird nicht Energie verschwendet, wenn sie täglich neu hergestellt werden müssen? Aber für eine Alge, der viel Energie zur Verfügung steht, ist es vorteilhafter, diese Organellen neu herzustellen und am Tage den Stickstoff der Scintillon-Proteine für andere Enzyme zu verwenden, weil Stickstoff bei ihr ein begrenzender Faktor ist. Um ein etwas weit her geholtes Beispiel zu geben: Für einen Europäer ist Energie teurer als Wasser, aber für einen Bewohner eines Öl-exportierenden Landes ist das Wasser teurer. Deshalb ist es für manche Organis-

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

men durchaus sinnvoll, wenn ihnen genügend Energie zur Verfügung steht, aber der Stickstoff limitierend ist, Enzyme abzubauen, die zu bestimmten Zeiten nicht gebraucht werden. Ein Enzym mit kurzer Halbwertszeit (2-3 Stunden) ist dabei geeigneter als eins mit der sonst üblichen langen Lebensdauer.

4.2 Rhythmen der Aggregation, Phototaxis, Vertikalwanderung und Mobilität

Bei *Gonyaulax*-Kulturen bilden die Zellen Schwärme. Sie können in Petrischalen beobachtet werden (Abbildung 4.17 und [1247]). Dieses Verhalten stellt einen Populationsrhythmus dar, der drei Wochen endogen abläuft und dann desynchronisiert ist. Am Tage ist die Population mehr an der Oberfläche. Es ist noch unbekannt, welche individuellen Parameter (Mobilität, Vorzugs-Schwimmrichtung, Schweben, Unterschiede in der Mikroumwelt durch die Photosynthese) das Schwarmverhalten hervorrufen. Vielleicht beruhen auch die 'roten Tiden' des Phytoplanktons auf diesen Phänomenen. Chemische Signale scheinen keine Rolle zu spielen.

Der Aggregationsrhythmus ändert seine Periodenlänge mit der Lichtintensität. Allerdings hängt die Änderung von der Wellenlänge des Lichtes ab. Im Rotlicht steigt die Periode mit zunehmender Lichtintensität, im Blaulicht nimmt sie ab (Abbildung 4.18). Es wird vermutet, dass zwei verschiedene Photorezeptoren und möglicherweise auch zwei Uhren beteiligt sind ([1249, 1253, 1035]). Dafür spricht, dass Lichtpulse die Biolumineszenz und die Aggregation unterschiedlich beeinflussen. Der B-Oszillator, der die

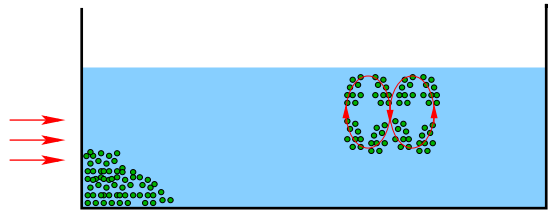


Abbildung 4.17: Schwarmbildung bei *Lingulodinium polyedrum* in einer Petrischale, die seitlich mit Licht von $120 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{sec}$ bestrahlt werden. Am Tage bilden sich an der Oberfläche des Seewassers Schwärme, bei denen in der Mitte der Ansammlung die Zellen nach unten sinken und am Rande nach oben aufsteigen. In der Nacht setzen sich die Zellen in der ursprünglich dem Licht zugewandten Seite ab. Nach [1247]

Biolumineszenz steuert, reagiert auf blaues Licht, der A-Oszillator, der die Aggregation steuert, reagiert auf blaues und rotes Licht. Im Grünlicht (550 nm) sind die Zellen blind ([1034]).

Bei *Gyrodinium dorsum* und *Gymnodinium splendens*, zwei weiteren Dinoflagellaten, wurde eine rhythmische Phototaxis beobachtet ([1441]). Das Maximum der Empfindlichkeit liegt bei 450 nm. Die rhythmische Vertikalwanderung (mit einem Minimum vor dem Lichtauszeitpunkt) kann nicht allein durch Phototaxis erklärt werden. Möglicherweise sind beide Rhythmen circadian.

Bei *Peridinium gregarium* gibt es einen Mobilitätsrhythmus. Nachts sind die Zellen bewegungslos und sinken deshalb auf den Grund. Bei *Lingulodinium* könnte das im Licht-Dunkel-Wechsel auch der Fall sein, im Dauerlicht gibt es aber keinen Rhythmus.

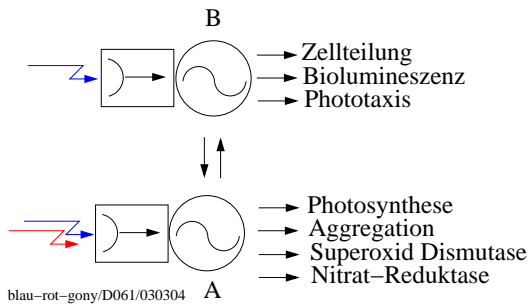


Abbildung 4.18: Das circadiane System von *Lingulodinium* soll aus einem A- und B-Oszillator bestehen. Der A-Oszillator (unten) kontrolliert unter anderem die Aggregation der Zellen, der B-Oszillator dagegen neben Zellteilung und Phototaxis die Biolumineszenz. Blaulicht synchronisiert den B-Oszillator, Blau- und Rotlicht den A-Oszillator. Nach [1034]

4.3 Chloroplastenrhythmen

Wenn man Chloroplasten isolieren könnte, die noch einen circadianen Rhythmus zeigen, hätte man ein sehr geeignetes Minimalsystem zur Hand, das verschieden manipuliert werden könnte. Das ist leider bisher noch nicht möglich, aber in vivo wurden mehrere circadiane Änderungen an Chloroplasten beobachtet. Einige von ihnen wurden nicht an *Lingulodinium* gefunden, sondern an anderen Dinoflagellaten.

So ändern sich zum Beispiel die Chloroplastenzahl, -gestalt und Ultrastruktur circadian. Es gibt bei *Pyrocystis noctiluca* circadiane Bewegungen von Chloroplasten ([565] und Abbildung 4.19). In der Nacht sind die Chloroplasten im Zentrum der Zelle zusammengezogen, am Tage dagegen ausgebreitet. Auch bei *Pyrocystis lunula* ändert sich die Lage der Chloroplasten circadian: Hier ziehen sie sich in der Nacht in die Spitzen der Zelle zurück, während

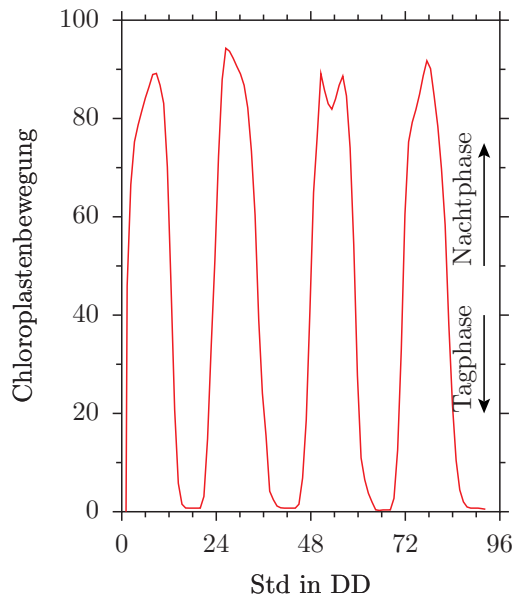


Abbildung 4.19: *Pyrocystis noctiluca* zeigt eine circadiane Chloroplastenbewegung im Dauerdunkel (Prozentsatz der Zellen, deren Chloroplast auf weniger als ein Viertel der Zelloberfläche ausgedehnt ist). Hohe Werte in der Nachtphase, niedrige in der Tagphase. Nach [565]

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

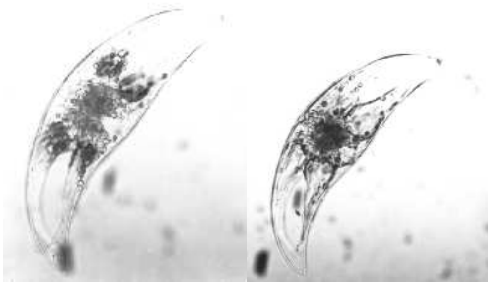


Abbildung 4.20: Die Chloroplasten von *Pyrocystis lunula* ändern ihre Lage circadian. Vom expandierten Zustand des Tages (links) ziehen sie sich in der Nacht in die cytoplasmatischen Stränge der vier Hörner zurück (rechts). Aufnahmen von Hardeland

sie am Tage im Zentrum liegen ([565] und Abbildung 4.20, siehe auch Kapitel 5). Im Dauerlicht beträgt die Periode 21 bis 23 h. Der Rhythmus verschwindet aber im Dauerlicht mit Intensitäten über 100 Lux. Die Ultrastruktur der Chloroplasten schwankt circadian ([1365]). Plastidenbewegungen von *Pyrocystis acuta* stehen ebenfalls unter circadianer Kontrolle ([563]).

Circadiane Unterschiede finden sich auch in der Ultrastruktur subzellulärer Strukturen wie die Thylakoidanordnung in den Chloroplasten von *Lingulodinium* (Abbildung 4.21). In der subjektiven Nacht (CT 18) liegen die Thylakoide enger zusammen (oberer Teil der Abbildung) als am subjektiven Tag (CT6, unterer Teil der Abbildung, [621]). Am subjektiven Tag haben die Thylakoide zwei Lamellen, in der subjektiven Nacht drei.

Die photosynthetischen Einheiten in der Thylakoidmembran unterscheiden sich: In der subjektiven Nacht ist ein Teil von der Elektronenübertragung entkoppelt. Die Assoziation und Dissoziation der Antennen des Photosystems II schwankt rhythmisch. Dadurch wird die Erregungs-

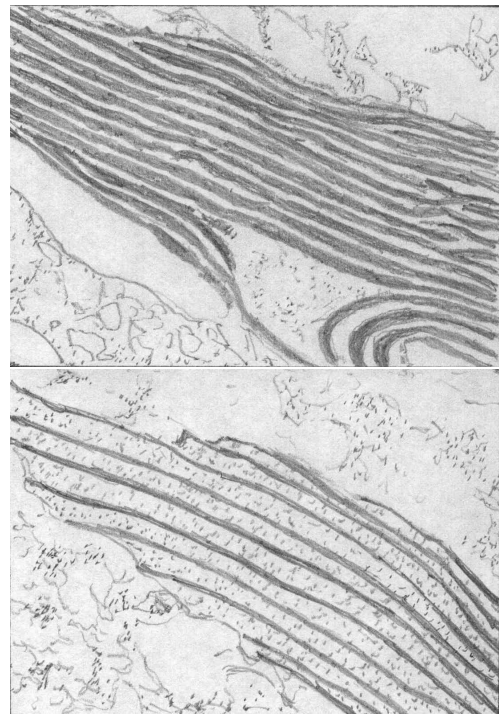


Abbildung 4.21: Die Thylakoide in den Chloroplasten von *Lingulodinium polyedrum* zeigen circadiane Unterschiede. In der subjektiven Nacht (CT 18) liegen sie enger zusammen (oberer Teil der Abbildung) als am subjektiven Tag (CT6, unterer Teil der Abbildung). Vom Autor gezeichnet nach [621]

energie zwischen Photosystem I und Photosystem II unterschiedlich verteilt. [1303] untersuchten die Ursache der circadianen Sauerstoffproduktion. Sie fanden mit dem Elektronenakzeptor Methylviologen, dass der Elektronenfluß im Photosystem I konstant ist, aber in Photosystem I schwankt. Demnach sind nur Änderungen im Photosystem II für den Photosyntheserhythmus von *Lingulodinium* verantwortlich (Abbildung 4.22, siehe auch nächsten Abschnitt).

4.4 Circadiane Rhythmen in der Photosynthese

Strukturelle Änderungen im Photosyntheseapparat zeigten bereits, dass circadiane Rhythmen die Photosynthese beeinflussen. Eine Reihe von Vorgängen sind bei *Lingulodinium* beteiligt: CO₂-Aufnahme ([578]), Lichtreaktionen im Photosystem II⁶, Chlorophyllfluoreszenz und -Abbau⁷ sind Beispiele. Photosynthese ist aber nicht ein Bestandteil der Uhr: Wird sie mit DCMU gehemmt (blockiert den Elektronenfluss im Photosystem II), läuft die Uhr trotzdem weiter ([1446]).

CO₂-fixierende Enzyme zeigen keinen Rhythmus. Auch die O₂ Aufnahme ist konstant. Die Atmung ist daher nicht für den

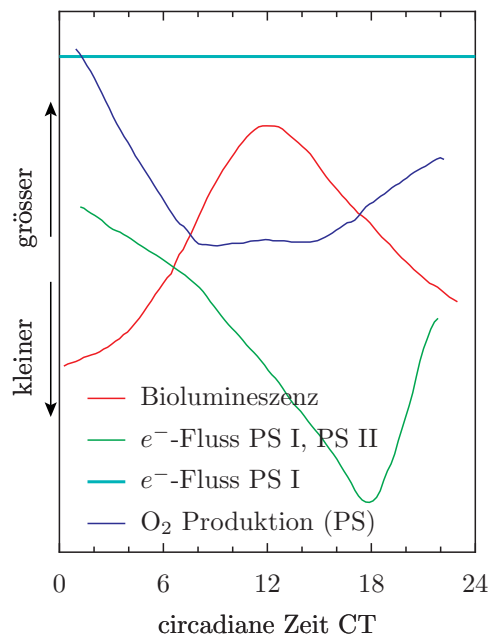


Abbildung 4.22: Grundlagen des Photosynthese-Rhythmus bei *Lingulodinium polyedrum*. Die Photosynthese (PS, blaue Kurve) schwankt circadian (Sauerstoffproduktion gemessen). Sie hat niedrige Werte in der Nachtphase, wenn die Biolumineszenz hoch ist (rote Kurve). Mit dem Elektronenakzeptor Methylviologen wurde gezeigt, dass der Elektronenfluß im Photosystem I konstant ist (PS I, blaugrüne Gerade), aber in Photosystem I und II circadian schwankt (PS I, PS II, hellgrüne Kurve). Demnach sind nur Änderungen im Photosystem II für den Photosynthese-Rhythmus von *Lingulodinium* verantwortlich. Die x-Achse gibt circadiane Zeit CT wieder. Die Meßgrößen sind nicht auf der y-Achse angegeben. Siehe dazu die Referenz [1303]

⁶Die Quantenausbeute der Photosynthese und der Elektronenfluss durch das Photosystem II von *Lingulodinium* schwankt im schwachen Dauerlicht periodisch. Das ist auch der Fall, wenn der Elektronenfluss vom Photosystem I entkoppelt wurde. Das entkoppelte Photosystem I dagegen zeigt keine circadianen Schwankungen im Elektronenfluss.

⁷Der Abbau des Chlorophylls ist am Tage geringer als in der Nacht. Circadiane Ionenflüsse durch die Thylakoidmembranen sind daran beteiligt ([1440]). Das Antennensystem des Photosystems II und die Anordnung der Antennenpigmente scheinen sich circadian zu ändern ([796]).

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

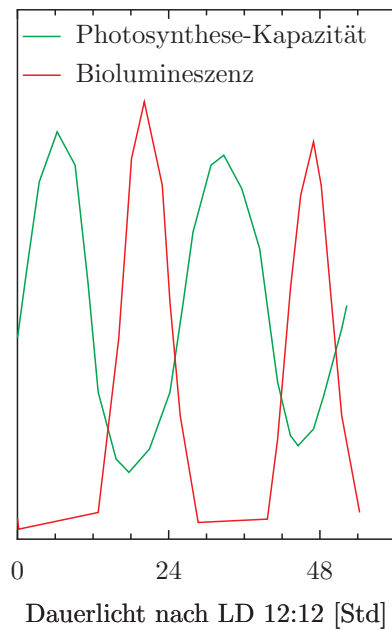


Abbildung 4.23: Photosynthetische Kapazität bei *Lingulodinium polyedrum* (grüne Kurve): Proben wurden zu verschiedenen Phasen für 15 Minuten während Starklicht mit $C^{14}O_2$ begast. Es wurde bestimmt, wie viel C^{14} aufgenommen wurde. Zusätzlich wurde der Verlauf der Biolumineszenz dargestellt (rote Kurve). Nach [578]

circadianen Rhythmus verantwortlich. In der Mitte der subjektiven Lichtperiode ist die O_2 Abgabe hoch, in der Mitte der subjektiven Dunkelperiode niedrig (Abbildung 4.23).

Da sich die Dichte einer Zelle mit der Photosynthese ändert, konnte mit Hilfe eines Cartesischen Tauchers ein circadianer Rhythmus in einer einzelnen *Lingulodinium*-Zelle nachgewiesen werden (Abbildung 4.24, [1436], <http://de.wikipedia.org/wiki/Cartesischer-Taucher>). Auch hier verschwindet der Rhythmus bei hoher Lichtintensität. Die Dämpfung beruht also nicht auf einer Desynchronisation der Rhythmen zwischen den

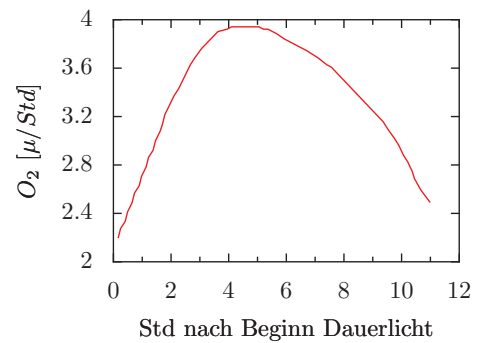


Abbildung 4.24: Der Verlauf der Photosynthese einer einzelnen *Lingulodinium*-Zelle wurde während der Lichtperiode mit einem Cartesischen Taucher bestimmt. Die Dichte der Zelle hängt von der Sauerstoffproduktion ab. Damit ändert sich die Position des Cartesischen Tauchers (in dem sich die Zelle befindet) im Gefäß. Nach [1436]

Einzelzellen einer Population.

4.5 Zellteilung

Die Zellteilung ist für Organismen äußerst wichtig. Um sich fortzupflanzen, müssen sich Zellen teilen. Die Länge des Zellzyklus wird hauptsächlich durch die G_1 Phase bestimmt. Der Zyklus kann irgendwo zwischen 8 Stunden und 100 Tagen liegen. Wenn der 'restriction point' erreicht ist oder induziert wurde, kann der Zellzyklus nicht mehr angehalten werden. Die Zellen durchlaufen die S-Phase (DNA-Synthese, DNA-Verdopplung), G_2 Phase (Vorbereitung zur Mitose) und M-Phase (Mitose, also Teilung des Kerns und Cytokinese), bis die Tochterzellen sich gebildet haben.

Die Zellteilung erfolgt in einer Population von *Lingulodinium* im Licht-Dunkel-Wechsel vor allem am Morgen und im Dauerlicht am subjektiven Morgen (wenn also eigentlich Licht beginnen würde). Sie

4.6 Circadiane Rhythmen von Enzymen

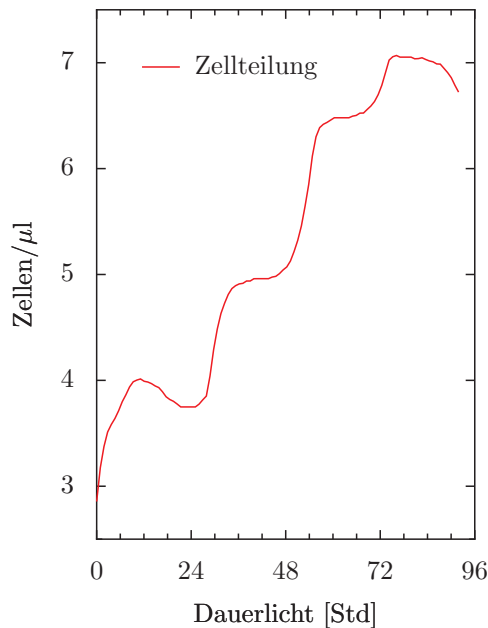


Abbildung 4.25: Circadianer Rhythmus der Zellteilung von *Lingulodinium polyedrum*: Die Zahl der Zellen pro μl nimmt trotz Dauerlicht (von 3000 Lux) nicht kontinuierlich, sondern stufenförmig zu. Auf der x-Achse ist die circadiane Zeit CT aufgetragen. Periodenlänge ist etwa 24 Stunden. Nach [1510]

ist also circadian kontrolliert. Die Generationsdauer einer Zelle dauert unter der verwendeten Lichtintensität im Schnitt 6-7 Tage (Abbildung 4.25, [1441]).

Der Zellteilungszyklus einer Zelle stellt also keinen eigenen circadianen Rhythmus dar, sondern wird nur von der circadianen Uhr gesteuert ([1442]). Das erfolgt durch 'gating', also Zellteilungen zu bestimmten Zeitfenstern ([1510]). Mitosen finden sich im allgemeinen gegen Ende der Dunkelperiode oder etwas früher, bei *Gymnodinium splendens* allerdings am frühen Abend. Die Cytokinese dauert bei *Lingulodinium* eine Stunde. Bei *Pyrocystis fusiformis*, einem bewegungslosen Dinoflagel-

lat, mit einem 4-5 tägigen Zellzyklus, läuft parallel zum Zellzyklus ein Formwechsel ab ([1448]). Der Zellteilungsrythmus ist nicht mit dem Biolumineszenzrythmus verbunden: Zellen, die sich nicht teilen, zeigen noch eine circadiane Biolumineszenz, und Colchizin-behandelte Zellen ebenfalls.

Der Zellzyklus kann synchronisiert werden, indem die Zellen nach Größe ausgesiebt werden ([652], [653]). Nach der Zellteilung wird die Phase des circadianen Rhythmus auf die Tochterzellen übertragen ([651]).

Unter optimalen Bedingungen wird die Zellteilung (untersucht an *Euglena* und *Chlamydomonas*) allein vom Teilungsmechanismus bestimmt. Bei suboptimalen Bedingungen steuert eine ultradiane Uhr die Teilung ([912]). Unter Bedingungen, die nur langsames Wachsen erlauben, kommt dann die circadiane Uhr zum Tragen (gating, [909]). Verschiedene Modelle wurden vorgeschlagen, um den Zellzyklus und seine zeitliche Steuerung zu simulieren ([1494], Übersicht [909]).

4.6 Circadiane Rhythmen von Enzymen

Circadiane Rhythmen wurden bei einer Reihe von Enzymen von *Lingulodinium* gefunden. Die Nitrat-Reduktase gehört dazu (Abbildung 4.26 und [1198], [462]). Sie ist das erste Enzym des Stickstoff-Assimilationsweges und wandelt Nitrat in Nitrit um. Ihre Konzentration schwankt circadian mit einem Maximum in der (subjektiven) Tagphase. Ein anderes Enzym, die Superoxiddismutase, hat ihre höchste Aktivität ebenfalls zur Tagphase (Abbildung 4.26 und [240]). Ob ihre Konzentration circadian schwankt, ist nicht be-

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

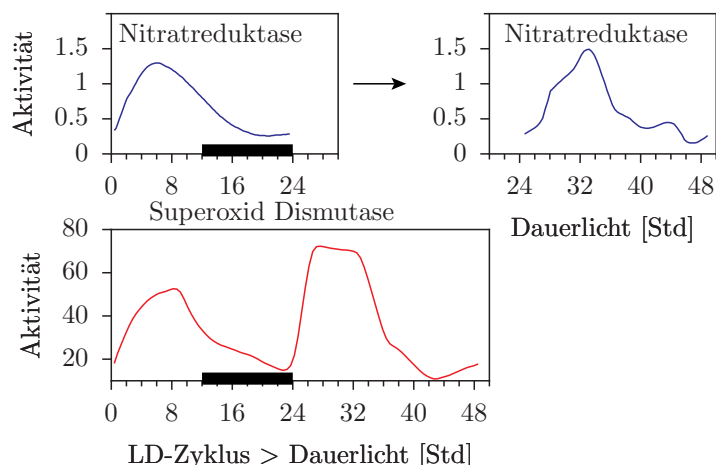


Abbildung 4.26: Circadianer Rhythmus der Nitrat-Reduktase (oben) und der Superoxiddismutase bei *Lingulodinium polyedrum*. Oben links: Im Licht-Dunkel-Wechsel von 12:12 Stunden Weisslicht von $150 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{sec}$, rechts im Dauerlicht (Stunden nach Beginn des Dauerlichtes $35 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{sec}$). Aktivität der Nitrat-Reduktase in relativen Einheiten pro mg. Nach [1198]. Die Superoxiddismutase (unten) zeigt hohe Aktivität in der Lichtperiode. In der Dunkelperiode sinkt die Aktivität und erreicht ein Minimum am Ende der Nacht. Im anschließenden Dauerlicht setzt sich dieser Rhythmus fort. Er ist also circadian. Nach [240]

kannt. Dieses Enzym ist ein Superoxide-Anionen-Fänger ('scavenger'). Im Fall der RUBISCO, dem häufigsten Enzym der Biosphäre, weil es CO_2 während der Photosynthese fixiert, schwankt die Aktivität circadian, während die Menge des Enzyms konstant bleibt ([954]). Im Gegensatz zu diesen Enzymen hat die Tyrosin-Aminotransferase ihre höchste Aktivität in der Nacht ([532]). Das war auch der Fall beim Enzym Luciferase, die am Biolumineszenzrhythmus beteiligt ist ([342], [705]). Generell ist die Proteinsynthese in der Tag-Phase höher als nachts. Die meisten Hitzeschock-Proteine haben eine konstante Synthese, aber bei einigen schwankt sie circadian mit einem Maximum um CT15. Ribosomale Proteine werden circadian phosphoryliert ([406]). Wird die Proteinphosphorylierung mit 6DMAP

gehemmt, wird die Periode verlängert. Bei höheren Konzentrationen verschwindet der Rhythmus ([246]).

4.7 Wirkung von Substanzen auf den circadianen Rhythmus, Membranen

Verschiedene Substanzen beeinflussen den circadianen Rhythmus von *Lingulodinium*. Wie bereits erwähnt, ist die Proteinsynthese am Mechanismus der circadianen Uhr beteiligt. Aber Membranen scheinen ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Das ist interessant, da die Fluidität von Membranen Temperaturkompensiert ist. Man könnte auf diese Weise die Temperatur-Kompensation der Periodenlänge circadianer Rhythmen

4.8 Rhythmen bei weiteren Dinoflagellaten

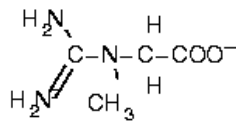


Abbildung 4.27: Chemische Formel des Creatins. In [1255]

erklären (siehe auch 5.6). Membranaktive Substanzen wie K⁺, Li⁺, D₂O, Valinomycin ([1439]), Alkohole ([1445], [1457]), Vanillinsäure (depolarisiert Membranen, [768]) beeinflussen circadiane Rhythmen. Auch das spricht für die Bedeutung von Membranen für circadiane Rhythmen. Allerdings könnte es sich auch um Stoffwechselunterschiede handeln oder die Proteinsynthese könnte beeinflusst sein. Als Test wurden Membraneigenschaften geändert und mit Fluoreszenzpolarisationstechniken gemessen. Dabei ergaben sich keine Korrelationen zwischen Membranen und der Periodenlänge ([1333]). Die Aktivität von Membran-gebundenen Enzymen und Membranpotentiale könnten sich aber rhythmisch ändern.

Andere Substanzen wie Acetaldehyd ([1455]) und Catecholamin ([560]) beeinflussen ebenfalls den Rhythmus, während Atmungshemmer, Photosynthesehemmer ([1440]), Hemmstoffe der Organellen-Ribosomen, cAMP und DNA-Synthese keine Rolle spielen.

Creatin (Abbildung 4.27), eine Speicherform des ATP und Überträger von Energie-reichem Phosphat zwischen Mitochondrien und Energie-verbrauchenden Stellen, verkürzt die Periode von 23 auf 18 Stunden (Abbildung 4.28, [1255, 1257]). Es verstärkt den Phasen-verschiebenden

Effekt von Blaulicht und die Phototaxis. Creatin scheint jedoch in *Lingulodinium* nicht natürlich vorzukommen. Stattdessen gibt es eine andere Substanz, Gonyaulin, welche die Periode verkürzt⁸ ([1255], [1254]).

4.8 Rhythmen bei weiteren Dinoflagellaten

Circadiane Rhythmen kommen bei einer Reihe weiterer Dinoflagellaten vor. Einige von ihnen wurden bereits erwähnt. Es wäre für vergleichende Zwecke wünschenswert und nützlich, ihre Rhythmen näher zu untersuchen.

Biolumineszenz wurde auch bei *Ceratocorys horrida* gefunden. Sie verläuft ähnlich wie bei *Lingulodinium polyedrum*, aber das Blitzen und die dabei abgegebene Lichtmenge ist stärker ([862]). Bei *Pyrocystis lunula* ([1449]) gibt es ebenfalls einen Blitz- und Glimm-Rhythmus, der stärker ist als bei *Lingulodinium polyedrum* und empfindlicher auf Licht reagiert. Der Glimmrhythmus wird aber nicht circadian gesteuert. Offenbar ist hier die physiologische Steuerung der Luciferase anders als bei *Lingulodinium polyedrum* ([241]). Es scheint auch 100 mal mehr Luciferin vorhanden zu sein als bei *Lingulodinium*. Ferner gibt es bei dieser Alge kein Luciferin-Bindeprotein.

Auch bei *Pyrocystis fusiformis* ([1448]) ist die Biolumineszenz circadian geregelt. Sie ist stärker als bei *Lingulodinium*. Auch bei *Pyrocystis* hängt die Periodenlänge von der Lichtqualität (rot, blau) und der Lichtintensität ab ([241]). Auch die Photosynthese, die Zellteilung und die Bewegung von Chloroplasten sind circadian kontrolliert ([1448]).

⁸Gonyaulin hat eine Struktur, die einem Vorläufer von Ethylen ähnelt

4 Lingulodinium: Circadiane Rhythmen

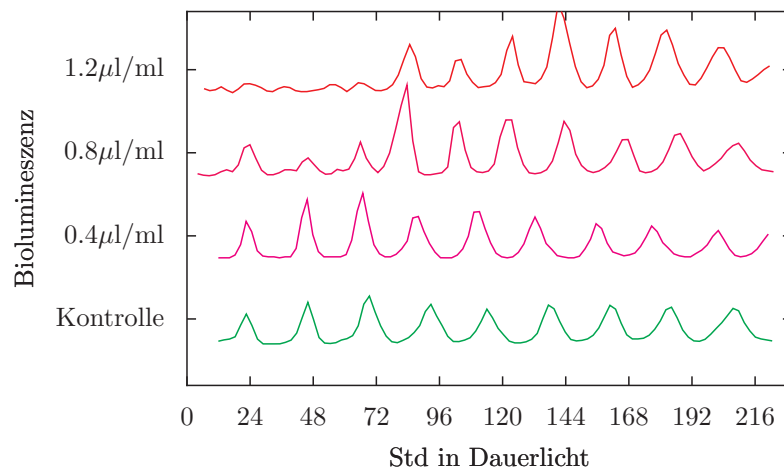
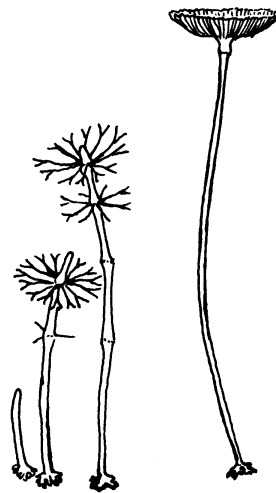


Abbildung 4.28: Wirkung von 5 bis 10 μM Creatin auf die Periodenlänge des Biolumineszenz-Rhythmus von *Lingulodinium polyedrum*. Die Algen wurden zunächst in einem 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel (Lichtintensität $100 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{sec}$) und dann im Dauerlicht ($40 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{sec}$) gehalten. Mit steigender Konzentration des Creatins wird die Periode zunehmend verkürzt. Die Zeit im Dauerlicht ist auf der x-Achse aufgetragen (in Stunden). Nach [1255]

5 Rhythmen bei Algen: Acetabularia

Acetabularia ist eine weitere Alge, bei der mehrere circadiane Rhythmen beobachtet werden können. Auf Grund ihrer außergewöhnlichen Größe können auch Rhythmen an Teilen dieser einzelligen Alge untersucht werden. Pflöpfungen können ebenfalls durchgeführt werden. Durch sie kann man versuchen, herauszubekommen, welche Bedeutung der Kern für die circadiane Uhr hat. Sauerstoffproduktion, Chloroplastenwanderung und elektrische Potentiale wurden als Zeiger der Uhr verwendet. Ein Modell des circadianen Mechanismus wurde vorgeschlagen und getestet.



Eine andere Alge, die circadiane Rhythmen besitzt, wurde wegen ihrer außergewöhnlichen Größe intensiv untersucht. Es handelt sich um *Acetabularia*. Diese Schirmalge gehört zu den *Dasycladaceae*, eine sehr alte Familie, die bereits vor 500 Millionen Jahren existierte. Je nach Art ist diese einzellige Alge wenige mm bis 25 cm groß (letztere ist *Acetabularia major* in der Torres Straße Australiens und in Papua-Neuguinea). Die Algen sind schlauchförmig gebaut und besitzen ein wurzelartiges Rhizoid. Im ausgebildeten Zustand besitzen sie einen Hut ("umbrella" italienisch, "mermaids wineglass" in den USA, Abbildung 5.1). Die meisten *Acetabularien* kommen in flachen Bereichen der Küsten tropischer und subtropischer Meere vor.

Abbildung 5.1: Verschiedene Stadien der einzelligen Schirmalge *Acetabularia mediterranea*. Die kürzeste ist eine keimende Zygote (aus der Verschmelzung zweier Gameten entstanden), die mit einem Rhizoid am Boden befestigt ist. Sie streckt sich zu einem Stiel und bildet Wirtel aus, die später wieder verloren gehen. Schließlich wird ein Hut gebildet, der in zahlreichen Kammern viele Zysten bildet. In ihnen entstehen die Gameten. Die Alge wird etwa 50 mm lang. Sie kommt im Mittelmeer und dem westlichen Atlantik vor. Nach [494]

5.1 Tagesrhythmische Phänomene

Im Labor kann *Acetabularia* in künstlichem Seewasser gehalten und Untersuchungen an ihr durchgeführt werden. Auf diese Weise wurden Tagesrhythmen der Sauerstoffproduktion während der Photosynthese ([1462]), von Enzymaktivitäten ([610]), der Chloroplastenwanderung und elektrischer Potentiale gefunden ([1351], [159], [814]).

Da der Kern im Fuß der Alge sitzt, konnte man Pfropfexperimente machen, um die Bedeutung des Kernes für die Tagesrhythmik zu untersuchen ([1351]).

Die Rhythmen lassen sich durch Licht-Dunkel-Wechsel synchronisieren. Lichtpulse und Dunkelpulse verschieben die Phase des Rhythmus. Blaulicht ist besonders wirksam. Es stößt auch den circadianen Rhythmus im elektrischen Potential und bei der Chloroplastenwanderung nach Dauerdunkelbehandlung wieder an ([132]). Auch die Zahl, Form und Ultrastruktur der Chloroplasten ändert sich tagesperiodisch (rund in der Dunkelperiode, oval in der Lichtperiode, siehe [1504] und dazu auch unter Spezialthemen Abschnitt 20, Formänderungen von Chloroplasten auf Seite 480). Ferner schwankt die RNA-Synthese circadian ([1503]). Die circadianen Rhythmen sind Temperaturkompensiert mit einem $Q_{10} < 1$ ([743], [91]). [1354] zeigten, dass gelegentlich die circadiane Chloroplastenwanderung durch eine achtstündige Dunkelperiode verschoben wird, der Rhythmus des elektrischen Potentials jedoch nicht. Das würde für zwei Uhren sprechen.

5.2 Registriermethoden

Die Photosynthese wurde an *Acetabularia* durch die Sauerstoffproduktion gemessen. Dazu wurde eine polarografische Methode verwendet ([999]). Eine Platin-Elektrode steckt im Seewasser, das durch ein Gefäß mit einer einzelnen Alge strömt. Je nach dem Sauerstoffgehalt ändert sich die Spannung, die registriert werden kann (Abbildung 5.2). Eine automatische Registrieranlage wurde entwickelt ([159], [1353]), mit der 60 *Acetabularia* gleichzeitig alle 20 Minuten gemessen werden können. Die Daten wurden per Computer gespeichert, dargestellt und analysiert. Die Messungen zeigen tagesperiodische Änderungen. Sie beruhen auf einem circadianen Rhythmus der Photosynthese. Der O_2 Rhythmus ist auch im Dauerlicht zu beobachten. Das elektrische Potential der Zellen wurde mit einer Mikroelektrode gemessen, verstärkt und über einen Schreiber oder mit einer automatischen Langzeit-Registrieranlage mit einem Computer gemessen ([159]). Es schwankt tagesperiodisch.

Die Chloroplasten wandern in der Nacht zum Rhizoid am Fuß der Alge und am Tage zu den oberen Teilen der Alge. Auch dieses Phänomen wird circadian gesteuert. Es lässt sich unter dem Mikroskop beobachten und mit Hilfe von Lichtschranken photoelektrisch automatisch registrieren ([814], [1353]). Die Gestalt der Chloroplasten ändert sich ebenfalls circadian ([1500], [1501]).

5.3 Bedeutung des Kernes für den circadianen Rhythmus

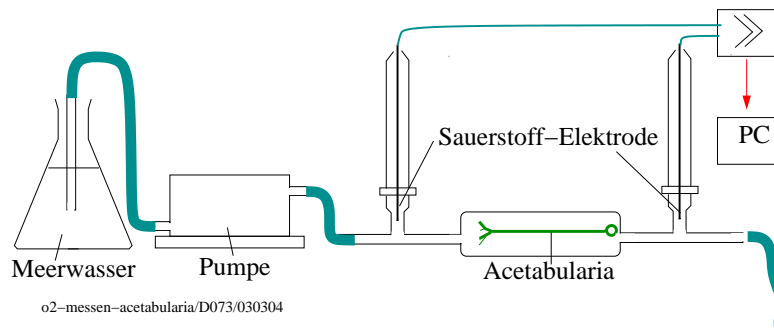


Abbildung 5.2: Die *Acetabularia*-Alge befindet sich in einem Glasgefäß und wird ständig über eine Pumpe mit neuem Seewasser versorgt. Der Sauerstoffgehalt des Wassers wird vor und hinter der Alge mit je einer Sauerstoffelektrode gemessen. Die Differenz der Werte wird verstärkt und über einen PC registriert. Sie ist ein Maß für die Photosynthese der Zelle. Nach [1352]

5.3 Bedeutung des Kernes für den circadianen Rhythmus

Wegen ihrer Größe können *Acetabularien* für Versuche benutzt werden, die sich mit anderen Objekten nur schwer oder gar nicht durchführen lassen. Zum Beispiel kann die Rolle des Kernes für den circadianen Mechanismus untersucht werden. Die Zelle kann während der vegetativen Phase leicht entkern werden. Da sich der Kern zu dieser Zeit im Rhizoid befindet, braucht man dieses nur abzuschneiden. Der Kern einer anderen Zelle kann gewaschen und in ein kernfreies Zellfragment implantiert werden ([554]).

Die Rolle des Kernes für den circadianen Rhythmus wurde von [1444], [1350], von [743] und besonders eingehend von [1462] näher untersucht. Die O_2 -Produktion bei der Photosynthese ist auch ohne Zellkern rhythmisch (Abbildung 5.3). Der circadiane Rhythmus ist im kernlosen und kernhaltigen Teil weiterhin zu beobachten. Also befindet sich der Oszillator im Cytoplasma. Die Integrität der

Zelle ist für den circadianen Rhythmus nicht nötig. Auch kleinere Zellfragmente zeigen noch einen circadianen Rhythmus. Warum ist das so? Es zeigte sich, dass die mRNA von *Acetabularia* besonders dann, wenn der Kern fehlt, für Wochen stabil ist.

Der Kern spielt jedoch eine Rolle: Pflöpft man Rhizoide von *Acetabularien* auf Stiele von Algen mit phasenverschobenem Rhythmus der O_2 -Produktion, wird deren Rhythmus im Dauerlicht vom kernhaltigen Rhizoid bestimmt (Abbildung 5.4, [1350]). Um cytoplasmatische Effekte (wie beispielsweise über mRNA) auszuschließen, wurden nur Zellkerne phasenverschoben synchronisierter Algen implantiert. Auch hier wurde der Rhythmus vom Kern bestimmt. Werden Rhizoid und oberer Teil einer *Acetabularia* unterschiedlichen Licht-Dunkel-Wechseln ausgesetzt, wird der Rhythmus der O_2 -Produktion so eingestellt, wie das Rhizoid beleuchtet wurde. [1501] pflöpft arrhythmische Stiele von *Acetabularia* auf Rhizoide rhythmischer Algen. Es konnte danach wieder ein Rhythmus der O_2 -Produktion beobachtet werden.

5 Rhythmen bei Algen: *Acetabularia*

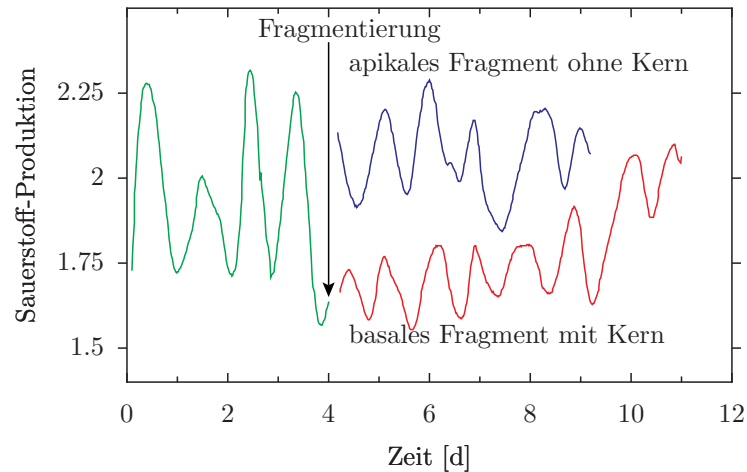


Abbildung 5.3: O_2 Rhythmus vor (grüne Kurve, bis senkrechten Pfeil) und nach Fragmentierung einer *Acetabularia mediterranea* Zelle in einen kernlosen apikalen (blaue Kurve) und einen kernhaltigen basalen Teil (rote Kurve). Nach [1352]

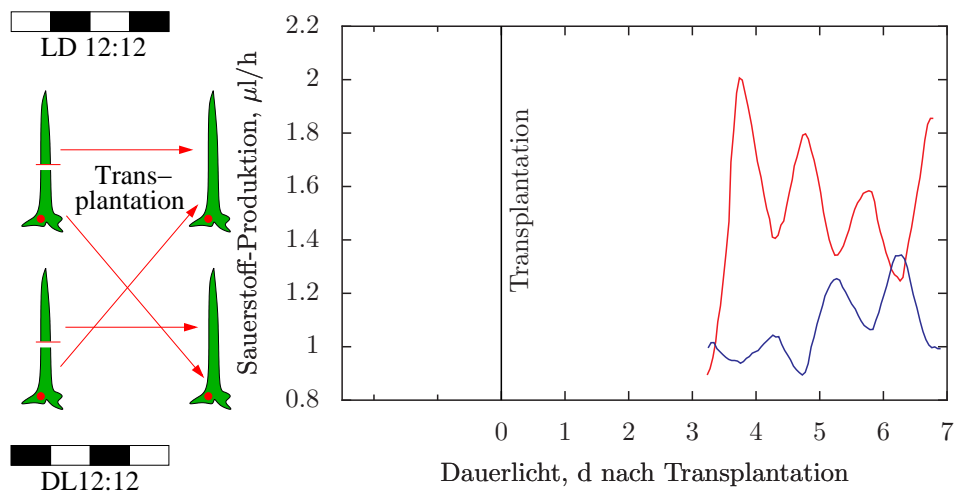


Abbildung 5.4: Zwei *Acetabularia* Algen wurden in inversen Licht-Dunkel-Zyklen gehalten (siehe LD 12:12 und die schwarzen und weißen Balken vor der Transplantation über und unter den *Acetabularien*). Das Rhizoid mit dem (in der Abbildung rot markierten) Kern der Alge links oben wurde mit dem Stiel der Alge links unten gepfropft, auf das Rhizoid der unteren linken Alge wurde der Stiel der oberen linken Alge gepfropft. Die nach drei Tagen begonnene Messungen zeigen gegenläufige Rhythmen. Vergleiche mit Kontrollen (nicht dargestellt) zeigen, dass der Kern die Phasenlage des Pflanzproduktes bestimmt. Nach [1350]

Es zeigt sich also ein Paradoxon: Obwohl eine *Acetabularia* auch ohne Zellkern einen circadianen Rhythmus zeigt, wird nach diesen Autoren die Phase durch den Zellkern determiniert.

5.3.1 Translations-Membran Modell von Schweiger

Da auch kernlose *Acetabularien* circadian Photosynthese betreiben, ist offenbar keine kontinuierliche Transkription des Kerngenoms für die Schwingungen nötig. Dafür spricht auch, dass ein Hemmstoff der Transkription im Kern, Actinomycin, den Rhythmus der Algen nicht unterbindet ([1000]). Hemmstoffe der Transkription in Organellen wie Rifampicin haben ebenfalls keinen Einfluss auf den circadianen Rhythmus ([1000], [1502]). Dagegen ist für den Ablauf des circadianen Rhythmus die Translation nötig, da Hemmstoffe wie Cycloheximid die circadiane Oszillation unterbinden ([1000, 743]).

Aus diesen Beobachtungen leitete Schweiger ein Translations-Membran Modell ab (Abbildung 5.5). Zentrale Komponenten des Oszillators sind essentielle Membranproteine in den Thylakoiden der Chloroplasten. Sie beeinflussen die Permeabilität für Ionen. Durch Rückkopplung wird dadurch die Translation des Membranproteins an 80s Ribosomen gehemmt. Die Membranproteine werden allmählich abgebaut und damit ändert sich die Permeabilität für Ionen. Die Hemmung der Translation hört auf.

Welche Experimente unterstützen dieses Modell und wie werden damit bestimmte Eigenschaften der circadianen Uhr wie Temperaturkompensation erklärt? [572] fanden ein Kern-kodiertes Protein P230 in der Chloroplastenfraktion kernhaltiger und kernloser *Acetabularien*.

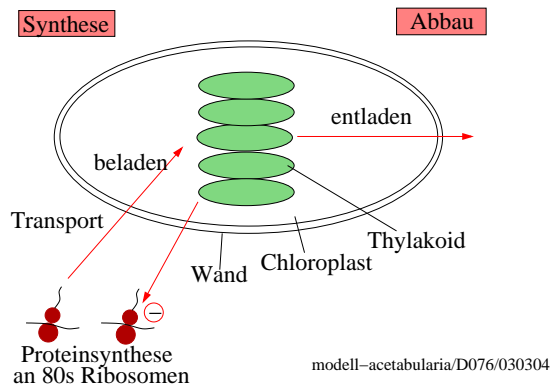


Abbildung 5.5: *Translations-Membran-Modell des circadianen Mechanismus von Acetabularia von Schweiger und Schweiger. Essentielle Proteine werden durch 80s Ribosomen hergestellt und über das Cytosol in die Chloroplasten transportiert. Dort werden sie in die Thylakoid-Membranen eingebaut. Nach dem Beladen wird die Proteinsynthese gehemmt, die essentiellen Proteine abgebaut, bis die Thylakoide entladen sind (Abbau, rechter Teil der Abbildung). Jetzt kann der Zusammenbau (Synthese, linker Teil der Abbildung) wieder beginnen. Nach [390]*

5 Rhythmen bei Algen: *Acetabularia*

Es wird unter Konstantbedingungen circadian synthetisiert. Durch Cycloheximid, einem Hemmstoff der Proteinsynthese an 80s Ribosomen, kann seine Translation Phasen-abhängig gehemmt werden. Cycloheximid verschiebt außerdem den circadianen Rhythmus der Photosynthese je nach der Phase, zu der es gegeben wurde. Es könnte sich also dabei um ein essentielles Protein des Modells handeln.

Die Temperaturkompensation des circadianen Rhythmus soll nach diesem Modell folgendermaßen zustandekommen (siehe Abbildung 5.6): Die Translation der essentiellen Membranproteine an 80s Ribosomen hat einen Q_{10} von 2-3, die Integration des Proteins in die Membranen der Chloroplasten aber einen Q_{10} von weniger als 1 (wegen des geringeren Ordnungszustandes bei höherer Temperatur ist auch die Integration schwieriger).

[1582] überprüfte die Ergebnisse an kernhaltigen und kernlosen *Acetabularien*. Er benutzte statt der O_2 -Abgabe die circadiane Chloroplastenbewegung im Rhizoid mit Lichtschränken, wie von [1329] beschrieben (Abbildung 5.7). Statt zwei Messwerten pro Tag wie bei [1350] wurde hier jede Minute ein Messwert erhalten und über eine Stunde gemittelt. Algen mit Rhizoid zeigten eine Periodenlänge von 25.4 Stunden unter Konstantbedingungen, Algen ohne Rhizoid 26.2 h. Der Kern beeinflusst also sehr wohl den Rhythmus, wenn auch in geringem Maße. Kontrollen zeigen Phasenunterschiede bis zu 4 Stunden zueinander. Woolum konnte mit unterschiedlicher Beleuchtung des oberen Teils der Algen und des Rhizoids die Ergebnisse von Schweiger nicht reproduzieren. Der Kern gab keine Phaseninformation an den oberen Teil der Algen. Offenbar braucht der Oszillator eine stabile mRNA, aber keine mRNA Synthese. Ac-

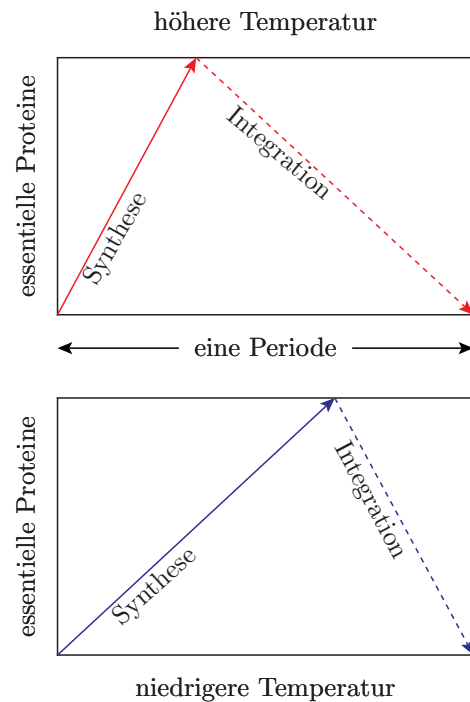


Abbildung 5.6: Temperaturkompensation des circadianen Rhythmus von *Acetabularia*. Bei hoher Temperatur verläuft die Synthese der essentiellen Proteine rascher, die Integration in die Thylakoide aber langsamer. Bei niedriger Temperatur ist die Synthese verlangsamt, die Integration aber beschleunigt. Auf diese Weise ist die Länge der Periode nur wenig von der Temperatur abhängig. Die Geschwindigkeit wird durch die Steigung der Geraden wiedergegeben. Nach [390]

5.5 Interagieren Zellen miteinander?

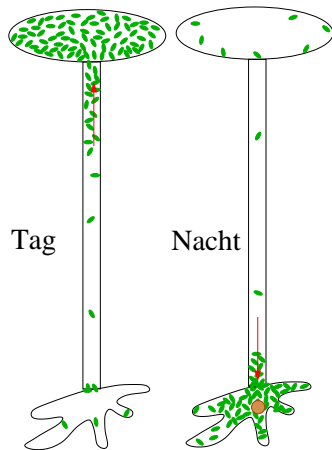


Abbildung 5.7: Circadiane Chloroplastenwanderung in einer *Acetabularia mediterranea* Zelle. Am Tage im Hut und oberen Stiel angereichert (links), nachts im Rhizoid und unteren Teil des Stiels. Nach [1352]

tinomycin, welches die mRNA Synthese hemmt, hatte keinen Effekt auf die Phase. Nur die Amplitude des Rhythmus wurde verringert ([1447], [1502]).

5.4 Mehrere Oszillatoren?

Sind die verschiedenen circadianen Schwingungen bei *Acetabularia* alle von einer Uhr kontrolliert? Die Chloroplastenbewegung, elektrische Potentiale und Sauerstoffproduktion wurden an einer Zelle gleichzeitig gemessen ([1353]). Sie blieben immer in gleicher Phase zueinander, auch wenn die Temperatur des Wassers geändert wurde. Entweder werden die verschiedenen Rhythmen also von einer Uhr getrieben, oder es sind verschiedene Oszillatoren, die aber miteinander stark gekoppelt sind. Für letzteres spricht eine Beobachtung von [572]: Die circadiane Chloroplastenwanderung und die circadiane Änderung des elektrischen Po-

tentials werden durch einen 8 stündigen Dunkelpuls im Dauerlicht normalerweise (phasenabhängig) gemeinsam in der Phase verschoben. Gelegentlich kommt es aber vor, dass nur der eine Rhythmus sich verschiebt, der andere nicht. Das würde dafür sprechen, dass zwei verschiedene Uhren die beiden gemessenen Vorgänge kontrollieren.

5.5 Interagieren Zellen miteinander?

Es wurde geprüft, ob *Acetabularia*-Zellen miteinander interagieren ([998]). 50 Zellen, die in einem bestimmten 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel gehalten wurden, kamen in ein Gefäß mit einer einzelnen *Acetabularia*, die um 12 Stunden Phasen-verschoben gehalten worden war (also Licht hatte, wenn die 50 Zellen im Dunkeln waren). Unter Konstantbedingungen beeinflussten diese Zellen die Einzelzelle nicht. Sie behielt ihren vorher eingestellten Rhythmus unverändert bei (7 Tage gemessen). Auch *Euglena* und *Lingulodinium* beeinflussen sich nicht gegenseitig.

5 Rhythmen bei Algen: *Acetabularia*

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

Erst kürzlich wurde entdeckt, dass Prokaryonten circadiane Rhythmen besitzen. Sie äußern sich bei der Photosynthese, der Stickstofffixierung, der Kohlehydratsynthese, der Zellteilung. Ein Luciferase-exprimierendes Reporter gen wurde eingefügt, sodass mit Hilfe der Lumineszenz die circadiane Uhr leicht erkannt werden kann. Zahlreiche Mutanten wurden gefunden, bei denen der circadiane Rhythmus geändert ist oder fehlt. Gene wurden identifiziert, die am Uhrwerk beteiligt sind. Mit ihnen konnte der Mechanismus der Uhr untersucht und ein Modell aufgestellt werden. Solche Mutanten wurden auch benutzt, um die adaptive Bedeutung circadianer Rhythmen zu prüfen.

Wenn wir den Mechanismus circadianer Kontrollsysteme untersuchen und schließlich auch verstehen wollen, ist es vorteilhaft, möglichst einfache Systeme zu verwenden. Es soll natürlich ein circadianes Uhrwerk besitzen, aber nicht kompliziert sein, sozusagen ein 'Minimalsystem'. Das ist bei allen Untersuchungen an Organismen eine gute Strategie. Wenn wir zum Beispiel an bestimmten Aspekten der Glykolyse interessiert sind, würden Hefezellen sich als ein geeignetes Minimalsystem anbieten. Sie wurden auch tatsächlich sehr intensiv für solche Studien untersucht. Ein Minimalsystem sollte eine einfache Struktur und Physiologie besitzen. Es sollte leicht zu kultivieren sein und keine Schwierigkeiten machen, damit zu experimentieren. Ferner sollte es möglichst auch genetischen und molekularbiologi-

schen Methoden zugänglich sein. Schließlich sollten die Zeiger der Uhr leicht zu registrieren sein.

Menschliche Blutzellen wurden als ein solches Minimalsystem vorgeschlagen (Abbildung 6.1). Sie sind auf den Transport von Sauerstoff von den Lungen in das Gewebe des Körpers spezialisiert. Wie alle Erythrocyten der Säuger besitzen sie im reifen Zustand keine Kerne und keine Nukleinsäuren. Sie enthalten auch keine anderen Organellen, die sich normalerweise in Zellen finden wie Mitochondrien, und können deshalb auch keine Atmung durchführen. Sie sind allein auf ihre Hauptaufgabe zugeschnitten: Sauerstoff an Hämoglobin zu binden und es über den gesamten Körper zu verteilen. Außerdem können Erythrocyten in vitro gehalten werden und lassen sich daher leicht im Labor untersuchen. Es gibt keine Schwierigkeiten, sie unter konstanten Bedingungen bei der gleichen Temperatur und anderen Bedingungen zu halten. Und das Wichtigste: Es wurde angegeben, dass verschiedene Enzyme circadian in ihrer Aktivität schwanken ([37], [36], [571]). Diese Arbeitsgruppe fand Änderungen der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, der sauren Phosphatase und der Acetylcholinesterase. Leider waren verschiedene Anstrengungen, diese wichtigen Befunde nachzuprüfen, bisher ohne Erfolg ([250], [251], [940], [1102]).

Ein anderes Minimalsystem mit cir-

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

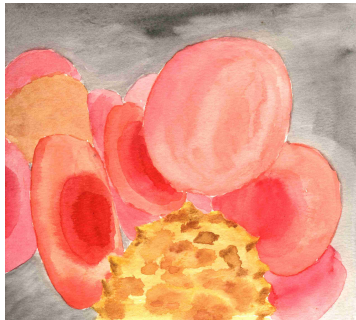


Abbildung 6.1: Erythrozyten des Menschen. Zelle vorn mit rauher Oberfläche ist eine weiße Blutzelle. Vom Autor gezeichnet nach [757]

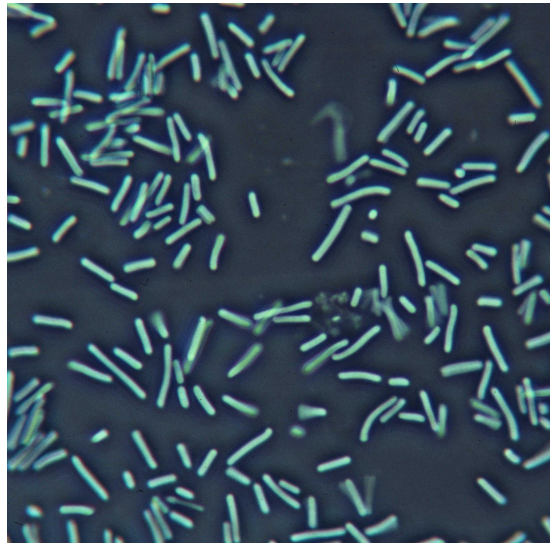


Abbildung 6.4: Cells of *Synechococcus elongatus* PCC 7942, a Cyanophyceae. Image kindly supplied by Takea Kondo, Nagoya University Japan

cadianen Änderungen sind Samen von Bohnenpflanzen. Trockene Samen besitzen eine extrem niedrige Atmung, keinen Nukleinsäurestoffwechsel und keine Nukleinsäuresynthese. Trotzdem soll die Atmung circadiane Änderungen zeigen ([176]).

Das gemeinsame dieser beiden Systeme ist das völlige Fehlen eines Nukleinsäurestoffwechsels. Das ist wichtig, weil mehrere der kürzlich vorgeschlagenen Modelle circadianer Systeme ein Rückkopplungssystem transkriptionaler und translationaler Ereignisse annimmt (siehe Kapitel 6, Unterabschnitt 14.2.5 und Abschnitt 16.8). Es wäre daher von höchstem Interesse, diese Versuche sehr sorgfältig zu wiederholen und dabei Fallen zu vermeiden, die zu falschen Interpretationen führen könnten.

Ein vor kurzem gefundenes und verwendetes Minimalsystem sind bestimmte *Cyanobacteria*. Für eine lange Zeit wurde angenommen, dass es circadiane Rhythmen nur bei Organismen mit einem echten Zellkern gibt, so genannte Eukaryonten. Prokaryonten sollten keine circadianen Uhren haben.

Es war daher eine große Überraschung, als in den achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts mehrere Arbeitsgruppen zeigten, dass circadiane Rhythmen auch bei *Cyanobacteria* existierten. Sie wurden erst an *Oscillatoria* nachgewiesen (Abbildung 6.5 und [1407]) und intensiv an *Synechococcus*- ([530, 1017], Abbildung 6.4) und *Synechocystis*-Arten untersucht. Dass die Photosynthese der Cyanobakterien nur im Licht ablaufen kann, ist selbstverständlich. Aber auch unter konstanten Dauerlichtbedingungen wird bei *Synechococcus* in der Photosynthese unterschiedlich viel Sauerstoff gebildet: Ein circadianer Rhythmus mit einer Periodenlänge von 20 Stunden ist dafür verantwortlich ([1017]). Die Stickstoff-Fixierung, Kohlenhydrat-Synthese und Photosynthese, aber auch die Zellteilung und andere Prozesse stehen unter circadianer Kontrolle (Abbildung 6.2 und 6.3).

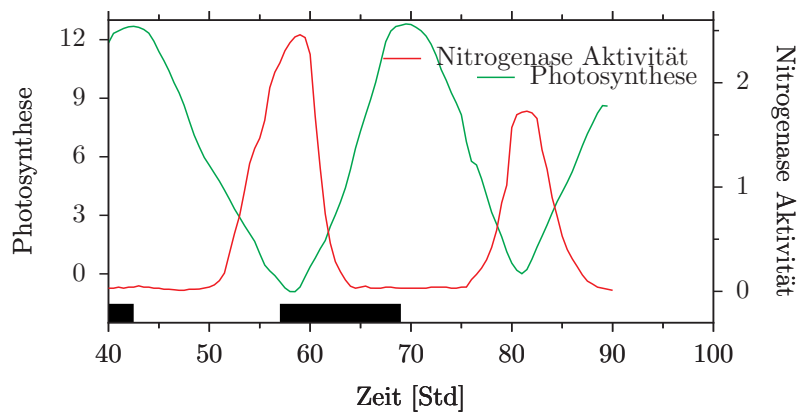


Abbildung 6.2: Sauerstoff-Bildung während der Photosynthese (grüne Kurve) und Stickstoff-Fixierung durch Nitrogenase (rote Kurve) bei *Synechococcus* unter 12:12Std Licht-Dunkel (links) und unter Dauerlicht (rechts). Die Nitrogenase-Aktivität ist hoch, wenn die Photosynthese gering ist. Nach [1016]

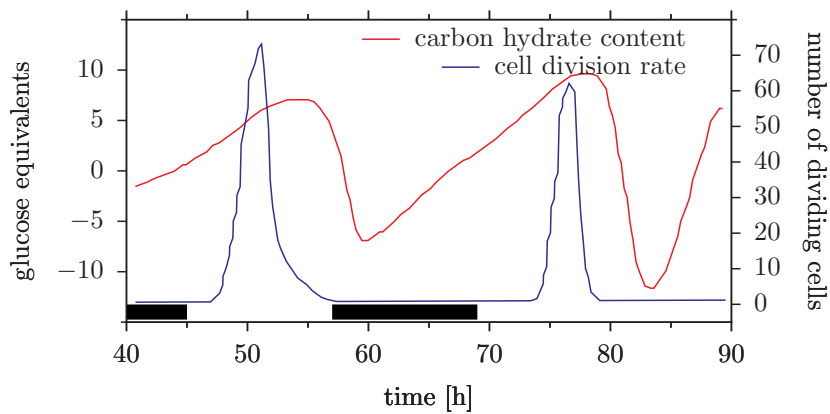


Abbildung 6.3: Carbon hydrate synthesis (glucose-equivalents per ml and hour, red curve) and cell division rate (number of dividing cells, blue curve) of *Synechococcus* occur in a circadian manner. After [1016]

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

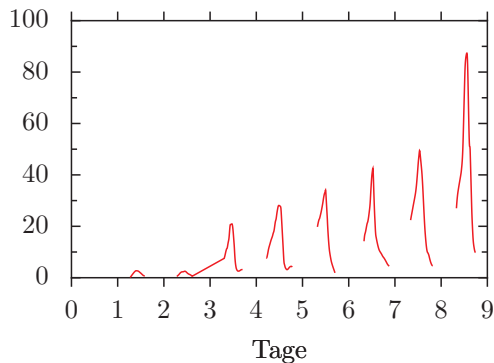


Abbildung 6.5: Die Nitrogenaseaktivität einer *Oscillatoria spec.* (Stamm 23) wurde für acht Tage im Dauerlicht bestimmt, wobei die Acetylenreduktion gemessen wurde. Es zeigt sich ein circadianer Rhythmus. Nach [1407]

Der Befund, dass circadiane Rhythmen bei *Cyanobacteria* vorkommen, weist darauf hin, dass wahrscheinlich circadiane Uhren sehr viel früher entstanden, als bisher angenommen wurde. Cyanobakterien wurden bereits im Flint in Kanada fossil nachgewiesen. Sie sind demnach mehr als 3.5 Milliarden Jahre alt. Es ist nicht bekannt, ob diese bereits circadiane Rhythmen besaßen. Sie waren aber in der Lage Stickstoff aus der Luft zu fixieren (wie Heterozysten in Fossilien belegen, spezialisierte Zellen der *Cyanobacteria* für die Luftstickstoff-Fixierung). Viel später in der Erdgeschichte, nämlich vor 420 Millionen Jahren, lassen sich Tagesrhythmen in den Epitheken von Korallen und den Schalen von Nautiloiden nachweisen (siehe Kapitel 17).

Cyanobakterien sind besonders geeignet für circadiane Untersuchungen. Der Regulationsmechanismus der Transkription ist bei Prokaryonten besser bekannt als bei Eukaryonten. Molekularbiologische Arbeiten an *Cyanobacteria* werden in vielen Labors und intensiv verwendet. Sie haben ein kleineres Genom und sind deshalb günstiger für saturierende Mutagenese von Genen, die für die Funktion der circadianen Uhr nötig sind. Außerdem ist

inzwischen das Genom der ersten Cyanobakterien vollständig sequenziert worden ([741]) und es werden wohl bald mehr dazu kommen (allgemeine Informationen über Prokaryonten in [881]).

Wir werden zunächst die wichtigsten Unterschiede zwischen Prokaryonten und Eukaryonten kennen lernen. Danach werden einige circadian gesteuerte Vorgänge bei Cyanobakterien vorgestellt. Neue molekulargenetische Untersuchungen geben Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen ([805], [701], [503], [806]). Bei einer *Synechococcus*- und *Synechocystis*-Art wurde ein künstlicher Zeiger der circadianen Uhr eingefügt. Er erlaubt, bei vielen Populationen gleichzeitig den Gang der circadianen Uhr zu verfolgen. Außerdem konnten zahlreiche Mutationen im circadianen System hergestellt werden.

6.1 Unterschiede zwischen Pro- und Eukaryonten

In der Tabelle 6.1 sind die wichtigsten Unterschiede zwischen Pro- und Eukaryonten zusammengestellt. Neben der Größe sind das vor allem: Bei Eukaryonten wird Transkription und Proteinsynthese durch eine Kernhülle getrennt, während Prokaryonten keinen Kern besitzen. Durch ein Cytoskelett ist bei Eukaryonten Cytoplasmaströmung und damit intrazellulärer Transport möglich. Bei Prokaryonten ohne Kern/Cytoplasma-Trennung würde die Struktur zerstört werden, wenn das Cytoplasma strömen würde. Das Cytoplasma der Prokaryonten enthält DNA, RNA, Proteine und kleine Moleküle, aber keine inneren Strukturen. Durch mehrfache Replikons ist die Teilungskontrolle bei Eukaryonten anders als bei Prokaryonten. Eukaryonten besitzen eine Exozytose,

Tabelle 6.1: Die wichtigsten Unterschiede zwischen Pro- und Eukaryonten

	Prokaryonten	Eukaryonten
Organismen	Bakterien und Cyanobakterien	Einzeller, Pilze, Pflanzen, Tiere
Zellgröße	1-10 μm Länge	5-500 μm Länge
Stoffwechsel	anaerob, aerob	aerob
Organellen	wenige oder keine	Kern, Mitochondrien, Chloroplasten, endoplasmatisches Retikulum usw.
DNA	ringförmig im Cytoplasma	sehr lang, linear, viele nichtkodierende Regionen, Kernmembran
RNA und Proteine	im gleichen Kompartiment synthetisiert	RNA in Kern synthetisiert und prozessiert, Proteine in Cytoplasma
Cytoplasma	kein Cytoskelett, keine Endo- und Exocytose	Cytoskelett aus Proteinfilamenten, Cytoplasmaströmung, Exocytose
Zellteilung	Chromosomen gehen durch Anheften an Plasmamembran auseinander	Chromosomen gehen durch Spindelapparat auseinander
Zellorganisation	hauptsächlich einzellig	hauptsächlich vielzellig, Differenzierung in viele Zelltypen

Golgiapparate, endoplasmatisches Retikulum, Zellkompartimentierung mit Mitochondrien, Plastiden und anderen Organellen. Sie haben nicht kodierende DNA, repetitive DNA, und viel mehr und häufiger Splicing der RNA. Das Genom der Prokaryonten ist kleiner, die Zellen sind kleiner, der Teilungsmodus anders. Es gibt nur ein ringförmiges Chromosom. Zellteilung kann unter optimalen Bedingungen alle 20 Minuten stattfinden (dann würden in 11 Stunden 5 Milliarden Zellen gebildet werden, so viel wie es Menschen auf der Erde gibt). Dadurch können sich Prokaryonten schnell an sich ändernde Umweltbedingungen anpassen. Bakterien sind die am weitesten verbreiteten Zellen der Erde.

Cyanobakterien besitzen einen Photosyntheseapparat, der dem der Eukaryonten entspricht. Durch die Pigmente Phycobilicyanin und Phycobilyerythrin können sie aber auch Licht zur Photosynthese verwenden, das von Eukaryonten nicht absorbiert werden kann.

Die Prokaryonten bieten somit eine Reihe von Vorteilen für Untersuchungen circadianer Rhythmen: Die Transkriptions- und Translationsregelung ist einfacher, das Genom kleiner, der Bau der Zellen und der Stoffwechsel wesentlich unkomplizierter.

6.2 Circadiane Rhythmen

Werfen wir einen Blick auf ein Beispiel diurnaler Rhythmen der Beweglichkeit von Prokaryonten. Wasserproben wurden während eines Sommertages von 6 Uhr morgens ab von der Oberfläche des Mendota-Sees und aus verschiedenen Tiefen bis zu 8 Meter unter der Oberfläche genommen. Alle 3 Stunden wurden bis 21 Uhr weitere Proben gezogen. Unterm Mikroskop wurde die Zahl der *Aphanizomenon flos aquae*, einem Cyanobakterium, für jede Probe bestimmt, indem der Chlorophyllgehalt gemessen wurde, und das

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

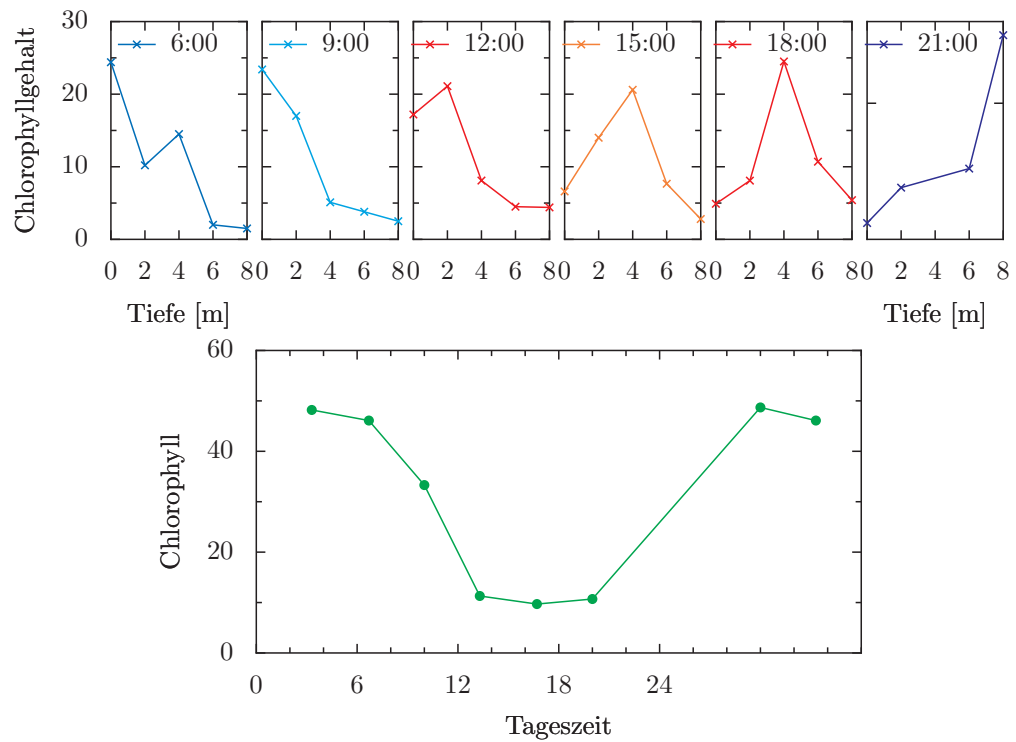


Abbildung 6.6: Beispiele für diurnale Beweglichkeitsrhythmen bei *Aphanizomenon flos-aquae*, einem Prokaryonten des Mendota-Sees während eines Sommertages. Oben: Dichte der Cyanobakterien (Chlorophyll-Menge als Maß, y-Achse) zu verschiedenen Tageszeiten und in unterschiedlichen Tiefen (x-Achse). Unten: Die Chlorophyll-Menge (y-Achse) schwankt mit der Tageszeit. Nach [810]

6.2 Circadiane Rhythmen

Profil als Funktion der Zeit aufgetragen. Die Ergebnisse sind im oberen Teil der Abbildung 6.6 wiedergegeben. Die höchste Dichte verschiebt sich im Laufe des Tages, und während der Nacht finden sich nur wenige Zellen an der Oberfläche. Die meisten Zellen waren zu tieferen Schichten des Sees abgesunken, wie die Verschiebung der Maxima zeigt. Die untere Kurve der Abbildung stellt dar, wie sich die vertikale Verteilung an der Oberfläche ändert. Sie schwankt tagesperiodisch.

Eine ganze Reihe von Mechanismen sind bei Cyanobakterien tagesperiodisch gesteuert. So gibt es diurnale Beweglichkeitsrhythmen bei verschiedenen Prokaryonten (Abbildung 6.6). Wie viele andere planktonische Cyanobakterien besitzt auch *Anabaena flos aquae* Gasvakuolen ([?]). Sie ändern die Dichte und führen im Sommer und Herbst zur Wasserblüte. Auch *Oscillatoria*-Populationen zeigen eine diurnale Vertikalwanderung ([451]).

Die Sauerstoffproduktion während der Photosynthese von *Synechococcus* erfolgt ebenfalls rhythmisch. Das ist im Licht-Dunkel-Wechsel zu erwarten, wird aber auch unter Dauerlicht beobachtet. Es handelt sich also um einen circadianen Rhythmus (Abbildung 6.2).

Zahlreiche Cyanobakterien können Luftstickstoff fixieren. Sie spielen eine wichtige Rolle im Stickstoff-Zyklus zwischen Wasser/Boden, Pflanzen, Tieren und der Atmosphäre (siehe Abbildung 6.7). Die dafür verantwortliche Nitrogenase wird jedoch vom Sauerstoff gehemmt. Deshalb sorgt bei *Synechococcus* eine circadiane Uhr dafür, dass dieses Enzym zu Zeiten aktiv ist, zu denen kein Sauerstoff gebildet wird, also normalerweise zur Dunkelperiode des Tages. Andere Zeiger der circadianen Uhr dieser Cyanobakterie sind Kohlenhydratsynthese und

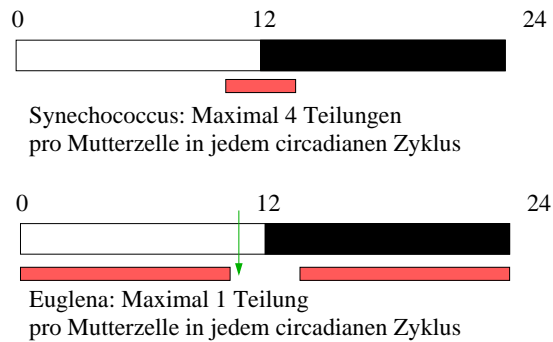


Abbildung 6.9: Oben: Zellteilung von *Synechococcus* PCC7942 ist im roten Bereich des circadianen Zyklus verboten, aber außerhalb von ihm erlaubt. Unter günstigen Bedingungen kann sich eine Mutterzelle in jedem Zyklus bis zu vier mal teilen. Unten: Im Gegensatz dazu nimmt die verbotene Zone bei der eukaryotischen Alge *Euglena* fast den gesamten circadianen Zyklus ein und während der erlaubten Zeit kann sich die Mutterzelle nur einmal teilen (grüner Pfeil). Nach [1032]

Zellteilung ([1016] und Abbildung 6.3).

Viele *Cyanobacteria* können sich unter optimalen Bedingungen schneller als 24 Stunden teilen. Das gilt auch für *Synechococcus*. Trotzdem laufen andere Rhythmen weiterhin circadian ab (zum Beispiel [807], [1032], Abbildung 6.8). Die beiden Vorgänge sind aber nicht unabhängig voneinander: Die Zellteilung ist auf ein Zeitfenster beschränkt, und ist während der übrigen Zeit 'verboten'.

Bei *Synechococcus* nimmt dieser verbotene Zeitabschnitt nur einen kleinen Teil des circadianen Zyklus ein, während er bei einer eukaryontischen Zelle wie *Euglena* den größten Teil des circadianen Zyklus ausfüllt und die Mutterzelle sich nur einmal pro 24 Stunden teilt (Abbildung 6.9). Offenbar verwenden die *Synechococcus* Zellen verschiedene Kontrollzentren für Zellteilung und für die circadiane Kon-

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

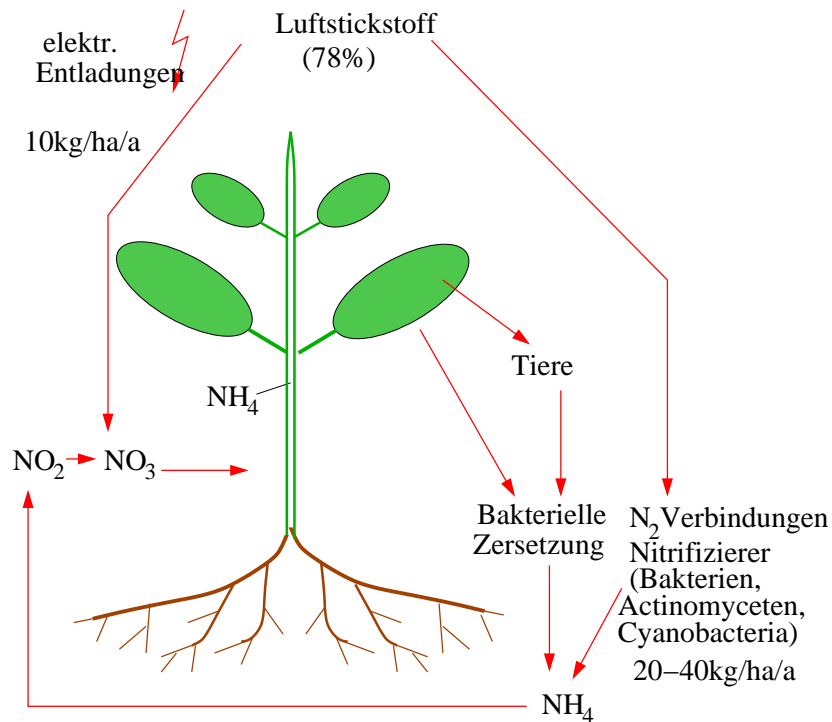


Abbildung 6.7: Stickstoff-Zyklus zwischen Luft, Pflanzen, Tieren und abbauenden Organismen. Nach Abbau und bakterieller Nitrifizierung kann NO_3 durch Pflanzen aufgenommen und in Aminosäuren, Proteine, Nucleinsäuren und andere Verbindungen umgewandelt werden. Elektrische Entladungen bei Gewittern wandeln N_2 in NO_3 um, was etwa 10 kg pro Hektar und Jahr ausmacht. Nitrifizierer wie Bakterien, Actinomyceten und Cyanophyceen können 20 bis 40 kg N_2 pro Hektar und Jahr fixieren. Cyanophyceen in indischen Reisfeldern fixieren 50 kg N_2 pro Hektar und Jahr. Nach [281]

6.2 Circadiane Rhythmen

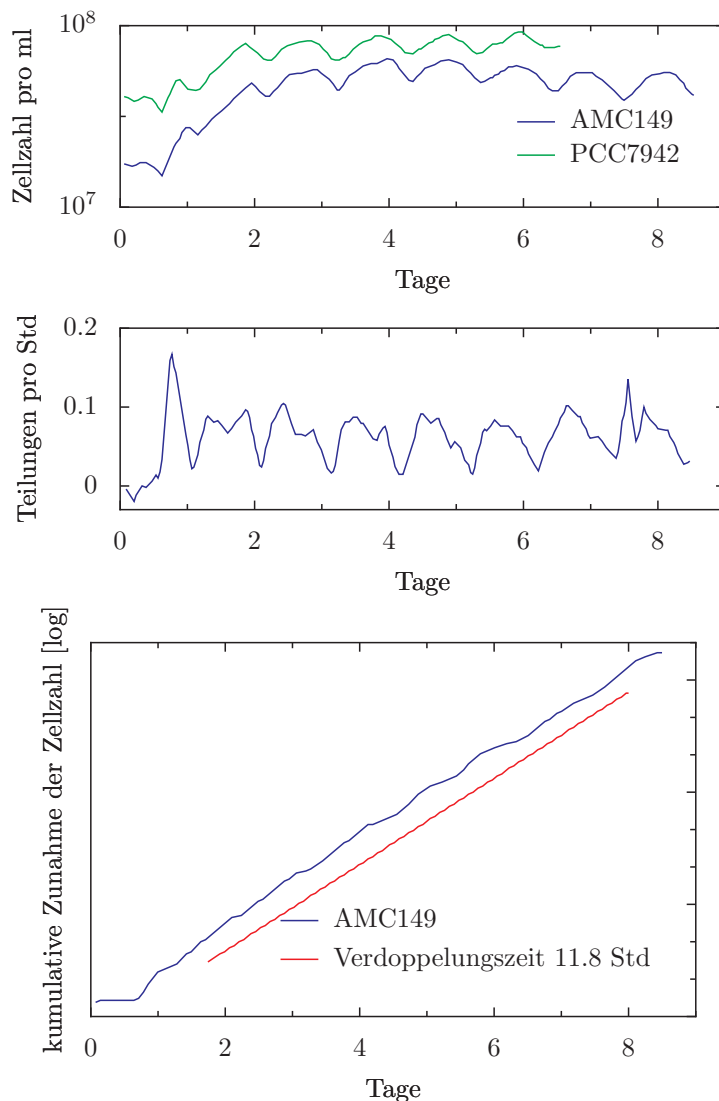


Abbildung 6.8: Zellteilung bei *Synechococcus* PCC7942 (grüne Kurve oberes Diagramm, Periodenlänge 24.0 Stunden) und AMC149 (blau, Periodenlänge 25.2 Stunden). Graues Rechteck über der Abszisse: Letzte Dunkelperiode des 12:12 LD Zyklus vor der Messung. Mittleres Diagramm: Blaue Kurve mit Daten des oberen Diagramms, aber als Zuwachsrate der Zellzahl umgezeichnet und korrigiert für die Verdünnung des Mediums (gleitende Mittelwertbildung der Daten). Unteres Diagramm: Blaue Kurve aus dem oberen Diagramm neu dargestellt als kumulative Zunahme der Zellzahl ('logistische Wachstumskurve', aus Verdünnungsrate und Zellzahl berechnet). Rote Kurve: Verdopplungszeit der Zellteilung. Die Kurven zeigen, daß trotz einer Verdopplungszeit von nur 11.8 Stunden die circadianen Rhythmen weiterlaufen (Stufen in der blauen Kurve). Nach [1032]

trolle von anderen Ereignissen. Die circadiane Uhr ist völlig unabhängig vom Zellteilungszyklus, aber die Zellteilung wird durch ein Tor der circadianen Uhr kontrolliert.

Diese Rhythmen gibt es nicht nur bei *Synechococcus*. Photosynthese, Kohlehydratbildung und Stickstoff-Fixierung verlaufen auch bei *Cyanothece* circadian ([1332]). Auch das faden-förmige Cyanobacterium *Trichodesmium* fixiert Stickstoff diurnally und circadian ([233]).

Ein weiterer Zeiger der circadianen Uhr kann leicht mit einem pH-Meter registriert werden. Der Rhythmus lässt sich aber nur mit besonderer mathematischer Behandlung heraus kitzeln: Das Medium wird von *Synechococcus* circadian angesäuert ([776], Abbildung 6.10). Das geschieht stufenweise, wobei die Stufen etwa 24 Stunden Abstand voneinander haben. Die Ansäuerung könnte auf der Aktivität von Protonenpumpen oder auf anderen Protonentransportmechanismen beruhen.

Transportvorgänge werden auch durch eine circadiane Uhr bei der Aufnahme von verschiedenen Aminosäuren durch *Synechococcus* beeinflusst. Die Aufnahmearten schwanken circadian ([231]).

Alle diese verschiedenen Schwingungen besitzen bereits die typischen Eigenschaften der circadianen Rhythmen der Eukaryonten: Sie laufen unter konstanten Bedingungen frei, sie sind durch Zeitgeber synchronisierbar, und sie sind Temperatur-kompensiert.

6.3 Luciferase-exprimierende *Synechococcus*

Könnte man einen guten Zeiger für die circadiane Uhr finden, wären *Cyanobacteria* wie *Synechococcus* oder *Synechocystis*

fast ideale Organismen, um nach Mutanten im circadianen System zu suchen. Die bisher bekannten circadianen Zeiger (voriger Abschnitt) von *Synechococcus* waren jedoch ungeeignet. Deshalb wurde ein eleganter Trick angewendet, der schon bei anderen Organismen zum Aufklären der circadianen Uhr verwendet wurde: Hinter einen von der circadianen Uhr kontrollierten Promotor wurde ein Reporter-Gen gehängt, das für bakterielle Luciferase kodiert. Auf diese Weise erhielt man tagperiodisch leuchtende Cyanobakterien ([808]).

Benutzt wurde die wt-*Synechococcus* spec. PCC 7042, die molekulargenetisch gut untersucht ist. Das *Synechococcus*-Genom hat 2.6×10^6 Basenpaare und ist kleiner als das von *Escherichia coli*. Der Promotor P psb AI reguliert normalerweise das Gen psb AI, welches für das Protein D1 kodiert. D1 bildet mit D2 ein Dimer, an das QB bindet. Es ist wesentlich am Elektronentransport im Photosystem II beteiligt (Abbildung 6.11).

Das Luciferase-Strukturgen luxAB stammt von dem Leuchtbakterium *Vibrio harveyi*. Mit ihm wurde ein Reporter-Plasmid hergestellt und an den Promotor P psb AI an einer 'neutral site' durch homologe Rekombination eingefügt (Abbildung 6.12).

Als Substrat für die Luciferase diente n-Dekanal, ein Aldehyd. Wie erhofft, wurde ein rhythmisches Leuchten der Flüssigkulturen beobachtet. An nicht-transformierten *Synechococcus*-Zellen wurde zu unterschiedlichen Phasen mRNA extrahiert und nachgewiesen, dass psb AI unter konstanten Dauerlicht-Bedingungen in einem circadianen Rhythmus exprimiert wird (Abbildung 6.13). Der Lumineszenz-Rhythmus wird also durch circadiane Kontrolle des

6.3 Luciferase-exprimierende Synechococcus

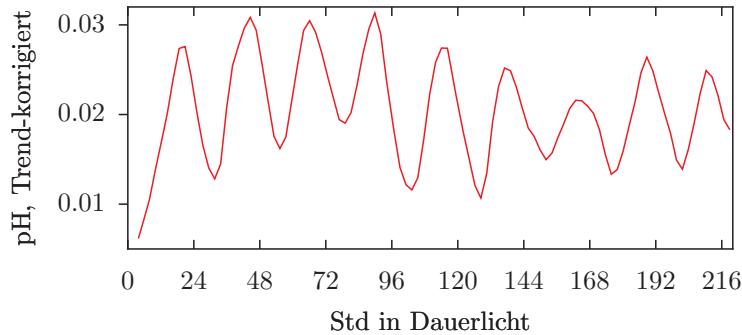


Abbildung 6.10: Der pH des Mediums wird von *Synechococcus circadian* moduliert. Die pH Werte wurden Trend-korrigiert und die Differenzen aufgetragen. Dauerlicht nach 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel. Nach Kippert, unveröffentlicht

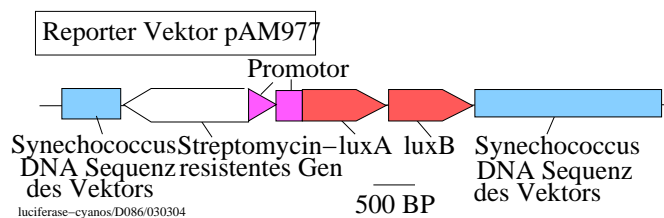


Abbildung 6.12: Reporter Vektor pAM977 als Konstrukt des luxA/luxB Luciferase-Strukturgens an einem Promotor PpsbAI des Photosyntheseapparates von *Synechococcus*. Nach [808]

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

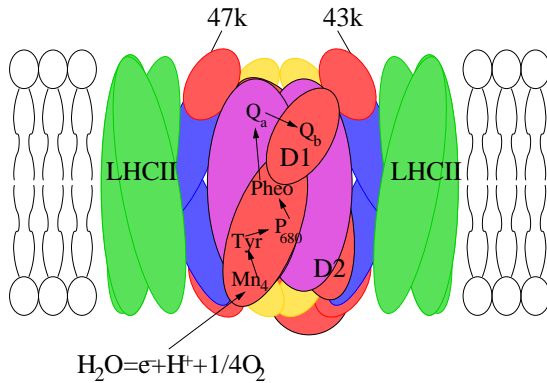


Abbildung 6.11: Elektronentransport im Photosynthese-System von Cyanobakterien. Elektronen (e^-) werden nach Wasserhydrolyse (chemische Gleichung unten) über mehrere Stufen auf Q_b übertragen. D_1 und D_2 bilden ein Dimer. Es bindet an Q_b . Das Gen *AI* kodiert für das Protein D_1 und steht unter Kontrolle des Promotors *PpsbAI*. Dieser wird von der circadianen Uhr beeinflusst. Nach [808]

psb-Promotors hervorgebracht ([808]).

Zwei gegeneinander um 12 Stunden phasenverschobene Kulturen behielten auch unter konstanten Lichtbedingungen die Phasenverschiebung des Lumineszenzrhythmus bei (Abbildung 6.14). Der Rhythmus ist also tatsächlich endogen und nicht durch einen äußeren Zeitgeber bedingt (der vielleicht trotz Dauerlicht vorhanden war). Auch im Dauerdunkel wurde dieser Rhythmus nachgewiesen ([20]).

Mit Dunkelpulsen lässt sich der circadiane Rhythmus unter Dauerlicht-Bedingungen phasenverschieben (Abbildung 6.16).

Inzwischen wurde auch bei einem *Synechocystis*-Stamm PCC6803 ein Luciferase-Gen eingefügt und ein circadianer Rhythmus des Leuchtens nachgewiesen.

Der Rhythmus verläuft auch im Dauerdunkel circadian. Normalerweise wür-

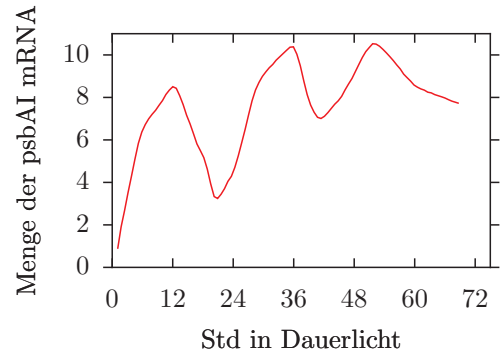


Abbildung 6.13: Zu unterschiedlichen Zeiten wurde mRNA des *psbAI* aus *Synechococcus* extrahiert und die Menge bestimmt. Die mRNA wird unter Dauerlichtbedingungen (nach vorausgegangenem 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel) circadian exprimiert. Nach [808]

de der Rhythmus im Dunkeln rasch ausdämpfen, aber wenn dem Substrat Glukose zugegeben wird, hält er für mindestens 7 Tage an ([20]). Mit Lichtpulsen wird der Rhythmus in Kulturen im Dauerdunkel verschoben (Abbildung 6.15, [20]). Mit geeigneten Mutanten kann damit der Transduktionsweg des Lichtes verfolgt werden, auf dem schließlich Phase und Amplitude der Uhr beeinflusst werden.

Das Genom von *Synechocystis* wurde inzwischen vollständig sequenziert ([20]). Es besitzt verschiedene Moleküle, die für die Transduktion des Lichtes in Frage kommen: Photorezeptoren (zum Beispiel ein Phytochrom), ein Zwei-Komponenten-System, das ein Signal weiterleitet und Adenylatcyclase. Werden bestimmte Gene ausgeschaltet oder überexprimiert, lässt sich feststellen, ob die von diesen Genen kodierten Moleküle am Transduktionsweg des Lichtes beteiligt sind.

Bei unterschiedlichen Umgebungstemperaturen ist die Periodenlänge des cir-

6.3 Luciferase-exprimierende Synechococcus

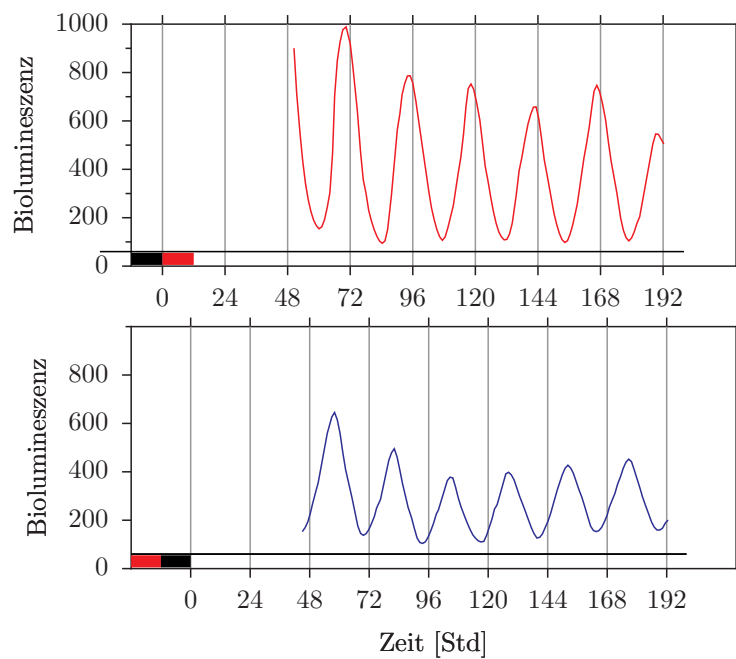


Abbildung 6.14: Zwei Kulturen von *Synechococcus* wurden in gegenläufigen 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechseln (vergleiche die Lage der schwarzen Balken über der x-Achse) bei 30°C so angezogen, dass die eine Kultur (rot) inverts zur anderen Kultur (blau) belichtet wurde. Die Lumineszenz schwankt auch unter konstanten Lichtbedingungen in den Kulturen um 12 Stunden Phasen-verschoben. Nach [808]

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

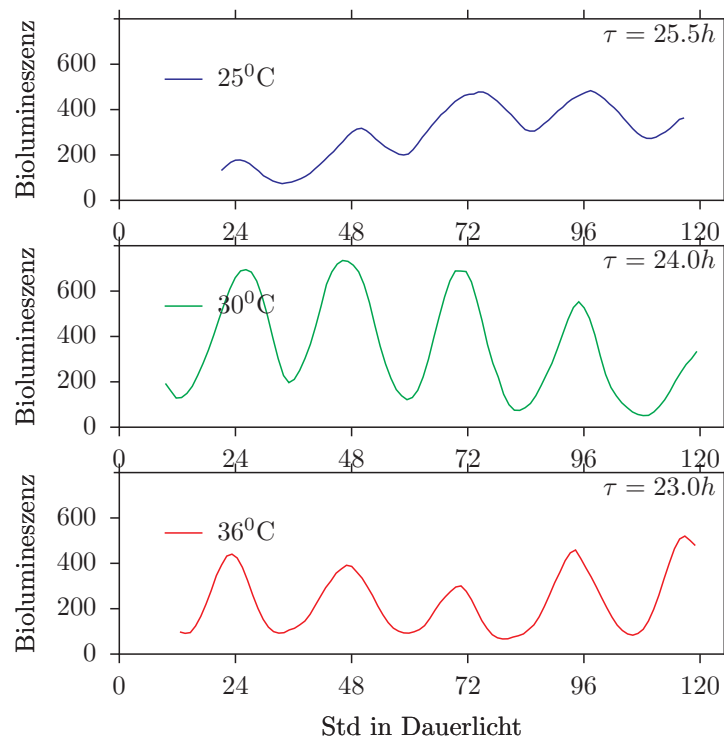


Abbildung 6.17: *Leuchtrhythmus transgener Synechococcus Kulturen im Dauerlicht* (nach 12:12 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel) bei unterschiedlichen Temperaturen des Seewassers (obere Kurve: 25°C, mittlere Kurve: 30°C, untere Kurve: 36°C). Obwohl die Amplituden bei niedrigeren und höheren Temperaturen geringer sind, unterscheiden sich die zugehörigen Periodenlängen (25.5, 24.0 und 23.0 Stunden) nur wenig. Der Biolumineszenz-Rhythmus ist demnach Temperatur-kompensiert. Nach [808]

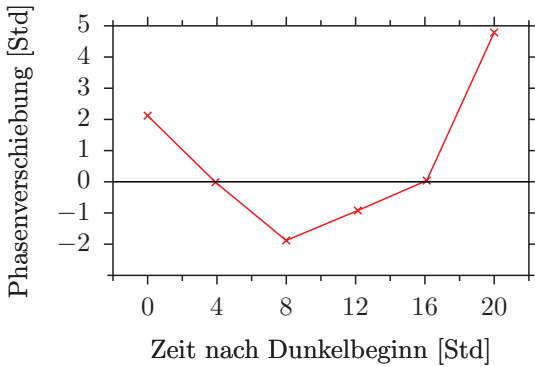


Abbildung 6.15: Lichtpulse verschieben den circadianen Rhythmus der Biolumineszenz von *Synechocystis* im Dauerdunkel je nach dem Zeitpunkt der Applikation unterschiedlich stark. Nach [20]

cadianen Oszillators von *Synechococcus* fast gleich ([1435], [808]). Die circadiane Uhr dieses Cyanobakteriums ist also Temperatur-kompensiert (Abbildung 6.17). Der Q_{10} -Wert liegt bei 1.1 und damit in einem Bereich, der für Tagesrhythmen von Eukaryonten charakteristisch ist.

6.4 Mutanten finden

Um Uhr-Mutanten zu finden, muss zweierlei getan werden: Mutationen müssen induziert werden, indem die Cyanobakterien mit einer mutagenen Substanz behandelt und Kolonien vieler behandelter Einzelzellen auf Agarplatten angezogen werden. Zweitens muss der circadiane Rhythmus gemessen werden. Dazu wurde die Biolumineszenz mit einer empfindlichen Videokamera alle 30 Minuten gemessen und für die Kolonien getrennt ausgewertet ([805]). Die meisten Klone zeigten keine Änderungen in den Eigenschaften ihrer circadianen Uhr. Aber einige hatten unterschiedliche Periodenlängen oder Amplituden des tagesrhythmischen Leuchtens

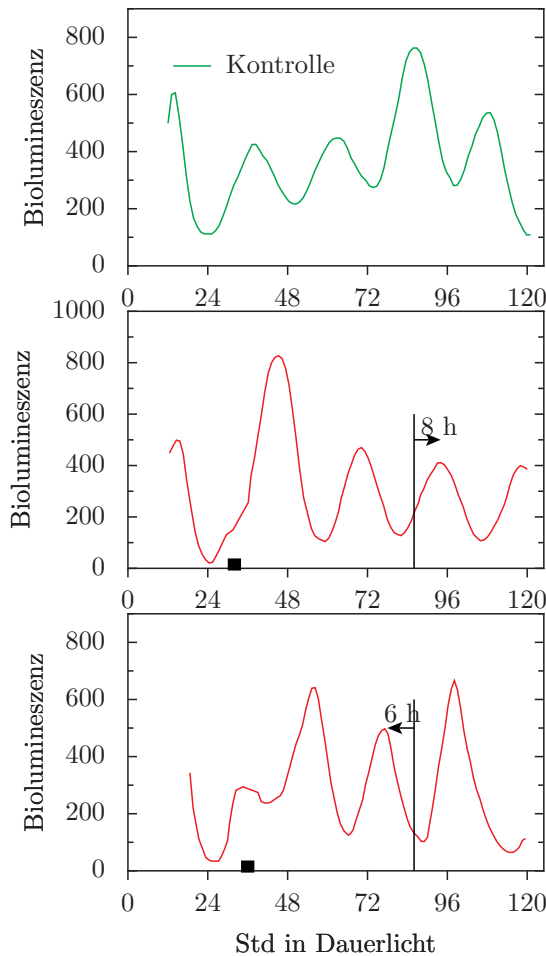


Abbildung 6.16: Dunkelpulse verschieben Phase des Biolumineszenzrhythmus von *Synechococcus*: Drei Kulturen wurden im 12:12 stündigen LD-Zyklus gehalten und zur Zeit 0 in Dauerlicht übertragen. Ein einzelner vierstündiger Dunkelpuls wurde 30 (Mitte) beziehungsweise 34 Stunden (unten) nach Beginn des Dauerlichtes gegeben. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle wird dadurch die Phase verschoben (blaue Pfeile). Nach [808]

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

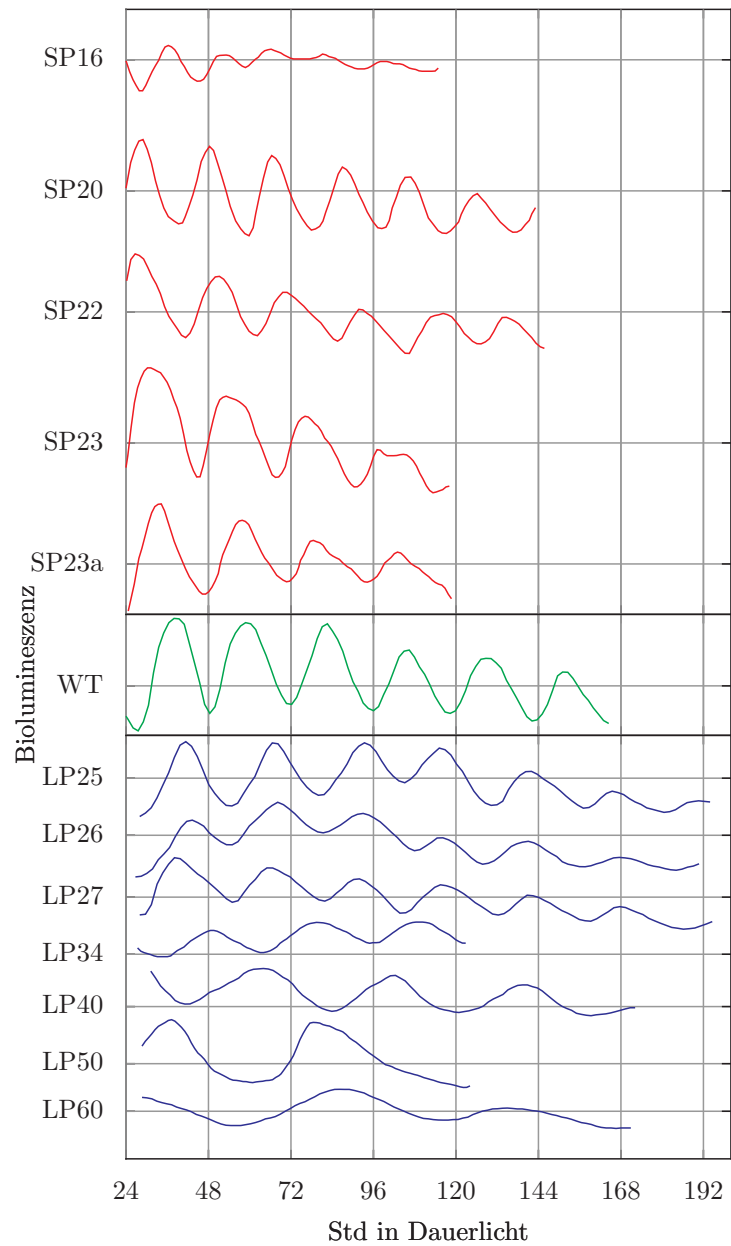


Abbildung 6.18: Circadianer Rhythmus der Biolumineszenz transgener *Synechococcus Cyanobakterien* ('Wildtyp', grüne Kurve) und von Mutanten mit unterschiedlichen Periodenlängen (von 16 bis 60 Stunden Länge; rote Kurven kürzere, blaue Kurven längere Perioden als Wildtyp). Nach [809]

(Abbildung 6.18).

Die Interpretation dieses Ergebnisses ist aber nicht immer einfach. Um ein Beispiel zu geben: Eine Mutante wurde gefunden, deren Periode nur 22 Stunden betrug, während sie beim Wildtyp 24 Stunden war. Sie wurde *sp22* genannt. Diese Mutante kann aber nicht durch das Wildtyp-Gen komplementiert werden und damit wieder die Periodenlänge des Wildtyps erlangen. Bei ihr ist nämlich ein Gen *pex* mutiert, das im Wildtyp die Periode verlängert [837]). Wenn es durch eine Mutation funktionslos wird, wird also die Periodenlänge verkürzt. Das *pex* Gen ist für normales Wachstum nicht nötig. Auch für die circadiane Oszillation ist es nicht essentiell, denn Amplitude und Form des Rhythmus sind in der *pex* Mutante normal. Wie die Periode durch *pex* verlängert wird, ist bisher unbekannt. Auch die Struktur des Genproduktes PEX ist bisher noch nicht aufgeklärt. Die Expression des *kaiABC* Gens (siehe später) wird durch die *pex*-Mutation verstärkt. PEX scheint also die Expression des *kaiABC* Gens zu unterdrücken. Als Resultat scheint das *pex* Gen die circadiane Uhr irgendwie zu modifizieren. Gleichzeitig wird seine Expression durch die circadiane Uhr modifiziert.

Wir werden sehen (Seite 149), dass das Uhrprotein KaiA den KaiBC Operon (*PkaiBC*) aktiviert. Deshalb wurden mit Hilfe von PCR Mutagenese Mutationen in *kaiA* hervorgerufen. Man erhielt etwa 400 Mutanten ([1091]). Im Gegensatz zu Mutationen in KaiB oder KaiC zeigten die meisten dieser Mutanten verlängerte Perioden bis zu 35 Stunden und nur selten verkürzte Perioden. KaiA kann die Periode direkt oder indirekt ändern, indem es die KaiBC Expression verringert. Zwei Cluster von Mutationen mit veränderten Perioden wurden gefunden (Residues 239-245

und Residues 113-119). Sie stellen wichtige Domänen von KaiA für die Festlegung der Periodenlänge dar. Die sehr langen Perioden ergeben sich bei Doppelmutationen in *kaiA*. Arrhythmische Mutationen wurden in dieser Region nicht gefunden. Es gibt noch andere Regionen von KaiA, die den Rhythmus unterstützen, indem sie die *kaiBC* Expression fördern.

KaiA interagiert mit der ersten (KaiCI) und der zweiten (KaiCII) Domäne. Einige Mutationen reduzieren die Amplitude des Rhythmus und einige sind arrhythmisch. In den arrhythmischen Mutanten gibt es Sequenzen die die KaiBC Expression verstärken. Die arrhythmischen Mutanten haben kein Startkodon, oder bei ihnen ist ein Stopkodon eingefügt, oder ein 'frame shift' hat stattgefunden.

45 dieser Mutationen wurden sequenziert. 39 waren Punktmutationen, fünf überlappten sich mit anderen Mutationen. Die Untersuchungen zeigten, dass KaiA eine entscheidende Rolle für den circadianen Rhythmus dieses Cyanobacteriums spielt.

6.5 Das Uhrwerk des circadianen Systems

Wie funktioniert die circadiane Uhr dieser Prokaryonten? Drei Dinge erleichterten es, herauszubekommen, wie das Uhrwerk funktioniert: Die einfache Methode, den circadianen Rhythmus zu registrieren, die Uhr-Mutanten, die man erhalten hatte, und molekulargenetische Techniken. Die Wege sind sehr vielfältig und interessant, und viel Arbeit wird hier zur Zeit geleistet. Es würde aber zu viel Zeit und Platz kosten, sie darzustellen. Ich beschränke mich deshalb in diesem Abschnitt darauf, von einigen Ergebnisse dieser Unter-

suchungen zu berichten.

Wie wollen mit einem kürzlich vorgeschlagenen Modell beginnen (Abbildung 6.19). Das Uhrwerk ist ein Rückkopplungssystem, in dem die Produkte von drei kai-Genen¹ kaiA, kaiB und kaiC die Transkription ihrer eigenen Gene beeinflussen ([676]). Die verschiedenen kai Produkte interagieren miteinander in einer Weise, die noch nicht ganz verstanden ist.

Nach [681] aktiviert KaiA eine KaiC-Autokinase. Dadurch wird KaiC phosphoryliert und abgebaut (Abbildung 6.20). Sie hemmen auch (KaiA-Produkt) oder fördern (KaiC) den kaiBC-Promotor². Ein Uhren-Ausgangs-Faktor beeinflusst den kaiA Promotor. Zusätzlich werden Gene kontrolliert ('clock controlled genes'), die wiederum ihre Produkte circadian exprimieren ([676]).

Eine Reihe von Experimenten zeigt, dass die circadiane Kontrolle der Genexpression für bestimmte Gene spezifisch sein kann. Diese besitzen spezifische cis-Elemente und trans-wirkende Faktoren. In der Regel scheint die circadiane Kontrolle der Genexpression jedoch global zu sein. Wird das luxAB Gen an andere bekannte regulatorische Regionen gehängt, zeigen diese ebenfalls einen circadianen Rhythmus, wenn auch mit schwächerer Amplitude. Mit besonderen Methoden wurde ferner das luxAB Gen an alle möglichen Promotoren gehängt. War die Insertion erfolgreich, ergab sich eine circadiane Biolumineszenz unabhängig vom jeweiligen Promotor ([906], [503]). Etwa 80% dieser Klone leuchteten am subjektiven Abend³ maximal. Einige Klone zeigten

maximales Leuchten zu anderen Phasen, manche davon auch am subjektiven Morgen. Offenbar gibt es eine globale circadiane Kontrolle der Genaktivität, daneben aber auch individuelle Kontrolle spezifischer Gene mit anderen Phasenlagen (Abbildung 6.21). Es wurde vorgeschlagen, dass die Kontrolle der Transkription mit einem Gen-unspezifischen generellen Mechanismus funktioniert wie zum Beispiel 'supercoiling' der DNA, Energieladung (siehe Seite 383) oder RNA-Polymerase-Aktivität. Wenn es keine anderen Kontrollebenen gibt, würde dadurch das betreffende Gen zeitlich gesteuert.

Es wurde auch diskutiert, warum bei eukaryontischen Organismen nur relativ wenig circadiane Steuerung gefunden wurde ([503]). Das könnte damit zusammenhängen, wie der circadiane Rhythmus entdeckt wird. Bei den bisher untersuchten Eukaryonten wird eine mRNA nur dann als zu einem 'clock controlled gen' gehörend identifiziert, wenn sie zu verschiedenen Zeiten des Zyklus stark variiert. Die bei den Cyanobakterien angewendete Methode dagegen reflektiert direkt die Aktivität der Promotoren. Die Uhr ist demnach möglicherweise viel globaler, als ursprünglich angenommen wurde, aber nicht alle Vorgänge in der Zelle oszillieren circadian.

Da *Cyanobacteria* sich so stark von Eukaryonten unterscheiden, fragt sich, ob der circadiane Rhythmus der beiden Gruppen auf dem gleichen Mechanismus beruht. Nach der Endosymbiontenhypothese entstanden Chloroplasten aus *Cyanobacteria*. Wenn auf diese Weise circadiane Uhren übertragen wurden, sollten die circadianen Systeme der Pflanzen und *Cyanobacteria* sich mehr ähneln als denen der Pilze

Kulturen aber in konstanten Bedingungen

¹kai bedeutet im Japanischen Rhythmus

²kaiB und kaiC werden beide durch den kaiB-Promotor kontrolliert

³das heißt zu Zeiten, wo in einem Licht-Dunkel-Wechsel das Licht ausgehen würde; hier sind die

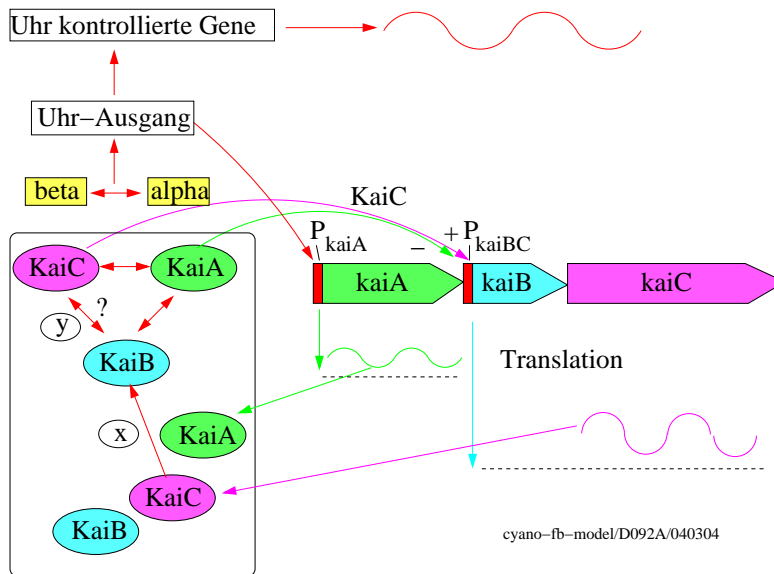


Abbildung 6.19: Rückkopplungsmodell des circadianen Oszillators von Cyanobakterien. Drei Gene $kaiA$, $kaiB$ und $kaiC$ exprimieren rhythmisch mRNA und diese produzieren die Proteine KaiA, KaiB und KaiC. Sie interagieren miteinander (Kasten). KaiA hemmt den Promotor P_{kaiA} (grüner Pfeil). KaiC fördert den $kaiBC$ -Promotor (magenta Pfeil). Zeitverzögerung und Rückkopplung bilden eine circadiane Uhr, die über Ausgänge Uhr-kontrollierte Gene beeinflusst. Deren Produkte (rote Wellenkurve oben) werden somit circadian schwanken. Nach [676]

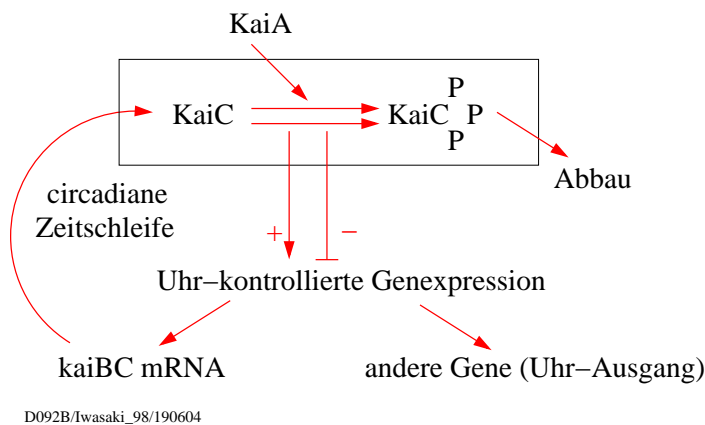


Abbildung 6.20: KaiC wird durch eine KaiC-Autokinase phosphoryliert. Dieser Vorgang wird durch KaiA gefördert. Die Stöchiometrie des nicht-phosphorylierten KaiC und des phosphorylierten KaiC bestimmt vielleicht, ob und wie viel die Uhr-kontrollierten Gene exprimiert werden. Nach [676]

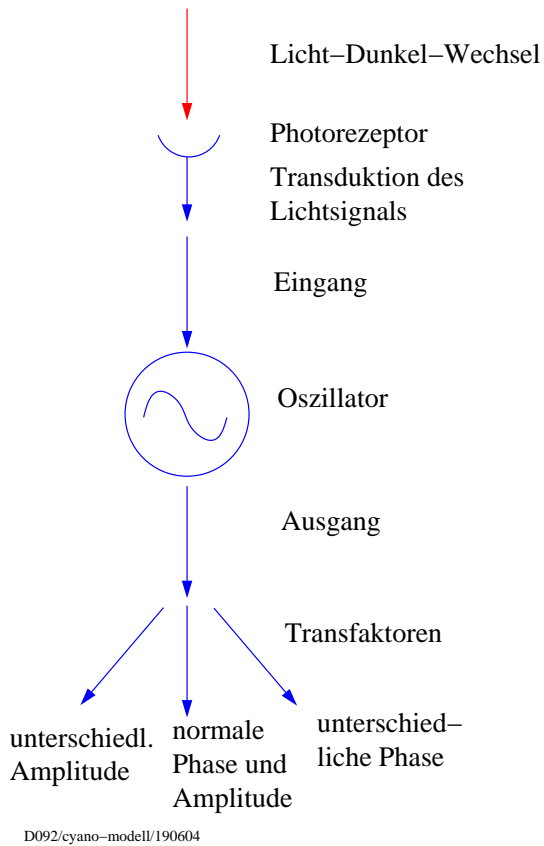


Abbildung 6.21: Modell der circadianen Gen-Expression von *Synechococcus*. Der circadiane Oszillator wird durch Zeitgeber wie den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert. Ein Ausgang dieses Oszillators beeinflusst die Transkription global (normale Phase und Amplitude). Trans-Faktoren können zusätzlich die Amplitude und Phasenlage des Rhythmus modifizieren. Nach [676]

und Tiere. Wenn die Funktionen der beteiligten Gene besser bekannt sind, kann diese Frage vielleicht beantwortet werden. Nach dem jetzigen Stand ist es eher unwahrscheinlich, dass ihre circadianen Rhythmen sich aus einem gemeinsamen ursprünglichen Mechanismus entwickelten. Es ist eher so, dass sie zu verschiedenen Zeiten der Evolution mehrmals erfunden wurden (siehe Seite 431 in Kapitel 18).

6.6 Eingänge zur Uhr

Wie sieht es mit den Eingängen in die circadiane Uhr aus? Circadiane Uhren müssen mit den tagesperiodischen Umweltfaktoren durch Zeitgeber synchronisiert werden. Wir erwarten, dass tägliche Licht-Dunkel-Wechsel, aber auch Temperatur-Wechsel und vielleicht auch andere 24-Stunden-Rhythmen der Umwelt synchronisieren können. Licht-Dunkel-Zyklen und Temperatur-Zyklen synchronisieren tatsächlich die *Synechococcus*-Uhr. Allerdings sind die Zeitgeber der circadianen Rhythmen von Cyanobakterien noch wenig untersucht. Bei *Cyanotheke* wird der circadiane Rhythmus angestoßen, wenn das Medium einer stationären Kultur verdünnt wird ([1332]). Die Sensoren sind noch nicht bekannt. Rotes und blaues Licht sind für die Synchronisation am wirksamsten. Bei *Synechocystis* ist der Photorezeptor dem Phytochrom homolog ([741]).

Maximale Stickstoff-Fixierung geschieht während der Nacht, wie bereits erwähnt. Auch Temperatur-Zyklen synchronisieren den Rhythmus (blaue Rechtecke und Kurven). Wenn Licht-Dunkel- und Temperatur-Wechsel miteinander konkurrieren, stellt sich heraus, dass der Licht-Dunkel-Wechsel der stärkere Zeit-

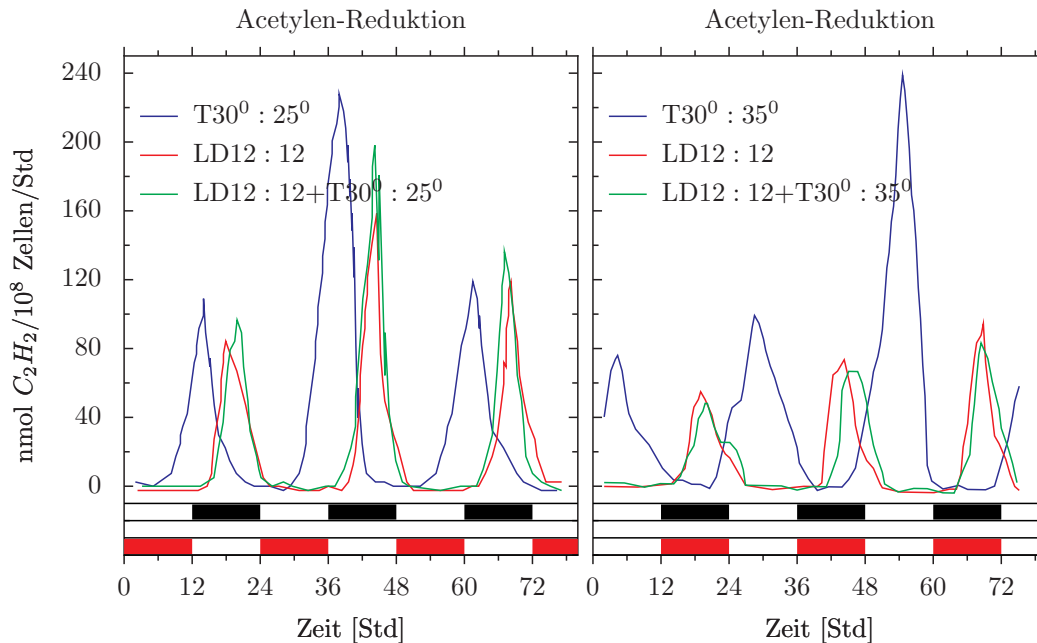


Abbildung 6.22: Phasenbestimmung durch Licht-Dunkel- (weiß-schwarze Balken) und Temperature-Zyklen (weiß-rote Balken) bei *Synechococcus* RF-1. Die Stickstoff-Fixierung im LD 12:12 Zyklus (rote Kurven, gemessen durch die Acetylen-Reduktion) geschieht während der Dunkelperiode. Die Stickstoff-Fixierung in Temperaturzyklen (T, blaue Kurve) von 30°:25°C (linkes Diagramm) findet im späteren Teil der hohen und im frühen Teil der niedrigen Temperatur-Periode statt. In Temperaturzyklen von 30°:35°C (rechtes Diagramm) findet es während der niedrigen Temperaturperiode statt. Werden hohe Temperatur und Lichtperiode zur gleichen Zeit gegeben (linkes Diagramm), findet die Stickstoff-Fixierung während der Dunkelperiode und niedriger Temperatur (grüne Kurve) statt. Werden niedrige Temperatur und Lichtperiode gleichzeitig gegeben (rechtes Diagramm), wird Stickstoff während der Dunkelperiode und der hohen Temperatur fixiert (grüne Kurve). Der Licht-Dunkel-Zyklus ist somit der Haupt-Zeitgeber in einer Situation, in der sowohl LD als auch T Zyklen mit niedriger Temperatur während der Dunkelperiode (linkes Diagramm) oder während der Lichtperiode (rechtes Diagramm) vorhanden sind. Demnach laufen die grünen Kurven (T- und LD-Zyklen) parallel zu den roten Kurven (LD-Zyklen). Nach [897]

geber ist, wie in Abbildung 6.22 gezeigt ist.

Andere Zeitgeber der circadianen Rhythmen von *Cyanobacteria* wurden noch nicht untersucht. Bei *Cyanotheke* wird der circadiane Rhythmus in Gang gesetzt, wenn das Medium einer stationären Kultur verdünnt wird ([1332]). Die Sensoren sind noch unbekannt.

6.7 Ausgänge

Circadiane Uhren kontrollieren verschiedene Vorgänge auf transkriptionaler, translationaler, biochemischer und physiologischer Ebene. Bei Cyanobakterien wurden bereits einige dieser Vorgänge erwähnt. Andere sind bekannt, viele noch zu entdecken. So wäre es interessant, Bewegungen von Cyanobakterien auf einen circadianen Rhythmus hin zu untersuchen. Vertikalbewegungen, die bei manchen Cyanobakterien mit Hilfe von Gasvakuolen erfolgen, wurden bereits erwähnt. Es würde sich lohnen, sie auf eine circadiane Modulation dieser Bewegungen hin zu untersuchen.

Gene, die nicht Teil der circadianen Uhr sind, aber von dieser kontrolliert werden, sind zum Beispiel *rpoD2*. Es kodiert einen sigma 70 Transkriptionsfaktor⁴. *RpoD2* scheint ein Faktor zu sein, der die Amplitude der circadianen Schwingung mancher Gene erhöht ([1489]).

Bei mehr als zehn Polypeptiden von *Synechococcus* RF-1 ist bisher eine circadiane Regulation nachgewiesen ([662]). Sicherlich werden bald weitere Komponenten der Ausgänge der circadianen Uhr be-

kannt werden. Allerdings ist diese Regulation kompliziert und noch nicht gut verstanden. Das globale Regulator-Gen *ntcA*, das für ein DNA Bindeprotein *NtcA* kodiert, ist ein transkriptionaler Aktivator von Genen, die unter circadianer Kontrolle stehen und mit der Stickstoffassimilation zu tun haben ([142]).

6.8 Adaptive Bedeutung der circadianen Rhythmen von Cyanobakterien

Was ist die adaptive Bedeutung einer circadianen Uhr bei Cyanobakterien? Bei Stickstoff-fixierenden Cyanobakterien sorgt sie dafür, dass Photosynthese und Stickstoff-Fixierung zu unterschiedlichen Zeiten ablaufen. Das ist wichtig, da Sauerstoff, der bei der Photosynthese entsteht, die Nitrogenase als Schlüsselenzym der Stickstoff-Fixierung hemmt. Allerdings scheint diese zeitliche Trennung nicht in allen Fällen unbedingt nötig zu sein ([1113], [1246]). Diazotropie können also ganz verschiedene Mechanismen benutzen, um die Nitrogenase vor Sauerstoff zu schützen (siehe [468] und [469]).

Eine wichtige Funktion der circadianen Uhr der Cyanobakterien ist wahrscheinlich 'Warnen vor Licht'. Der photosynthetische Apparat der Cyanobakterien ist besonders empfindlich auf Licht-Schäden. Deshalb ist hier ein Schutz durch Vorgänge, die durch die circadiane Uhr gesteuert werden, vorteilhaft.

Es wurde gezeigt, dass Mutanten mit kürzerer Periodenlänge als der Wildtyp (dessen Periode bei etwa 25 Stunden liegt), in einem 25-Stunden-Tag (12.5 Stunden Licht, 12.5 Stunden Dunkelheit) schnell von letzterem verdrängt werden, während

⁴Transkriptionsfaktoren werden von 'Schaltergenen' gemacht und beeinflussen die Transkription anderer Gene, zum Beispiel solchen, die am Uhr-Mechanismus beteiligt sind.

6.8 Adaptive Bedeutung der circadianen Rhythmen von Cyanobakterien

in einem 22 Stunden-Tag die Mutante den Wildtyp verdrängt (siehe [702] und auch Seite 425).

6 Cyanobakterien -Tagesrhythmen bei Prokaryonten

7 Rhythmen der CAM-Pflanzen

Als Anpassung an trockenes Klima erlaubt der Crassulaceen-Säure-Stoffwechsel Pflanzen, ihre Stomata während der heißesten Zeit des Tages geschlossen zu halten und CO₂ während der Nacht aufzunehmen. Das reduziert Wasserverluste erheblich. Circadiane Rhythmen sind an der Kontrolle von Schlüsselenzymen dieser Stoffwechsel-Besonderheit beteiligt. Die Bedeutung, Biochemie und Regulation des CAM Rhythmus und Registriermethoden werden dargestellt. Wie Licht den Rhythmus synchronisiert und welche Photorezeptoren beteiligt sind, ist ein weiteres Thema. Schließlich wird ein Modell erklärt, welches die biochemischen Mechanismen und ihre circadiane Kontrolle erklärt.

Die Blätter von *Bryophyllum calycinum*, die allgemein einen krautigen Geschmack haben, sind am Morgen sauer wie Sauerrampfer, wenn nicht noch mehr; im Verlauf des Tages verlieren sie die Säure, werden gegen Mittag geschmacklos und bitter gegen Abend. Heyne 1815

CAM Stoffwechsel ist bei zahlreichen Pflanzen verbreitet. Sie gehören zu 33 Familien, wie zum Beispiel die *Cactaceae*, *Crassulaceae*, *Euphorbiaceae*, *Aizoaceae* (*Mesembryanthemum*), *Bromeliaceae*, *Asclepiadaceae*, *Orchidaceae*, *Liliaceae*, *Agavaceae*, *Asteraceae*, *Vitaceae* und *Geraniaceae*. Ohne Orchideen haben wahrscheinlich 9000 Arten CAM; es wird geschätzt, dass dazu noch 7000 Orchideenarten kommen, die ebenfalls CAM-Stoffwechsel besitzen. Diese 16000 Arten machen 6% der Gefäß-



Abbildung 7.1: Kaktus als Beispiel einer CAM-Pflanze aus der Sonora-Wüste in Arizona

pflanzen aus. Wahrscheinlich ist dieser besondere biochemische Weg polyphyletisch entstanden, da er in so vielen Familien vorkommt. CAM kommt auch in Nicht-Sukkulente vor, beispielsweise in *Tillandsia*. Bei dieser Mesophyll-Sukkulenz ist nur der photosynthetisierende Teil betroffen. Auch die Wasserpflanze *Isoetes* (*Lycopodiopsida*) besitzt einen CAM-Stoffwechsel.

Der CAM Stoffwechsel hat seinen Namen (*Crassulacean Acid Metabolism*) von den Dickblattgewächsen, den Crassulaceen. Sie kommen in ariden Gebieten vor und besitzen sukkulente Blätter und Stämme (Abbildung 7.1). In diesen kann Wasser in Wassergewebe (Epidermis, Subepidermis, zum Beispiel bei *Peperomia*) oder im Parenchym (Mesophyll der Blätter oder Cortex im Stamm) gespeichert werden. Die Oberfläche ist reduziert. Das hilft den Pflanzen, trockene Bedingungen zu überleben. Dazu kommt ferner,

dass die Pflanzen ihre Spaltöffnungen erst in der Nacht öffnen und am Tage geschlossen halten ([907]). CO₂, unabdingbar für die Photosynthese, wird nachts aufgenommen und als organische Säure (Malat) zwischen-gelagert. Im Gegensatz zu C₄-Pflanzen, bei denen die CO₂-fixierenden Zellen *räumlich* getrennt sind, ist bei den CAM-Pflanzen CO₂-Fixierung und -Assimilation *zeitlich* getrennt. Am Tage wird es in CO₂ und Oxalessigsäure zerlegt. Die Kohlensäure kann dann für die Photosynthese verwendet werden.

Es gibt eine Reihe von Büchern und Übersichtsartikeln zur Biochemie, Physiologie und Ökologie des CAM-Stoffwechsels ([794], [1114], [1476], [935], [1475], [1576]).

Der CAM-Stoffwechsel ist circadian gesteuert und soll deshalb hier besprochen werden. Für neuere Übersichten siehe [1564], [1576], [205].

7.1 Beispiele, Eigenschaften und Bedeutung des CAM

Während C₃-Pflanzen 0.5 bis 1 Liter Wasser brauchen, um 1g Zucker zu produzieren, sind das bei CAM-Pflanzen nur 0.5 bis 0.6 Liter bei guter, 0.18-0.5 bei weniger guter und 0 bei schlechter Wasserversorgung. Dafür ist ihr Wachstum langsamer. C₄-Pflanzen brauchen 0.25 bis 0.35 Liter, wachsen aber schneller als CAM-Pflanzen.

CAM-Pflanzen haben in ihrem photosynthetisch aktiven Gewebe große Interzellularräume. Dadurch wird der Gasaustausch erleichtert. CAM Zellen sind groß, haben eine dünne Wand, ein dünnes peripheres Cytoplasma, relativ wenig Chloroplasten. Diese sind mit und ohne Grana und oft Stärke-reich. Die Vakuolen der Chlorophyll-haltigen Zellen sind groß und

speichern unter anderem Malat.

CAM Pflanzen haben weniger Stomata als andere Pflanzen. Bei *Kalanchoe* sind auf der oberen Blattseite 3200 pro cm², auf der unteren Blattseite 4700. Der Öffnungs- und Schließmechanismus der Stomata von CAM-Pflanzen ist wie bei anderen Pflanzen. Osmotisch wirksame Substanzen akkumulieren unter Energieverbrauch, der Turgor erhöht sich und Wasser wird aufgenommen, die Schließzellen dehnen sich aus, die Stomata öffnen sich. Stomata sind jedoch nicht für den CAM-Stoffwechsel nötig. Bei der Wasserpflanze *Isoetes (Lycopodiopsida)* fehlen Stomata; trotzdem zeigen diese Pflanzen einen CAM-Stoffwechsel. Er wird hier wie bei anderen Wasserpflanzen durch den niedrigen CO₂-Gehalt des Wassers am Tage bedingt.

Die Atemhöhle der CAM-Pflanzen ist größer als die anderer Pflanzen. Oft findet sich ein subepidermales Wassergewebe. Die Kutikula der CAM Pflanzen ist wenig Wasser-durchlässig. Das Gewebe von CAM Pflanzen erwärmt sich langsamer und kühlt langsamer ab. Wachstum gibt es noch bei 0^o und 50^o C. Die Hitzeresistenz schwankt circadian.

Der CAM Stoffwechsel ist je nach Pflanzenart fakultativ oder obligat. *Mesembryanthemum crystallinum* ist ein Beispiel für eine fakultative CAM-Pflanze. Sie wird von einer C₃-Pflanze zu einer CAM-Pflanze, wenn der Boden viel Salz enthält (200 bis 500 mM) oder trocken ist ([363]). In mediterranen Gebieten keimt die Pflanze im Januar zur Regenzeit. Sie wächst zunächst als C₃-Pflanze, um zu Beginn der Trockenzeit im Juli den Stoffwechsel auf CAM umzustellen. Bei anderen Pflanzen wird der CAM-Stoffwechsel photoperiodisch (*Kalanchoe blossfeldiana*) und/oder thermoperiodisch induziert.

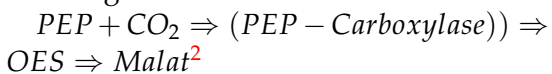
Zur Ökologie, Produktivität und wirtschaftlichen Bedeutung von CAM-Pflanzen siehe ([794], [936], [1576]).

7.1.1 Bedeutung der Vakuole im CAM Stoffwechsel

CAM Pflanzen haben in der Regel Zellen mit einer großen zentralen Vakuole. Das Zytoplasma nimmt nur 1% des Zellvolumens ein, die Zellwand 2% ([1423]). Die Vakuolen sind für die osmotischen Vorgänge, Ionenspeicherung und -transport und Regulation des CO₂-Stoffwechsels wichtig. Der osmotische Druck ist niedrig, zum Teil unter 1 MPa. Das gilt auch für Pflanzen mit hohem Wasserdefizit. Die Zellwände sind dadurch sehr elastisch und können von der Pflanze als Wasserspeicher benutzt werden.¹ Neben Malat ist auch Zitronensäure und Isozitronensäure in den Vakuolen gespeichert. Malat kann als Osmotikum zum 'Wasserernten' benutzt werden ([1393], [1273]). Durch einen pH-stat-Mechanismus wird der pH im Cytoplasma konstant gehalten ([293]). Ferner wird für ein Gleichgewicht zwischen Anionen und Kationen gesorgt.

7.2 Biochemie des CAM

Bei der CO₂-Fixierung **im Dunkeln** passiert folgendes:



¹Ein hoher Malatgehalt lässt Wasser in die Vakuole einströmen. Damit würde sich der Turgor ändern. Da aber über den Tonoplasten keine Druckänderungen stattfinden können, ändert sich die Membrandicke (1/100 bar ändert sie bereits um einige Angstrom ([1612])). Das wiederum ändert die Membraneigenschaften wie die Permeabilität stark.

²Malat kann in andere Säuren wie Aspartat umgewandelt werden

Die Säuren bilden sich je nach Pflanze entweder aus Polysacchariden (Stärke, Glucan: *Kalanchoe daigremontianum*) oder aus wasserlöslichen Hexosen (*Ananas*, *Clusia*).

CO₂ reagiert wahrscheinlich als HCO₃⁻. Malat wird nachts aktiv in die Vakuole transportiert und verlässt diese passiv, um am Tage im Cytoplasma während der Photosynthese verbraucht zu werden. Licht (Dunkelrot!) fördert den Ausstrom von Malat aus der Vakuole ins Cytoplasma ([1058]). Malat wird im Cytoplasma durch Malat-Enzym dekarboxyliert und das freiwerdende CO₂ zur Photosynthese verwendet (Abbildung 7.2).

Folgende Enzyme sind am CAM-Stoffwechsel beteiligt:

- PEPCarboxylase ist ein allosterisches Enzym und sehr aktiv. Es liegt in einer Tag- und einer Nachtform vor.³
- Glukose-6-Phosphat aktiviert die PEPCarboxylase.
- Malatdehydrogenase MDH wandelt Oxaloesigsäure in Malat um, indem NADH₂ zu NAD⁺ reduziert wird. MDH wird durch Licht aktiviert.
- Malatenzym dekarboxyliert Malat zu Pyruvat, indem es NADP⁺ in Gegenwart von Mg²⁺ zu NADPH₂ umwandelt. Es gibt eine 55kDa- und eine 61 kDa Untereinheit und ein Dimer mit niedriger, ein Tetramer mit hoher Affinität für Malat.

³PEPCarboxylase wird durch das Gen Ppc1 und Ppc2 kodiert ([275]).

Die Nachtform ist ein Tetramer, die Tagform ein Dimer.

Die PEPCarboxylase der C₃ Pflanzen unterscheidet sich von der der CAM Pflanzen. Letztere hat eine höhere spezifische Aktivität und eine andere Beweglichkeit auf SDS-Gelen

7 Rhythmen der CAM-Pflanzen

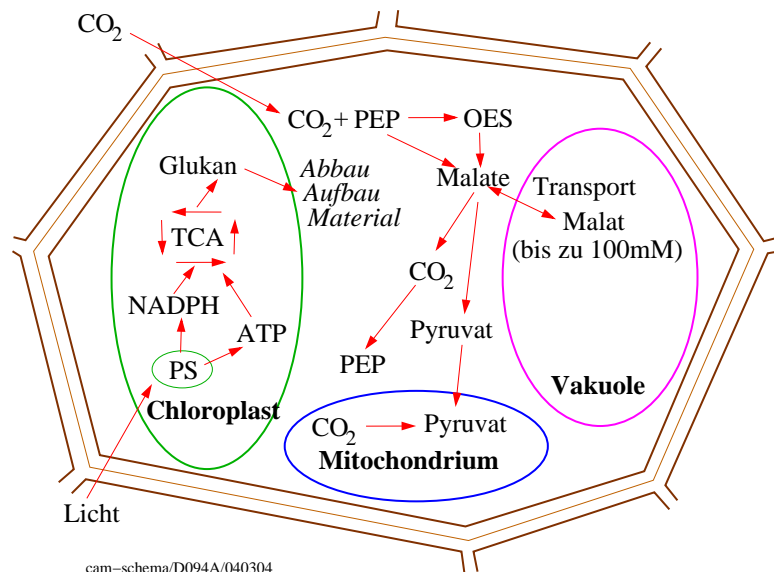


Abbildung 7.2: Schema des CAM-Stoffwechsel einer Zelle. Im Dunkeln (blau) wird CO₂ durch die PEP-Carboxylase an PEP angelagert und OES gebildet. Aus diesem entsteht Malat. Es wird in die Vakuole transportiert. Wenn die Konzentration 100 mM erreicht hat oder Licht beginnt, verlässt Malat die Vakuole. Es wird durch Malatenzym zu Pyruvat dekarboxyliert. Das dabei frei werdende CO₂ wird in den Chloroplasten im Verlauf der Photosynthese im Tricarbonsäurezyklus (TCA) zu Stärke oder anderen Polyglucanen umgewandelt. Glucane dienen als Baustoff und sind Ausgang für PEP. Nach [793]

- PEPCkinase wandelt Oxalacetat in PEP und CO_2 um, wobei ATP sich in ADP verändert. Bei hoher Malatenzym-Aktivität ist die PEPCkinase gehemmt, und umgekehrt.

PEP wird aus Glukose-Phosphat gebildet. Diese entsteht durch Phosphorylierung der Stärke oder anderer Polyglucane (Abbildung 7.3). Bei hoher CO_2 -Aufnahme wird Malat akkumuliert, bei niedriger abgebaut. Am Ende der Dunkelperiode hat sich Malat in den Vakuolen angehäuft (bis 200 mM) und die Blattzellen sind stark sauer. Mehr als 90% des Malats befindet sich in der Vakuole.

In der **Lichtperiode** fließt Malat aus der Vakuole in das Cytoplasma und wird durch das Malatenzym zu Pyruvat decarboxyliert. Das CO_2 wird im Licht im Verlauf der Photosynthese assimiliert und Kohlenhydrate synthetisiert. Am Ende der Lichtperiode ist Malat für die Photosynthese abgebaut und die Konzentration beträgt nur noch 30 mM.

7.2.1 Kompartimentierung der CAM Enzyme

Die PEPCarboxylase ist Membran-gebunden, kommt aber nicht in Chloroplasten, Mitochondrien und Mikrobodies vor. MDH findet sich in den Membranen der Mitochondrien und Mikrobodies. Malatenzym ist in den Mitochondrien, im Cytosol und den Chloroplasten. Die Produkte der CO_2 -Dunkelfixierung sind ebenfalls kompartimentiert und von den Mitochondrien, Mikrobodies und Chloroplasten getrennt. Möglicherweise gibt es Isozyme in verschiedenen Kompartimenten.

7.2.2 Regulation des CAM

Der CAM Stoffwechsel ist sowohl durch Umweltbedingungen als auch durch Stoffwechselfvorgänge stark reguliert. So greifen von außen die Temperatur, das Licht, der Wassergehalt des Bodens und der Luft ein. CAM wird außerdem photoperiodisch gesteuert (*Kalanchoe blossfeldiana*) ([794]). Im Inneren wirken die Stomata, Enzyme, die Wasserbedingungen und der Stofftransport in die Kompartimente. CO_2 -freie Luft hemmt die Malatsynthese während der Nacht, während CO_2 -angereicherte Luft die Malatsynthese fördert.

Während der Dunkelperiode wird Malat in der Vakuole gespeichert. Ist deren Speicherkapazität erschöpft, wird die Malatsynthese durch PEPCarboxylase im Cytoplasma durch den Anstieg der Malatkonzentration im Zytoplasma gehemmt (Substrathemmung). Diese Regulation durch negative Rückkopplung ist im Stoffwechsel weit verbreitet.

Ferner ist der CAM-Stoffwechsel auch circadian kontrolliert: Die Malatmenge, PEPCase (=PEPCarboxylase)- und MDHase-Aktivität schwanken circadian. Es handelt sich dabei um eine circadiane post-translationale Regelung der spezifischen Aktivität der PEPCase (und nicht um eine circadiane Synthese und/oder Degradation). PEPCase tritt in einer Tag- und einer Nachtform auf. Die Nachtform ist die aktive, die Tagform ist inaktiv: Sie ist zehn mal empfindlicher auf Malat-Hemmung (K_i Malat 0.3mM) als die Nachtform (K_i 3.0mM). Die spezifische Aktivität unter V_{\max} ist jedoch konstant. Durch Phosphorylierung eines Serinrestes geht die Tagform der PEPCarboxylase in die Nachtform über. Dephosphorylierung führt zur Tagform

7 Rhythmen der CAM-Pflanzen

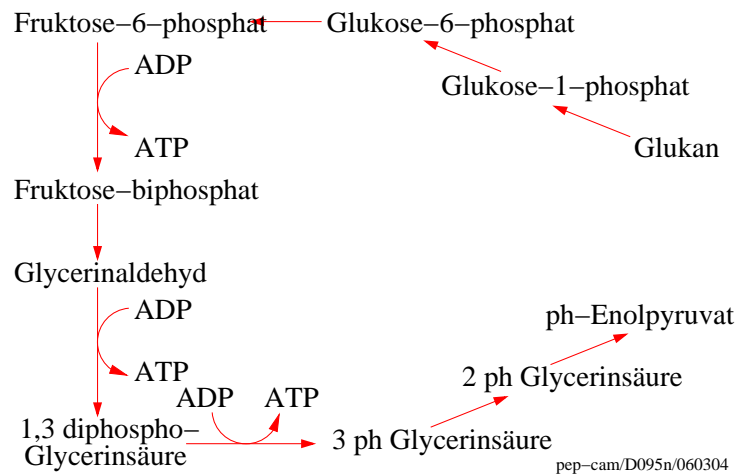


Abbildung 7.3: Phosphoenol-Pyruvat Bildung aus Glukan über Glukosephosphat, Fruktosephosphat, Glycerinaldehyd und Glycerinsäure. Nach [1434]

([1088], [1087]). Dadurch wird verhindert, dass Malat am Tage 'im Leerlauf' durch Malatenzym dekarboxyliert wird. Die Umwandlungen geschehen bereits 1-2 Stunden vor Lichtbeginn und 4-6 Stunden nach Dunkelbeginn. Auch im Dauerlicht findet diese Umwandlung statt. Sie wird also circadian gesteuert.

Die PEPCarboxylase wird durch eine PEPC-Kinase phosphoryliert und durch eine PEPC-Phosphatase dephosphoryliert. Es wurde nachgewiesen, dass Synthese und Abbau der PEPC-Kinase für den CO₂-Rhythmus der CAM Pflanzen verantwortlich ist ([1564] und Abbildung 7.4).

7.3 Registrieren

CO₂ wird in der Regel mit einem Ultrarot-Absorptionsschreiber (URAS) gemessen (Abbildung 7.5). Die Temperatur wird in den Messküvetten konstant gehalten und Wasser aus der Luft entfernt, da es wie CO₂ infrarotes Licht absorbiert und das Messergebnis verfälschen würde.

Neuere Methoden benutzen den

O₂/CO₂ Austausch, wobei die Isotope ¹⁸O und ¹³C massenspektrometrisch bestimmt werden. Auch ¹⁴C-Markierungen können zum Registrieren benutzt werden. Ferner lässt sich die Leitfähigkeit der Blätter registrieren. Sie schwankt mit dem Malatgehalt circadian.

7.4 CAM Rhythmen im Licht-Dunkel-Wechsel und unter konstanten Bedingungen

In Licht-Dunkel Zyklen reichert sich Malat in der Vakuole während der Dunkelperiode an. Sobald die Lichtperiode beginnt, sinkt der Malatgehalt rasch und stark ab (Abbildung 7.6). Malat wird im Zytoplasma abgebaut und das entstandene CO₂ im Calvin-Zyklus durch Photosynthese zu Kohlenhydraten synthetisiert. Welche Vorgänge dabei ablaufen, wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Unter konstanten Bedingungen sind sowohl die PEPCarboxylase als auch das

7.4 CAM Rhythmen im LD und in Konstantbedingungen

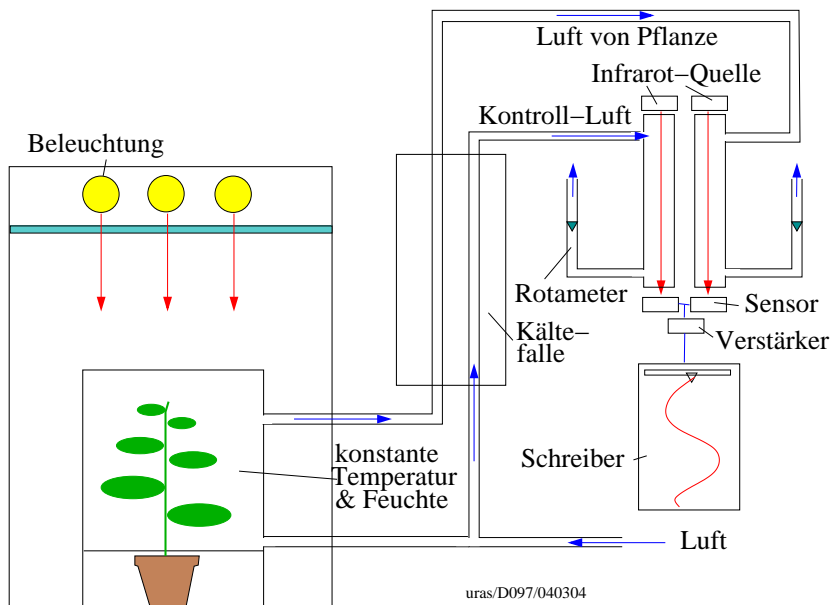


Abbildung 7.5: Messung des CO₂ von CAM-Pflanzen mit einem Ultrarot-Absorptionsschreiber (URAS). Die Pflanze befindet sich in einer Küvette mit konstanter Temperatur und Luftfeuchte. Ein Lichtkasten erlaubt kontrollierte Beleuchtung zu verschiedenen Zeiten. Von der Pflanze wird ein Luftstrom in einer Kältefalle von Wasser befreit und durch einen URAS geleitet. Je nach dem CO₂-Gehalt wird unterschiedlich viel Infrarot-Licht absorbiert. Parallel dazu wird auch der CO₂-Gehalt der Kontroll-Luft gemessen und aus beiden Werten der CO₂-Gehalt der Pflanzen-Luft ermittelt und registriert. Mit Rotametern kann der Luftstrom reguliert werden. Nach [793]

7 Rhythmen der CAM-Pflanzen

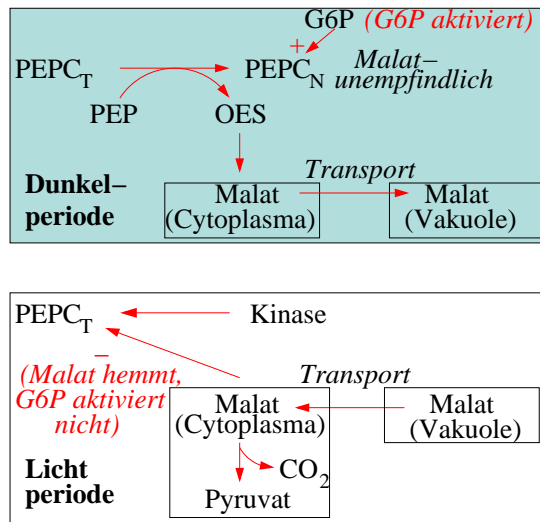


Abbildung 7.4: Bedeutung der PEPC-Kinase bei CAM-Pflanzen für die Phosphorylierung der PEPC und den CO₂-Rhythmus. In der Dunkelperiode (oben) wird die Tagform der PEPC (PEPC_T) durch eine Phosphatase in die Nachtform (PEPC_N) umgewandelt. Dabei spielen der pH und die Malatkonzentration eine Rolle. Glukose-6-Phosphat fördert ebenfalls diesen Vorgang. Die Phosphatase zeigt keinen Tagesrhythmus ihrer Aktivität. Die Nachtform ist unempfindlicher auf die Hemmung durch Malat als die Tagform. In der Lichtperiode wird durch eine Kinase die Tagform der PEPC (PEPC_T) gebildet. Die Kinase wird tagesperiodisch beeinflusst. Die Tagform wird durch Malat stark gehemmt, Glukose-6-Phosphat aktiviert die Tagform nicht. Nach [206], [1583] und [1087]

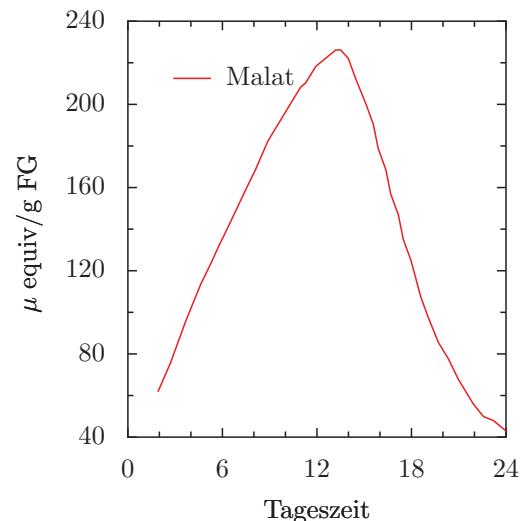


Abbildung 7.6: Änderung des Malatgehalts ($\mu\text{Äquivalente pro g Frischgewicht}$) im Licht-Dunkel-Wechsel eines Tages bei *Kalanchoe tubiflora* (nach [1434])

Malatenzym circadian rhythmisch (Abbildung 7.4). Sie haben unterschiedliche Phasenbeziehungen ([1192]).

Im Dauerdunkel mit CO₂-freier Luft ist die CO₂-Abgabe der Atmung circadian, mit niedrigen Werten während der subjektiven Nacht und hohen Werten während des subjektiven Tages (Abbildung 7.8, [1564], [1560], [1192]).

Der Rhythmus hält nur 2-3 Zyklen an und ist stark gedämpft. Die Periodenlänge des Rhythmus ist zwischen 10 und 28°C relativ unabhängig von der Temperatur ($Q_{10} = 1.03$) (Abbildung 7.8). Sie ist mit höherer Temperatur etwas kürzer. Wird alle 24 Stunden für 15 Minuten ein hellroter Lichtpuls gegeben, dämpft der Rhythmus nicht aus.

Auch die CO₂-Aufnahme im **Dauerlicht** in normaler Luft verläuft circadian (mit markiertem CO₂ nachgewiesen). Der Rhythmus ist wenig gedämpft und kann je nach Lichtintensität 10 Tage und länger

7.4 CAM Rhythmen im LD und in Konstantbedingungen

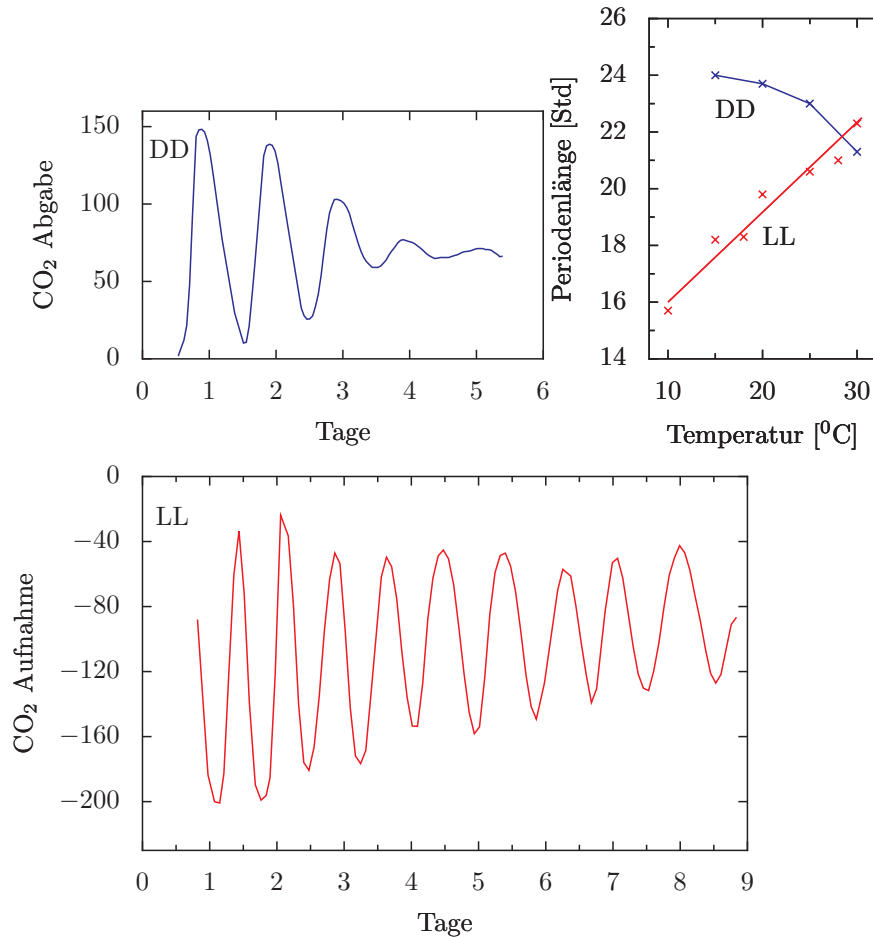


Abbildung 7.8: Gedämpfter CO₂-Rhythmus einer CAM-Pflanze im Dauerdunkel bei 15°C, zugeführte Luft ohne CO₂ (obere Kurve links). CO₂-Abgabe einer CAM-Pflanze im Dauerlicht, zugeführte Luft mit CO₂ (untere Kurve). Die y-Achse zeigt die abgegebene (obere Kurve) beziehungsweise aufgenommene CO₂-Menge in µg pro g Frischgewicht und Stunde. Nach [1560] und [1562]. Geringe Temperaturabhängigkeit der Periodenlänge des CO₂-Rhythmus im Dauerdunkel und etwas stärkere Temperaturabhängigkeit der Periodenlänge des in der vorigen Abbildung gezeigten O₂-Rhythmus im Dauerlicht in rechter oberer Kurve illustriert. Nach [14] und [1561]

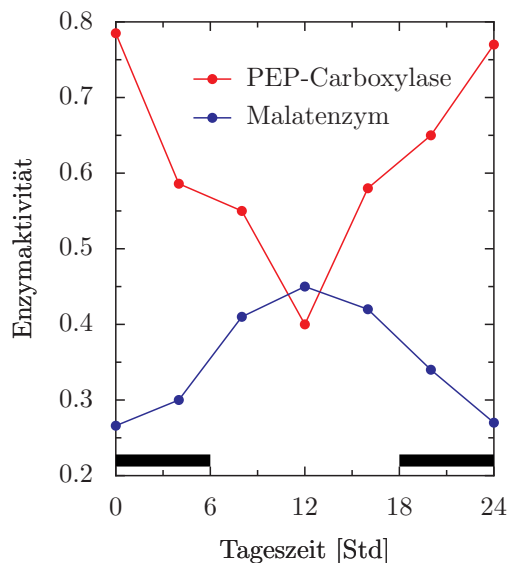


Abbildung 7.7: Die Aktivität der PEP-Carboxylase und des Malatenzyms verlaufen in-
vers zueinander. PEP-Carboxylase ist abends
und zu Beginn der Nacht stark aktiv, Ma-
latenzym in der späten Nacht und am Mor-
gen. Enzymaktivität in Einheiten pro 100 mg
Frischgewicht. Nach [794]

beobachtet werden (Abbildung 7.8). Der Malatgehalt der Vakuole ist niedrig, weil der Tonoplast im Licht für Malat durchlässig ist. Die Temperaturkompensation dieses CO₂-Rhythmus ist weniger gut als die im Dauerdunkel ($Q_{10} = 0.8$) (Abbildung 7.8). Die Periode steigt von 16 Stunden bei 10°C auf 24 Stunden bei 32°C.

Die Photosynthese schwankt im Dauerlicht nicht rhythmisch. Transpiration, Leitfähigkeit der Stomata und der CO₂-Partialdruck schwanken hingegen circadian. Die CO₂-Aufnahme wird durch die Kapazität der Mesophyllzellen für Karboxylierung bestimmt.

Ohne Epidermis verschwindet dieser Rhythmus im Mesophyll. Daraus wird gefolgert, dass er durch circadiane Leitfähigkeitsänderungen der Stomata entsteht.

Unterhalb von 10°C und oberhalb von 30°C oder bei 5% CO₂-Gehalt der Luft verschwindet der Rhythmus. Das System geht in einen Fixpunkt für tiefe beziehungsweise hohe Temperaturen über, die beide um 180° gegeneinander Phasenverschoben sind.

Der Rhythmus kann durch Licht- und Temperatur-Pulse Phasenverschoben werden. Rotlicht wirkt dabei wie weißes Licht, blaues Licht wirkt nicht ([1560]).

Auch die **Photorezeptoren** wurden untersucht. Das Phytochromsystem ist für die Lichtperzeption im CAM-Rhythmus zuständig. Es beeinflusst Kanäle und Pumpen, möglicherweise über IP₃, Proteinkinasen, Ca²⁺-Kanäle und Turgor (siehe Unterabschnitt 20.13.1).

7.5 Modelle

Es wurden Modelle aufgestellt, die den circadianen Rhythmus im CAM-Stoffwechsel erklären können ([937] und

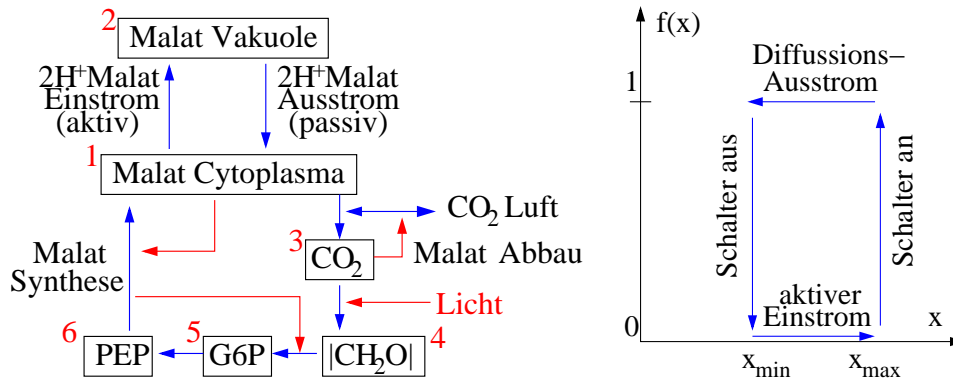


Abbildung 7.9: a: Sechs Speicher (rote Zahlen der Einrahmungen Zytoplasma (1), Vakuole (2), CO_2 -Speicher (3), Stärke- (4), Glukose-6-Phosphat- (5) und Phosphoenol-Pyruvat-Speicher (6)) sind miteinander durch Flüsse verbunden (blaue Pfeile). Durch Rückkopplungen (rote gekrümmte Pfeile) des Malats im Zytoplasma auf die Malatsynthese, der Malatsynthese auf die Umwandlung der Stärke in Glukose-6-Phosphat und des CO_2 in der Pflanze mit dem CO_2 in der Luft in Verbindung mit einem Hysterese-Schalter (rechte Abbildung) für den Malat-Ausstrom aus der Vakuole kommt es zu Oszillationen. Dabei spielt für die Regulation des Malat- Ein- und Ausstroms zur Vakuole der Hysterese-Schalter eine wichtige Rolle (rechts). Er bewirkt Verzögerungen des Schaltvorganges und damit die langen Perioden des circadianen Rhythmus. Nach [937]

Abbildung 7.9). Sechs Speicher (Zytoplasma, Vakuole, CO_2 -Speicher, Stärke-, Glukose-6-Phosphat und Phosphoenol-Pyruvat-Speicher) sind miteinander durch Flüsse verbunden. Durch Rückkopplungen des Malats im Zytoplasma auf die Malatsynthese, der Malatsynthese auf die Umwandlung der Stärke in Glukose-6-Phosphat und des CO_2 in der Pflanze mit dem CO_2 in der Luft in Verbindung mit einem Hysterese-Schalter für den Malat-Ausstrom aus der Vakuole kommt es zu Oszillationen. Entscheidend ist dabei die Hysterese-Eigenschaft der Tonoplastenmembran ([1062]). Malat strömt aktiv in die Vakuole ein. Bei einem maximalen Malatgehalt der Vakuole ändert sich die Eigenschaft des Tonoplasten. Der aktive Einstrom hört auf, Malat strömt aus der Vakuole aus. Erst, wenn die Malatkonzentration in der Vakuole einen

bestimmten unteren Wert x_{\min} erreicht hat, wird wieder Malat aktiv in die Vakuole strömen. Dieser Schalter zwischen aktivem und passivem Malattransport hat also Hysterese-Eigenschaften. Die Verzögerungen im Schalten sind für die Zeitverzögerung verantwortlich, diese wiederum für die lange circadiane Periode. Für Details und neuere Publikationen siehe [111] und [112].

7 Rhythmen der CAM-Pflanzen

8 Blütenuhr Kalanchoe

Die Blüten von *Kalanchoe blossfeldiana* öffnen sich während des Tages und schließen sich während der Nacht. Wie registriert man diese Vorgänge? Welche Strukturen und Mechanismen sind dafür verantwortlich? Welche Modelle kann man benutzen, um sie zu beschreiben? Darüber wird in diesem Kapitel berichtet. Im folgenden Kapitel sehen wir, wie Blüten und Bienen miteinander interagieren und was Rhythmen dabei für eine Rolle spielen. In einem weiteren Kapitel wird gezeigt, wie Bienen bei der Orientierung einen Sonnenkompass benutzen. Es wird gezeigt, wie er funktioniert und eingesetzt wird.

Kalanchoe blossfeldiana kommt endemisch auf Madagaskar vor. Sie gehört zur Familie der Dickblattgewächse (*Crasulaceae*), die wiederum zur Ordnung der *Saxifragales* und der Unterklasse der *Rosidales* gehört. Crassulaceen sind kosmopolitisch. Man findet sie vor allem in warmen, trockenen, felsigen Gebieten mit langen Trockenperioden. Die roten Blüten von *Kalanchoe* sind in Thyrsen (Ebensträußen) angeordnet (Abbildung 8.1). Die Samen sind winzig. Die Blütenbildung wird durch Kurztag induziert. Im Langtag bleiben die Pflanzen vegetativ (siehe Unterabschnitt 13.2.5).

Die Blütenblätter von *Kalanchoe* sind am Tage geöffnet und in der Nacht geschlossen (Abbildung 8.2). Die Bewegung setzt sich unter konstanten Bedingungen schwachen Grünlichts fort. Die Periodenlänge beträgt etwa 22 Stunden. Die Blütenblattbewegung wird also von einer circadianen Uhr gesteuert. Auch abgeschnittene Blüten, die in einer geeigneten Lö-

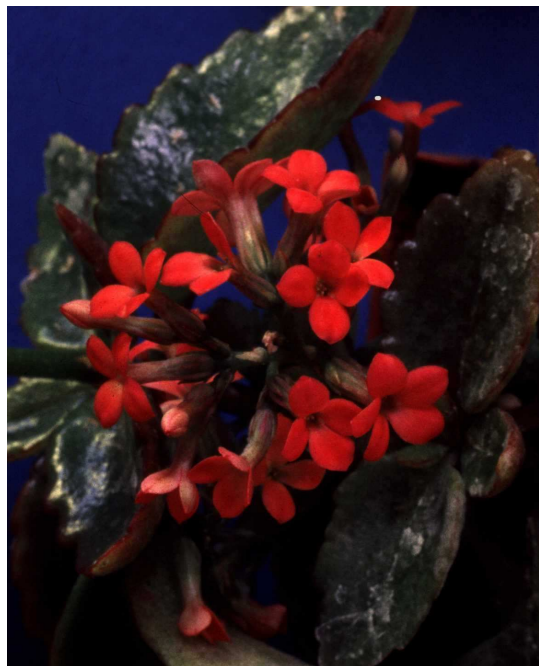


Abbildung 8.1: *Kalanchoe blossfeldiana* durch Kurztag zum Blühen induziert. Während des Tages sind die Blütenblätter geöffnet

sung gehalten werden, zeigen noch den circadianen Rhythmus des Öffnens und Schliessens.

8.1 Anatomie der Blüten und Mechanismus der Blütenblattbewegung

Die Blüten bestehen aus einem Kelch, einer verwachsenen Blütenröhre, vier Blütenblättern und dem Fruchtknoten mit Narbe und Staubblättern. Die Blütenblätter haben eine obere Epidermis mit papillenartigen Zellen und rot gefärbten Vakuolen (Abbildung 8.2). Die untere Epidermis besteht aus einem Pflasterepithel. Zwischen den Epidermen sind etwa 15 Schichten von Parenchymzellen zu finden. Sie sind für die Bewegung der Blütenblätter verantwortlich und werden deshalb auch als Motorzellen bezeichnet. Ferner gibt es im Zentrum der Blütenblätter Leit- und Stützgewebe in Form eines Zentralstranges.

Das Öffnen und Schließen der Blütenblätter beruht auf Turgoränderungen in den Motorzellen (Abbildung 8.3). Wahrscheinlich laufen die gleichen Vorgänge ab wie bei den Gelenken der Leguminosen. Allerdings sind die anatomischen Bedingungen bei den *Kalanchoe* Blüten einfacher. Es gibt nur eine Bewegungsregion, also keine speziellen Gelenke mit Extensor- und Flexorteil. Die untere Epidermis dient vermutlich als biegbares Widerlager für die sich streckenden oder schrumpfenden Motorzellen im Parenchym. Die obere Epidermis erlaubt durch die Struktur ihrer Papillenzellen, den Längenänderungen des Motorgewebes zu folgen. An ihr wurden rhythmische Turgoränderungen nachgewiesen.

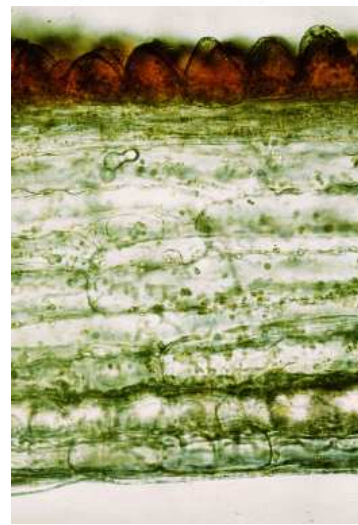
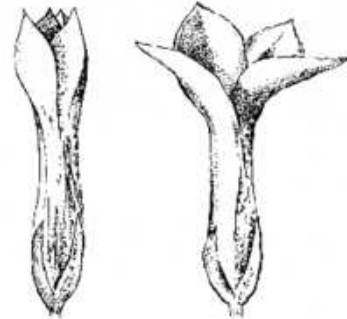


Abbildung 8.2: Blüte von *Kalanchoe blossfeldiana* mit geschlossenen (links) und geöffneten Blütenblättern (rechts). Ein Querschnitt durch ein Blütenblatt (mittlerer Teil der Abbildung) zeigt papillenförmige obere Epidermiszellen. Sie sind durch Anthocyan in den Vakuolen rot gefärbt. Darunter sind mehrere Schichten von Parenchymzellen, Die untere Epidermis ist ein Pflaster-Epithel (unterer Teil der Abbildung)

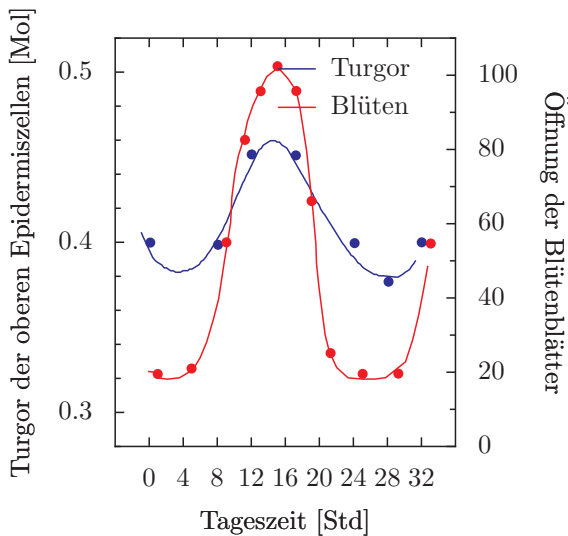


Abbildung 8.3: Tagesverlauf der Saugkraft in den oberen Epidermiszellen der Blütenblätter (rot) und Blütenblattbewegung (blau) bei *Kalanchoe blossfeldiana*. Nach [1336]

Die physiologischen Grundlagen wurden von [1335] untersucht. Die K^+ und Na^+ Konzentrationen in den Blüten ändern sich tagesperiodisch (bei *Albizia* und *Mimosa* ändert sich die Na^+ Konzentration nicht). Ca^{2+} dagegen bleibt konstant. Zum Rhythmus der Wasseraufnahme ist der Turgorrhythmus um mehr als 3 Stunden Phasen-verschoben ([1619]). Die beiden Vorgänge verlaufen also unabhängig voneinander. Das zeigt sich auch darin, dass die einzelnen Zipfel der Blüten unabhängig voneinander reagieren, wenn nur ein Zipfel beleuchtet wird.

8.2 Registrieren der Blütenblattbewegung

Verschiedene Methoden wurden verwendet, um die Blütenblattbewegung der *Kalanchoe* zu registrieren. Früher benutzte man photoelektrische Methoden, bei de-

nen der Schatten der Blüten auf Solarzellen fiel. Je nach dem Öffnungszustand der Blüten waren die elektrischen Signale unterschiedlich groß und konnten mit Spannungsschreibern oder Computern registriert und in Kurvenform dargestellt werden. In letzter Zeit haben sich Bildanalyseverfahren durchgesetzt. Sie sind einfach zu handhaben und man kann eine große Zahl von Blüten gleichzeitig registrieren. Die Daten lassen sich dann direkt auf dem Computer mit einem Zeitreihenprogramm analysieren (Abbildung 8.4). Die Kurven der Blütenblattbewegung sind sehr harmonisch (Abbildung 8.5) und die Periodenlänge kann leicht per Auge oder über Zeitreihen-Analysen bestimmt werden.

8.3 Wie Licht die Blütenblattbewegung beeinflusst

Im folgenden wird die Wirkung von Dauerlicht, Dauerdunkel und Lichtpulsen auf die *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung besprochen.

Im Gegensatz zum Dauerdunkel dämpft Dauerlicht die rhythmische Bewegung der *Kalanchoe*-Blüten. Die Periodenlänge hängt dabei von der Lichtintensität und der Wellenlänge ab ([745]).

Lichtpulse verschieben den Rhythmus, wenn sie zu verschiedenen Phasen des Zyklus gegeben werden (Abbildung 8.6). Die Phasenresponsekurven gehören je nach der Stärke des Pulses zum schwachen oder starken Typ ([717]). Der äußere Teil des Blütenzipfels ist besonders empfindlich auf phasenverschiebende Lichtpulse, der Basisteil zeigt keine Wirkung. Die Zipfel reagieren unabhängig voneinander auf Lichtpulse. $9 \text{ erg/cm}^2 \text{sec}$ roten Lichtes (632nm) haben keinen Ef-

8 Blütenuhr Kalanchoe

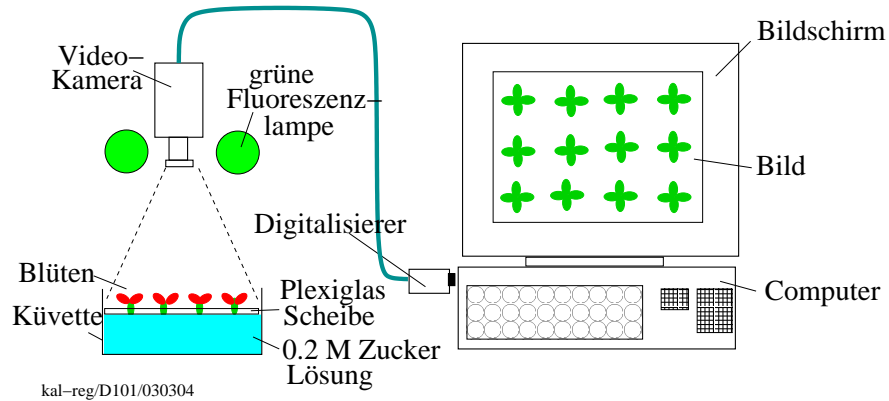


Abbildung 8.4: Registrieren der Kalanchoe Blütenblattbewegung mit Hilfe eines Bildanalyse-systems. Die Blüten werden mit einer Pinzette vom Blütenstand abgebrochen und in Löcher einer Polyurethanscheibe gesteckt. Diese schwimmt auf einer 0.2M Rohr-zucker-Lösung. Eine Video-Kamera nimmt in regelmäßigen Abständen Bilder der Blüten im Dauer-Grünlicht auf. Die Bilder werden digitalisiert und mit einem Atari-Computer in einem Programm ausgewertet. Je nach Bedarf kann jede einzelne Blüte oder alle Blüten zusammen in ihrem Bewegungsrhythmus registriert werden

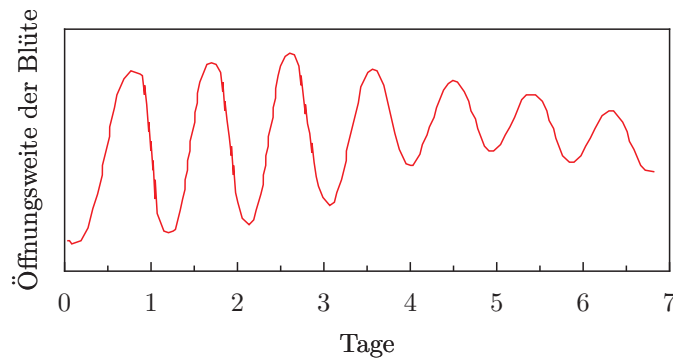


Abbildung 8.5: Bewegung einer einzelnen vom Blütenstand abgebrochenen Kalanchoe Blüte, die mit einem Bildanalyse-System (siehe Abbildung 8.4) gemessen wurde. Öffnungsweite der Blütenblätter nach Übertragen der Blüten aus einem 12:12-stündigen Licht-Dunkel-Wechsel in kontinuierliches schwaches Grünlicht

8.3 Wie Licht die Blütenblattbewegung beeinflusst

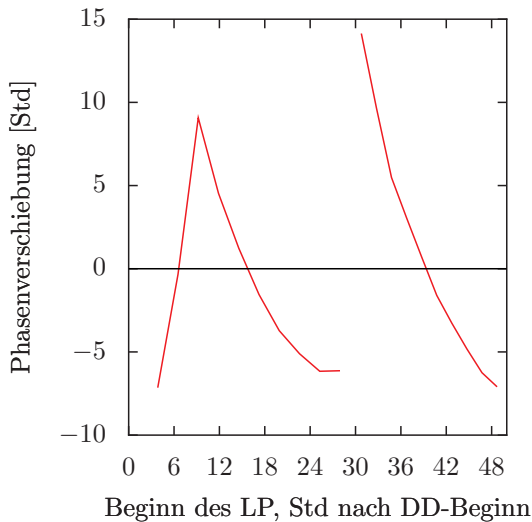


Abbildung 8.6: Phasen-Respons-Kurve der circadianen Blütenblattbewegung von *Kalanchoe* auf dreistündige Lichtpulse, die zu verschiedenen Zeiten nach Beginn des 'Dauerdunkel' (schwaches Grünlicht) gegeben wurden. Verfrühungen des Rhythmus gegenüber der Kontrolle sind nach oben, Verspätungen nach unten aufgetragen (in Stunden). Nach [717]

effekt, $90 \text{ erg/cm}^2 \text{ sec}$ wirken phasenverschiebend.

Aus dem Wirkungsspektrum folgt, dass mindestens zwei Pigmente beteiligt sind, eins mit einem Maximum der Wirkung im roten Spektralbereich zwischen 600 und 650 nm, eins mit einem Maximum im UV-Teil des Spektrums ([1334]). Möglicherweise ist Phytochrom (Abbildung 8.7) beteiligt, aber die Wirkung lässt sich nicht mit Dunkelrot revertieren (diskutiert von [1334]). Ähnliches wurde auch beim Ausrollen der Grasblätter von [1515] und [315] gefunden. Es ist bekannt, dass Pflanzen verschiedene Phytochrome für verschiedene Aufgaben verwenden. Eins davon hat Kurzzeiteffekte, ein später gebildetes akkumuliert und führt zu Langzeit-

effekten. Phytochrom ist auch bei anderen Pflanzen oft Rezeptor für Lichtwirkungen auf circadiane Rhythmen (siehe Unterabschnitt 20.13.1). In anderen Fällen sind blau-absorbierende Pigmente dafür zuständig (Beispiel: *Coleus*, [548], jedoch [1563]). Phytochrom ist, wie auch andere Pigmente, jedenfalls kein wesentlicher Bestandteil des circadianen Oszillators. Es ist bei *Albizzia*, *Phaseolus* und *Mimosa* im Gelenk lokalisiert. Bei *Kalanchoe* sind auch Schirmpigmente (Anthocyan) beteiligt. Die Papillen der oberen Epidermis erhöhen die Lichtausbeute ([545], [973], [1518]).

8.3.1 Der singuläre Punkt.

Es gibt einen weiteren Lichteffect auf die Blütenblattbewegung von *Kalanchoe*. Wenn ein sehr spezieller Lichtpuls zu einer bestimmten Phase gegeben wird, verschwindet der Rhythmus. Mit 120 Minuten hellrotem Licht von $2300 \text{ erg/cm}^2 \text{ sec}$ 0.5 Stunden vor bis 0.5 Stunden nach dem dritten Minimum gegeben werden viele Blüten arrhythmisch (Abbildung 8.8). Den gleichen Effekt erzielt man mit 60 Minuten UV von $3600 \text{ erg/cm}^2 \text{ sec}$. Durch einen zweiten Lichtpuls oder Temperaturpuls oder auch durch bestimmte Substanzen, die als Puls gegeben werden, lässt sich die Blütenblattbewegung wieder anstoßen. Andere Substanzen sind wirkungslos. Mit dieser Methode lässt sich feststellen, ob eine Substanz mit den Zustandsvariablen des schwingenden Systems interagiert. Zustandsvariablen sind wichtige Teile des schwingenden Systems, ohne die der Oszillator nicht funktioniert. Nur wenn eine Substanz mit solch einer Zustandsvariablen interagiert, fangen die arrhythmischen Blüten wieder an zu schwingen ([386], [379]).

8 Blütenuhr Kalanchoe

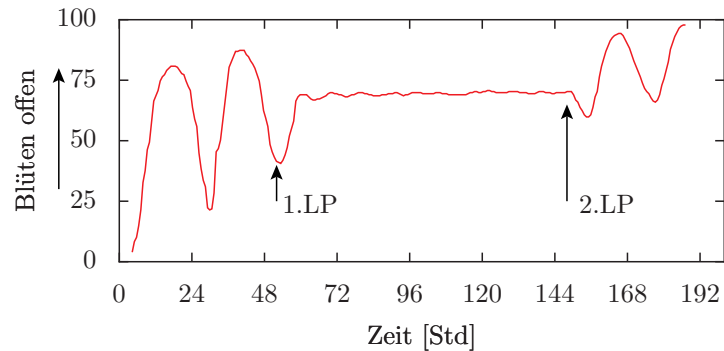


Abbildung 8.8: Arrhythmie durch eine spezielle Behandlung der Kalanchoe-Blüten durch einen Lichtpuls: Wird ein Lichtpuls LP_1 zur Zeit gegeben, in der die Blüten geschlossen sind, und ist Dauer und Intensität des Lichtpulses 'richtig', hören die Blüten auf, sich zu bewegen. Das System ist arrhythmisch. Ein zweiter Lichtpuls LP_2 der gleichen Dauer und Intensität bringt das System wieder zum Schwingen. Nach [386]

8.4 Wirkung von Temperatur 8.5 Wirkung von Substanzen

Unterschiedliche, aber konstante Umgebungstemperaturen beeinflussen die Periodenlänge der Kalanchoe-Blütenblattbewegung nur wenig. Nur die Phasenlage wird verändert: Bei hohen Temperaturen kommt das erste Öffnungsmaximum früher als bei niedrigen Temperaturen. Unterhalb von 13°C und oberhalb von 30°C ist der Rhythmus stark gedämpft oder verschwunden ([1110]).

Im Gegensatz zu konstanter Temperatur beeinflussen Temperaturpulse die Kalanchoe Uhr in ähnlicher Weise wie Lichtpulse. Phasenresponsekurven wurden sowohl für Hitzepulse als auch für Kältepulse erstellt (Abbildung 8.9 und [382]). Pulse mit erhöhter Temperatur wirken wie Lichtpulse. Temperatur beeinflusst auch die Zeit, die ein Lichtsignal braucht, um zum Oszillator zu gelangen ([383]).

Kalanchoe-Blüten eignen sich gut dazu, die Wirkung verschiedener Substanzen auf die rhythmische Bewegung der Blütenblätter zu testen, da sie abgeschnitten in Lösungen gesteckt werden können.

In Wasser ist die Schwingung gedämpft. Wird das Wasser mit Zucker versehen, ist die Dämpfung geringer. Von Saccharose, Glukose und Laktose dämpft Glukose am wenigsten. Für Versuche mit isolierten Blüten ist eine Konzentration von 0.2 M Glukose optimal. Die Verstärkung der Schwingung durch Zucker geht über den Stoffwechsel und nicht über ihre Turgor-Wirkung, wie Versuche mit einem Laktose-Analogen zeigen ([392]). Turgorbeeinflussende Substanzen (Polyethylenglycol) haben keinen Effekt auf den circadianen Oszillator ([124]).

Schweres Wasser (D_2O) verlangsamt die Schwingung Konzentrationsabhängig von 23 auf 26 Stunden (Kontrolle versus 70% D_2O). 4stündige D_2O -Pulse verschieben je nach dem Zeitpunkt der Applikation den Rhythmus bis zu 1.5 Stunden

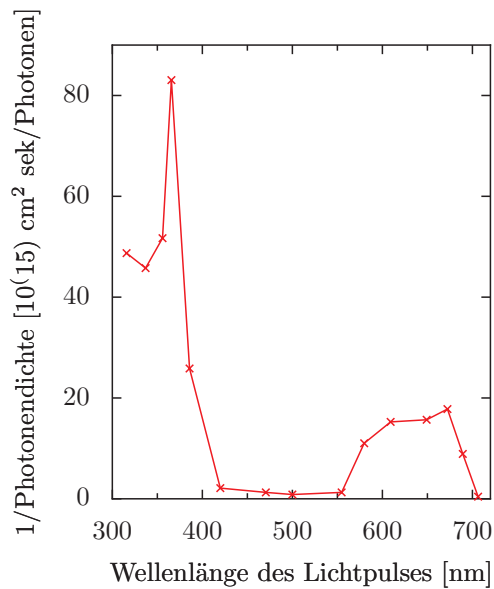


Abbildung 8.7: Lichtpulse verschiedener Wellenlängen und Quantendichte wurden Kalanchoe Blüten gegeben, um den Rhythmus der Blütenblattbewegung zu verschieben. Es wurde bestimmt, wie viel Lichtquanten für die verschiedenen Wellenlängen (Abszisse) benötigt werden, um den Rhythmus um 3 Stunden zu verschieben. Schon niedrige Werte genügen im Rot und UV. Auf der Ordinate wurde der reziproke Werte der Photonendichte aufgetragen, damit die Maxima den wirksamen Wellenlängen entsprechen. Das Aktionsspektrum zeigt, dass mindestens zwei verschiedene Pigmente beteiligt sind. Nach [1334]

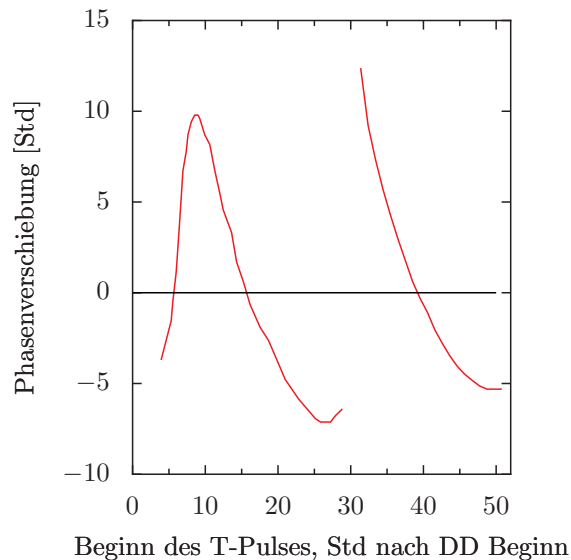


Abbildung 8.9: Phasenresponsekurve der Blütenblattbewegung von Kalanchoe auf dreistündige 40⁰C Hitzepulse, die zu verschiedenen Zeiten nach Beginn des 'Dauerdunkel' (schwaches Grünlicht) gegeben wurden. Verfrühungen des Rhythmus gegenüber der Kontrolle sind nach oben, Verspätungen nach unten aufgetragen (in Stunden). Nach [382]

([970]).

Ionen wie K^+ und Na^+ haben bis zu einer Konzentration von 0.5M keine Wirkung auf die Blütenblattbewegung ([1412]). Li^+ verlängert die Periode Konzentrations-abhängig. Ab 5 mM ist es toxisch ([377]). Ähnlich wie bei *Albizia* beeinflussen Ionencarrier wie Nonactin und Valinomycin den Rhythmus nicht. Wenn K^+ -Änderungen für die Turgorunterschiede im circadianen Rhythmus verantwortlich sind, sollten eigentlich Ionophore den Rhythmus stark beeinflussen. Bei *Gonayulax* und *Phaseolus* ist das auch der Fall. Vielleicht gelangen bei *Kalanchoe* die Substanzen nicht in das Bewegungsgewebe? Oder die Temperatur war zu niedrig gewählt: Valinomycin wirkt erst bei höheren Temperaturen.

Tetraethylammoniumchlorid, ein K^+ -Kanal-Hemmstoff, bewirkt als dreistündiger Puls gegeben Phasen-Verzögerungen der Blütenblattbewegung bis zu 3 Stunden. Dauergabe dämpft den Rhythmus, die Periode wird aber nicht beeinflusst ([329]).

Auch Vanadat, ein Plasmalemma-ATPase Hemmstoff, verzögert als Puls gegeben den circadianen Rhythmus, hat aber keinen Effekt auf die Periode, wenn es dauernd angeboten wird. Arrhythmische Blüten werden durch einen Vanadat-Puls nicht zum Schwingen gebracht. Protonenpumpen sind demnach kein essentieller Bestandteil des Oszillators ([353]).

Alkohole beeinflussen die Periodenlänge ([749]).

8.5.1 Wirkung von Hormonen

Wie Pflanzenhormone auf circadiane Rhythmen wirken, wurde von [821] referiert. Abszissinsäure wird bei Pflan-

zen bei Wassermangel gebildet und als Stresshormon verwendet. Deshalb wurde geprüft, ob es auch auf die circadiane Uhr wirkt. Zwar konnte durch einmalige Abszissinsäure-Gaben der Rhythmus in Abhängigkeit von der Phase des Rhythmus verschoben werden, aber die Periodenlänge wurde nicht beeinflusst (Abbildung 8.10). Das Hormon beeinflusste die Uhr also nicht direkt ([1336]). Jasmonat ist ein weiteres Hormon, welches unter Stress gebildet wird. Im Gegensatz zu ABA verkürzt es die Periode der Blütenblattbewegung, beeinflusst also die Uhr direkt (Abbildung 8.11). Es kann jedoch nicht arrhythmische Blüten wieder zum Schwingen bringen. Es scheint also nicht mit Zustandsvariablen, sondern nur mit der Geschwindigkeit des Oszillators zu interagieren. Außerdem öffnet Methyljasmonat die Blüten dauernd, wenn es für längere Zeit angeboten wird. Es ist bekannt, dass Methyljasmonat Kartoffelknollen und andere Knollen zum Schwellen bringt. Möglicherweise ist Methyljasmonat mit Metaplasin identisch, eine Substanz, die für die Sukkulenz der *Kalanchoe*-Blätter im Kurztag verantwortlich sein soll ([566]).

8.6 Modell der *Kalanchoe* Blütenuhr

Ein Rückkopplungsmodell von Johnson und Karlsson wurde verwendet, um die rhythmische Blütenblattbewegung von *Kalanchoe* zu simulieren. Ursprünglich wurde damit die gravitrope Pendelbewegung beschrieben (siehe Seite 22). Es lässt sich aber auch für eine Reihe anderer rhythmischer Vorgänge erfolgreich verwenden. Im Fall der *Kalanchoe*-Uhr konnte die Phasen-verschiebende Wirkung von

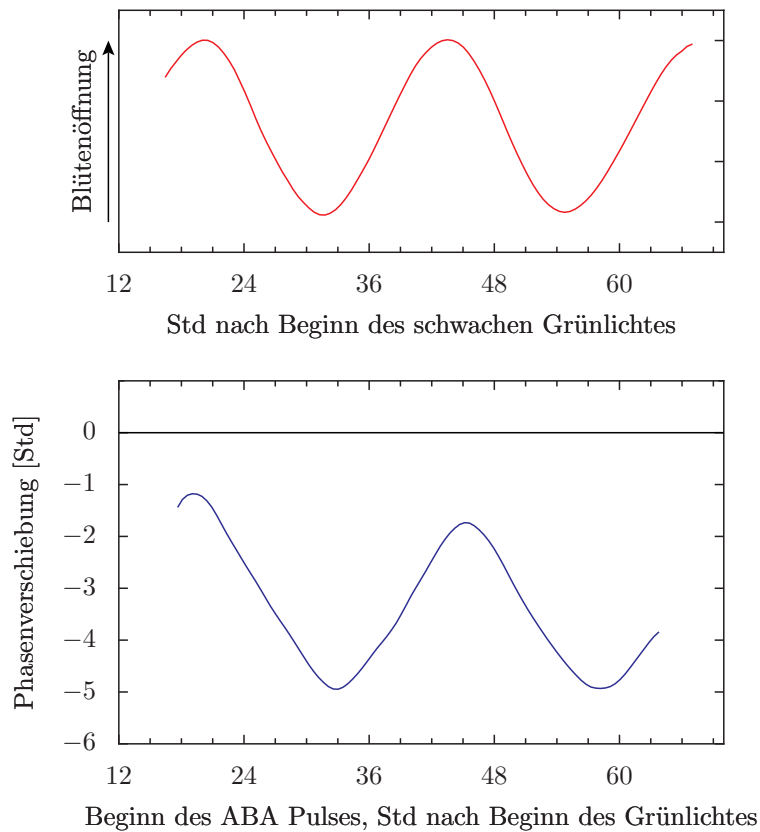


Abbildung 8.10: Phasenresponsekurve durch vierstündige Abszissinsäure-Pulse ($10^{-5}M$ ABA) bei der Kalanchoe-Blütenblattbewegung (unten): Nur Verzögerungen des Rhythmus gegenüber der Kontrolle beobachtet (negative Werte). Die Zeit-gleich eingetragene Blütenblattbewegung von Kontrollen zeigt die obere Kurve. Stunden im schwachen Grünlicht nach 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel. Nach [1336].

8 Blüenuhr Kalanchoe

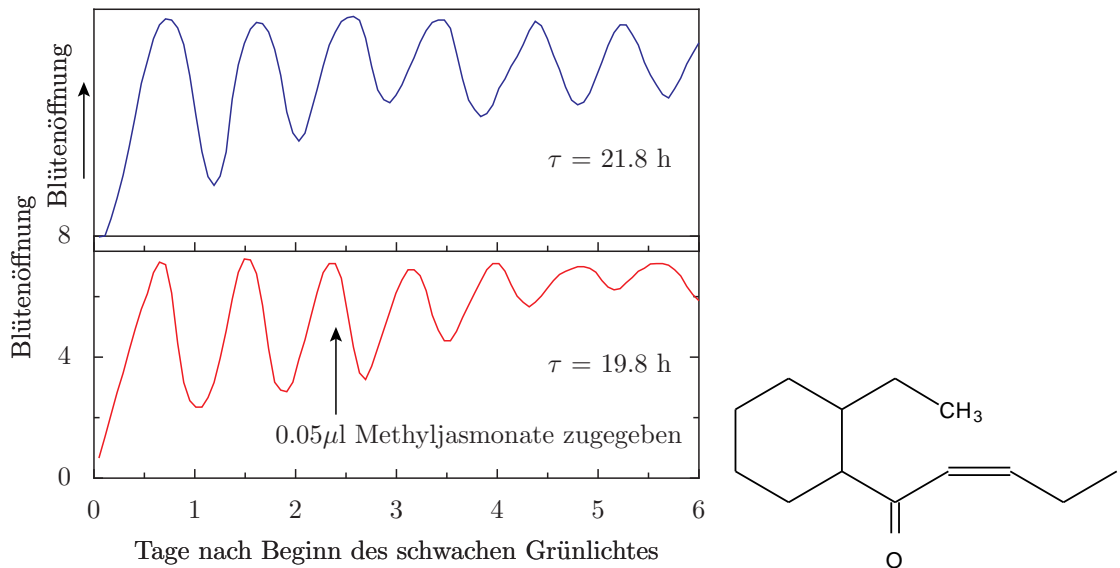


Abbildung 8.11: $0.05 \mu\text{l}$ Methyljasmonat (Struktur rechts) wurde zur Zeit, die mit einem senkrechten Pfeil markiert ist (untere Kurve), zugegeben. Es verkürzt die Periode der rhythmischen Kalanchoe-Blütenblattbewegung von 21.8 Stunden (Kontrolle, obere Kurve) auf 19.8 Stunden. Nach [391]

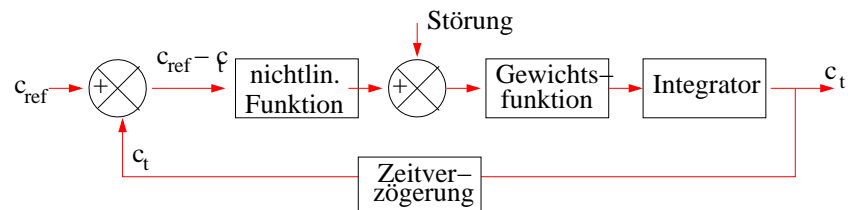


Abbildung 8.12: Ein Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson wurde auf die Kalanchoe Blüenuhr angewendet. Ein Sollwert c_{ref} wird mit einem Ist-Wert $c(t)$ verglichen. Falls die Werte voneinander abweichen, wird das Fehlersignal $c_{ref} - c(t)$ durch eine nichtlineare Funktion f verstärkt, in einer Gewichtsfunktion H gewichtet, indem vorausgegangene Werte mit unterschiedlicher Stärke den jetzigen Wert beeinflussen, und nach Integration als neuer Ist-Wert wieder mit dem Referenzwert verglichen. Die Größe $c(t)$ schwankt periodisch, wenn die Funktionen passende Parameter erhalten. Nach [716]

Lichtpulsen und Temperaturpulsen gut simuliert werden ([718]). Sogar die Induktion von Arrhythmie durch eine spezielle Belichtung war voraussagbar (Abbildung 8.12).

8 Blütenuhr Kalanchoe

9 Blüte und Insekt

Die Blüten dienen den Pflanzen zur Fortpflanzung und Verbreitung. Viele Pflanzen locken mit ihnen Insekten, Vögel oder Fledermäuse an. Die Blütenbesucher bestäuben die Pflanzen, und diese haben zahlreiche Methoden entwickelt, um Selbstbefruchtung zu verhindern und Fremdbefruchtung zu verstärken. Zu den Werbemitteln gehören nicht nur Farben, Formen, Düfte und das Anbieten von Nektar- und Pollen. Auch die zeitliche Koordination mit den Aktivitäten der Befruchter ist wichtig und deshalb weit verbreitet.

*In diesem Kapitel werden rhythmische Vorgänge vorgestellt, die die Interaktion von Insekten und Blüten verbessern. Es wird zunächst gezeigt, dass Fremdbefruchtung für Pflanzen vorteilhaft ist. Viele Blüten öffnen sich je nach Art der Pflanze zu bestimmten Tages- oder Nachtzeiten, und Insekten wie zum Beispiel Bienen benutzen diese Zeit zu Besuchen. Verschiedene Methoden werden von Pflanzen benutzt, um Insekten anzulocken. Sie geben zum Beispiel Düfte ab, die besonders in der Nacht bestäubende Insekten anziehen. Oft steht die Emission unter tagesperiodischer Kontrolle. Am Beispiel der Blattschneiderbiene *Megachile rotundata* wird auf die wirtschaftliche Bedeutung hingewiesen.*

9.1 Vorteil der Fremdbestäubung

Während der Evolution der Organismen hat es sich als Vorteil erwiesen, Selbstbefruchtung zu vermeiden und stattdessen Fremdbefruchtung zu erreichen. Dadurch wird die Rekombination von Genen er-

höht. Aus diesem Grunde gibt es viele Mechanismen, die Selbstbefruchtung unterbinden.

So ist es auch bei Blütenpflanzen. Fremdbestäubung (Xenogamie) ist bei Pflanzen weit verbreitet. Für Selbstbestäubung (Autogamie) und Nachbarbestäubung (Geitogamie) gibt es wirksame Sperrmechanismen. Neben abiotischer Bestäubung (Wind, Wasser) spielt dabei die biotische Bestäubung eine große Rolle: Der Blütenstaub wird von Tieren übertragen. Die Pflanzen bieten Nahrung, Schutz und Unterkunft an. Sie werben dafür durch Blütenfarbe, Düfte und besondere Blütenformen. Wie in der Werbung der Wirtschaft wird auch hier manchmal Betrug eingesetzt.

Besonders häufig findet man als Bestäuber Insekten. Sie werden vor allem durch den Pollen und den Nektar als Nahrungsquelle angelockt. Zum Teil bieten die Blüten aber auch Schutz und Wärme. Bei manchen Orchideenblüten wird der Sexualtrieb bestimmter Insektenmännchen angesprochen. Schließlich können Blüten auch Brutplätze darstellen. Die Symbiose der Yuccamotte und der Yuccapflanze sind dafür ein interessantes Beispiel.

Die Blüten haben sich im Laufe der Evolution an bestimmte Insektengruppen als Bestäuber angepasst. So gibt es ausgesprochene Schmetterlings- und Bienenblumen. Und parallel dazu haben sich auch die Insekten an die Blüten angepasst. Wahrnehmung, Erinnerung und Zeitsinn sind dabei wichtig. Darauf wird im Folgenden etwas näher eingegangen.

Die Filme von Baumann (Herr der Blüten, Blühender Heiratsschwindel) geben dafür einen schönen Einstieg. Siehe dazu auch [630] und [327].

9.2 Blumenuhr und Zeitsinn der Bienen

Linne hat 1747 eine Blumenuhr aufgestellt. Sie gibt wieder, wann sich bestimmte Blüten öffnen und schließen. Auch andere Rhythmen gibt es bei Blüten: Pollen- und Nektarangebot, Duftabgabe, Wärme-Produktion. Es ist also vorteilhaft für Insekten, diese Öffnungszeiten der Blüten im Kopf zu haben, um Energie zu sparen und zum günstigsten Zeitpunkt mit dem Sammeln zu beginnen. Ferner ist es für sie auch gut, Blüten der gleichen Art zu besuchen. Sie lernen die Besonderheiten der Blüten kennen und einzusetzen, um schnell und effektiv an Pollen und Honig zu kommen. Blumenstetigkeit in Verbindung mit einem Zeitsinn sind besonders bei Bienen entwickelt.

Bienen lassen sich leicht auf Futter dressieren. Das hatte [445] beim Frühstück auf der Veranda seines Ferienhauses beobachtet. Bienen kamen schon kurz vor dem Auftragen der Marmelade zum Tisch geflogen, um sich zu bedienen. Als die Familie bei schlechterem Wetter im Haus aß, kamen trotzdem Bienen zur erwarteten Futterquelle. Forell schloss daraus auf einen Zeitsinn, der den Bienen bei ihrer Nahrungssuche zur Hilfe kommt.

Später hat von Frisch und seine Schüler/innen mit Bienen zahlreiche Dressurversuche durchgeführt ([459]). Danach sind als Signale für Nahrung wichtig: Duft, Farbe, Zeit und Blütenform (in dieser Reihenfolge). Düfte sind bereits bei einem Lernanflug erfolgreich, Farben bei

3 bis 4, Dressurzeiten bei 6 bis 10 und Blütenformen bei 30 bis 40. Duftgemische sind charakteristisch für Blüten und Düfte können im Stock weitervermittelt werden. Deshalb spielen sie eine so große Rolle. Die Erinnerung an den Duft verschwindet nach einiger Zeit, kommt aber nach 24 Stunden wieder zur Geltung. Auch unter Konstantbedingungen ist das zu beobachten.

Weil Pollen und Nektar und die damit verbundenen Signale von den Blüten oft nur zu bestimmten Zeiten dargeboten werden, haben Bienen besondere Sammelzeiten.

9.3 Tagesperiodisches Öffnen von Blüten

Verschiedene Pflanzen öffnen ihre Blüten zu ganz bestimmten Tageszeiten. Sie werden befruchtet und verwelken, wenn die Frucht sich entwickelt. Das lässt sich zum Beispiel an *Pharbitis* (Trichterwinde) gut beobachten: Sie blühen morgens auf (der englische Name 'morning glory' deutet darauf hin) und verwelken am Abend ([1570]). Linne hat 1751 eine Blumenuhr konstruiert, in der verschiedene Pflanzen so im Kreis angeordnet sind, dass sie ihre Blüten zu den entsprechenden Tages- und Nachtzeiten öffnen oder schließen (Abbildung 9.1). Aus Amerika hat sich in Europa die Nachtkerze *Oenothera biennis* (*Onagraceae*) eingebürgert. Sie blüht von Juni bis Ende Oktober. Die fertig entwickelten Blüten öffnen sich am Abend zwischen 20 Uhr und 22 Uhr sehr rasch. Es ist faszinierend, diesen Vorgang zu beobachten. Da jeden Tag neu entwickelte Blüten hinzukommen, kann man über mehrere Monate hinweg das Öffnen verfolgen. Auch im Dauerlicht wird dieser Rhythmus bei-

9.3 Tagesperiodisches Öffnen von Blüten

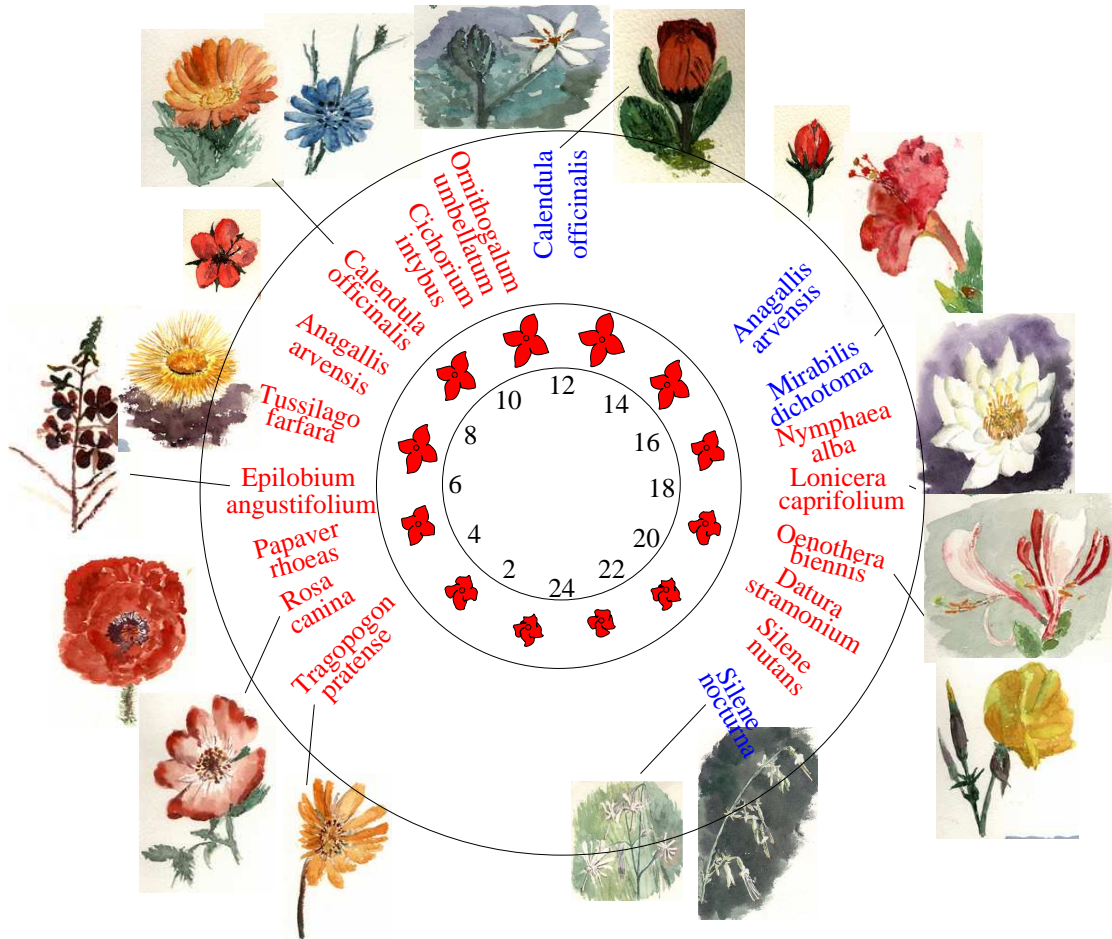


Abbildung 9.1: Linné schlug eine Blumenuhr vor, die zum Beispiel in [122] dargestellt ist. Hier eine vom Autor dargestellte Blumenuhr nach weiteren Angaben von [630], und, mit schriftlichen Korrekturen zu den Öffnungs- (rot) und Schließzeiten (blau) von Bünning, nach [722]



Abbildung 9.2: Das erste Staubblatt hat sich nach links außen bewegt. Das zweite Staubblatt hat sich von hinten über die geschlossene Narbe gelegt. Jeden Tag wird eins der fünf Staubblätter sich zur Seite bewegen und ein neues sich über die Narbe legen. Erst nachdem alle Staubbeutel abgeworfen sind, öffnet sich die Narbe und kann (fremd)befruchtet werden

behalten. Er ist also endogen ([24]).

Andere Pflanzen öffnen und schließen ihre Blüten über mehrere Tage hinweg zu bestimmten Zeiten. Dazu gehört zum Beispiel das feurige Käthchen *Kalanchoe*, über die im vorausgegangenen Kapitel eingehender berichtet wurde.

9.4 Andere Beispiele zum Sichern der Befruchtung

Bei *Parnassia palustris* wird jeden Tag eins der fünf Staubblätter auf die Spitze des Fruchtknotens geschoben, der Staubbeutel öffnet sich nach oben und der Pollen kann durch Fliegen verbreitet werden. Am nächsten Tag wird der Staubbeutel am Außenrand abgeworfen und eine neue Anthere schiebt sich zur Spitze. Erst nachdem alle Staubbeutel abgeworfen sind, öffnet sich die Narbe ([630], Abbildung 9.2). Pollen kann von manchen Pflanzen den Be-

fruchtern nur zu bestimmten Tageszeiten zur Verfügung gestellt werden ([183]).

Bei anderen Pflanzen schwankt die Produktion und Zusammensetzung des Nektars tagesperiodisch ([1152]). Wird die Nektarabgabe auf bestimmte Tageszeiten beschränkt, können sich nahe verwandte Arten phänologisch isolieren. In den Urwäldern Trinidads wird *Anguria*, ein Kürbisgewächs, durch den Falter *Heliconius* befruchtet. Die Nektarabgabe von *A. umbrosa* erfolgt zwischen 7 und 12 Uhr, die von *Anguria triphylla* von 12 bis 19 Uhr (Abbildung 9.3). Auch Düfte werden oft nur zu bestimmten Tageszeiten abgegeben. Ihre Bestäuber, Insekten, Vögel und Fledermäuse, benutzen ihre eigenen Uhren und Orientierungsmechanismen, um sich dem tagesperiodischen Verhalten der Blüten anzupassen.

9.5 Duftrhythmen

Wie sich die Intensität des Blütenduftes von Pflanzen tagesperiodisch ändert, ist bisher nicht besonders intensiv untersucht. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Duftabgabe durch einen endogenen Rhythmus gesteuert wird. Die Blüten von *Cestrum nocturnum* duften nachts und sind am Tage geruchlos ([1121]). Es wurde im 'headspace' mit gaschromatografischen Methoden festgestellt, wie sich die Intensität dieses Duftes und die von *Hoya carnososa* ändert ([966], [11], [12]). Während bei *Hoya carnososa* die Duftstoffe synchron abgegeben werden, sind bei *Stephanotis floribunda* die Maxima der Duftstoffe 1-Nitro-2-Phenylethan und Methylbenzoat um 12 Stunden gegeneinander verschoben ([966] und Abbildung 9.4). Dadurch ändert sich die Zusammensetzung des Duftes drastisch. Eini-

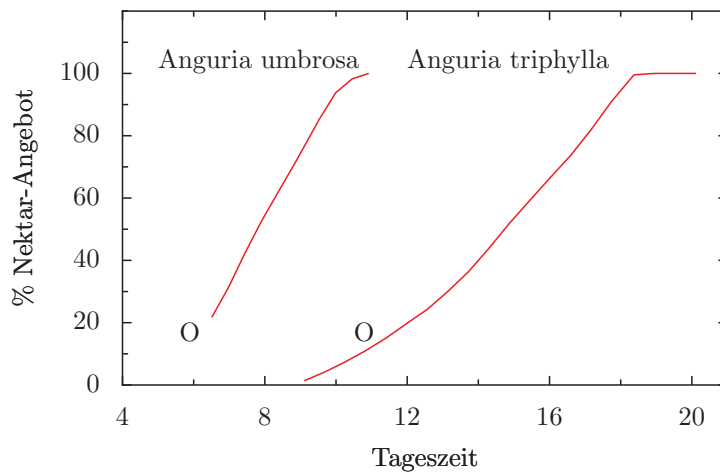


Abbildung 9.3: Die Nektarabgabe von *Anguria umbrosa* erfolgt zwischen 7 und 12 Uhr (grün), die Pollenabgabe (links unten) davor. Bei *Anguria triphylla* wird der Nektar zwischen 12 und 19 Uhr abgegeben (rot), der Pollen (unten Mitte) zwischen 10 und 12 Uhr. Nach [630]

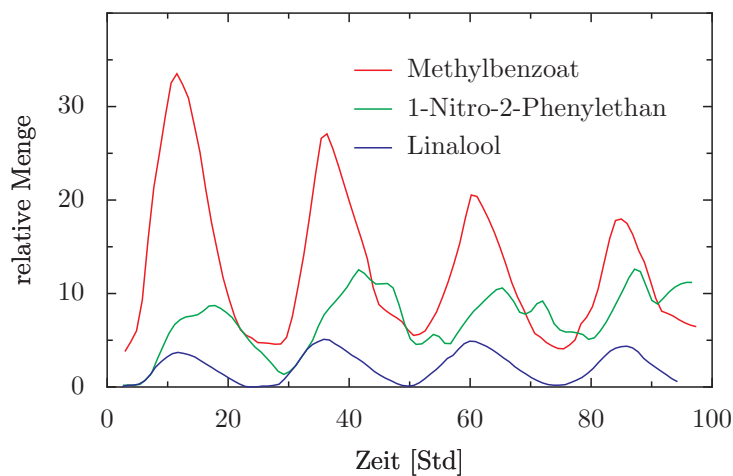


Abbildung 9.4: Die Duftproduktion bei *Stephanotis floribunda* im 'Headspace' eines Gaschromatografen gemessen. Die Duftstoffe Methylbenzoat und Linalool werden zu etwa der gleichen Tageszeit abgegeben, wenn auch in unterschiedlichen Mengen. 1-Nitro-2-Phenylethan dagegen ist gegenüber den beiden anderen Duftstoffen um 12 Stunden verschoben. Nach [966]

ge Tabakarten werden hauptsächlich von nachtaktiven Insekten bestäubt. Sie duften besonders stark in der Nacht ([923]). Die bisher untersuchten Tagdufter (*Citrus aurantium*, *Odontoglossum constrictum*) zeigen keinen endogenen Rhythmus der Duftabgabe. Beispiele für Duftrhythmen sind unter Spezialthemen Abschnitt 20 zu finden. Substanzen werden von höheren Pflanzen auch als SOS-Signale abgegeben, um sie vor Tierfraß zu schützen: Diese Duftstoffe locken natürliche Feinde der Fraßinsekten an, zum Beispiel Schlupfwespen. Schlupfwespen werden aber auch durch Geruchsstoffe des Kots von Raupen ('Kairomone', [1490]) angelockt.

9.5.1 Blütenduft

Mindestens 30% aller höheren Pflanzen bilden flüchtige Substanzen. In höherer Konzentration sind sie für die Pflanzen toxisch. Sie werden deshalb als ätherische Öle in speziellen Zellen der Oberfläche von Blüten, Blättern, Stängeln und sogar Wurzeln gelagert. Bei manchen Pflanzen werden die Duftstoffe in Duftdrüsen (Osmophoren) gesammelt. Diese und andere Duftmale locken die Bestäuber zusammen mit den farbigen Saftmalen an die Stellen, die für die Bestäubung wichtig sind. Insektenblumen benutzen dabei andere Farben und Düfte als Vogel- und Fledermausblumen. Düfte und Duftmale wirken am Tage auf die Befruchter auf geringere Entfernungen und erleichtern die Orientierung innerhalb der Blüte (Osmotaxis). Nachtblühende Arten haben dagegen einen intensiveren Geruch, der stark zunimmt, wenn die Dunkelheit beginnt. Nachtaktive Motten wie zum Beispiel die Sphingiden werden durch Duftstoffe zum Landen stimuliert ([150], [151]). Außerdem sind die Blüten von Nachtblühern

weiß gefärbt. Sie können dadurch leichter von fliegenden Insekten gefunden werden.

Blütendüfte sind in der Regel aus vielen Substanzen zusammengesetzt. Am häufigsten sind Isoprenoide (=Terpenoide) und Benzenoide (Abbildung 9.5). Außerdem kommen aliphatische Verbindungen und Substanzen mit Heteroatomen vor. Stickstoff-haltige Verbindungen wie Indol oder Methylantranilat können den Blütenduft stark beeinflussen. Auch Schwefel-haltige Verbindungen kommen in manchen Blüten vor.

Duftstoffe werden für die Parfümindustrie verwendet. Man extrahiert sie mit Lösungsmitteln oder Wasserdampf. Viele Duftstoffe werden heutzutage auch synthetisiert.

9.6 Wirtschaftliche Bedeutung der Bestäubung: Blattschneiderbiene *Megachile*

Die Bestäubung von Blüten durch Insekten hat große wirtschaftliche Bedeutung. Viele Kulturpflanzen wie zum Beispiel die Obstbäume sind darauf angewiesen.

Wir wollen die Bedeutung von Insekten für die Bestäubung am Beispiel der Luzerne ansehen ([330]). Luzerne ist vor allem in den Vereinigten Staaten von Nordamerika ein wichtiges Futtermittel. Um Samen zu erhalten, müssen große Luzernefelder bestäubt werden. Bienen eignen sich nicht dafür. Sie werden durch einen 'Auslösemechanismus' der Blüten abgeschreckt. 1930 gelangte die Blattschneiderbiene *Megachile rotundata* (Hymenoptera: Apoidea) nach USA (Abbildung 9.6). Sie stammt ursprünglich aus Osteuropa und

9.6 Wirtschaftliche Bedeutung der Bestäubung: Blattschneiderbiene *Megachile*

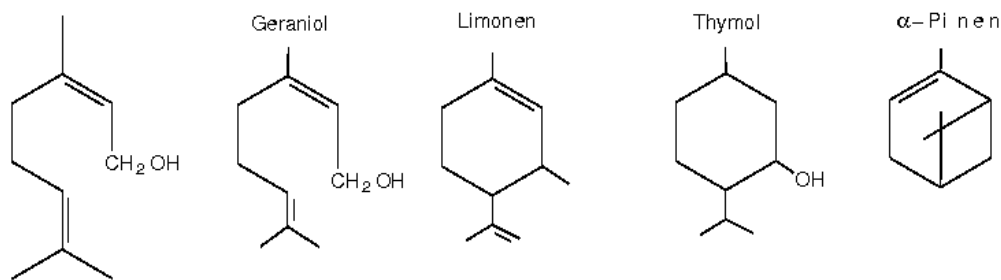


Abbildung 9.5: Chemische Formeln einiger Duftstoffe: Geraniol, Limonen, Thymol und α -Pinen. Aus [630]

Westasien. Sie lebt solitär und bestäubt sehr erfolgreich Luzerne. Außerdem benutzen sie Blattstücke der Luzerne, um ihre Brutzellen in hohlen Stängeln oder leeren Schneckengehäusen damit auszukleiden. Auf ein Pollen-Nektar-Gemisch wird auf die oberste Nektarschicht ein Ei abgelegt und mit einem Blattstück abgeschlossen. Weitere Brutzellen werden gebaut und mit Eiern versehen, bis der verfügbare Raum verbaut ist. Mit einem Blattstück wird dann das ganze Kunstwerk versiegelt. Um Luzerne auf einem Hektar Land zu bestäuben, werden 5000 Weibchen gebraucht. Es gibt inzwischen eine ganze Industrie, die *Megachile* anzieht und verkauft. Es lohnt sich für den Bauern, denn statt 1-3.5 dt werden mit den Blattschneiderbienen 22 dt Luzernesaat pro Hektar gewonnen.

Megachile überwintert als Vorpuppe. Diese Diapause wird nicht, wie bei den meisten Diapause-Beispielen (siehe Seite 274), durch die Tageslänge induziert, sondern durch einen Thermoperiodismus ([1492]). Die Diapause findet in einem dicht gesponnenen Kokon als Präpuppe (La3) statt. Der Kokon ist von Blattstücken umgeben (Abbildung 9.7) und befindet sich in einer dunklen Höhle



Abbildung 9.6: Blattschneiderbiene *Megachile rotundata*, ein wichtiger Befruchter von Luzerne-Blüten. Vom Autor nach [330]



Abbildung 9.7: *Megachile rotundata* in Hüllen, die vom Muttertier aus Blattstücken gebildet und mit Pollen gefüllt werden, bevor das Ei abgelegt wird. Die Larven entwickeln sich im Larvenstadium 3 zu einer Präpuppe. Ein dichter Kokon wird gesponnen, in dem die Diapause stattfindet. Induktion der Diapause thermoperiodisch. Zwei Hüllen sind geöffnet, um die Tiere erkennen zu können

oder einem Loch. Auch bei Tieren in einer Gelatine kapsel findet man keine Tageslängeneffekte. Bei 7°C kann die Diapause bis zu zwei Jahren dauern. Sie wird durch Temperaturen über 17°C gebrochen ([1418]). Die Larve kaut sich durch die Zelle. Auch der Schlüpfrythmus ist unempfindlich auf Licht-Dunkel-Wechsel. Eine Atmungsrythmik wurde gemessen, die im Larvenstadium ultradian, im Adultstadium circadian ist. Sie zeigt ebenfalls keine Reaktion auf Licht, wohl aber auf Temperaturpulse. Eine Temperaturpuls-Phasenresponsekurve wurde aufgestellt. Zum Thermoperiodismus siehe auch [1312].

10 Sonnenkompaßorientierung

Verschiedene Insekten und andere Tiere benutzen die Richtung der Sonne zu ihrer Orientierung. Bienen können ihre Mitarbeiter über die Richtung und Entfernung der Futterquelle zum Stock informieren. Der Amphipode Talitrus benutzt einen Sonnenkompass für seine Orientierung am Strand. Bei einem anderen Amphipoden, Talorchestia, der in Äquatornahen Gebieten lebt, funktioniert der Kompass auch, wenn die Sonne den Himmel nördlich statt südlich des Himmelsbogens umwandert. Andere Beispiele von Sonnenkompassorientierung werden erwähnt.

Wenn Insekten Pollen und Nektar suchen, müssen sie Signale der Pflanzen wahrnehmen. Sie können aber auch frühere Erfahrungen benutzen oder sogar -bei Bienen- die Erfahrungen anderer Arbeiterinnen übernehmen. Um Zeit- und Kräfte-sparend an die Tracht zu kommen, benutzen sie zur Orientierung einen Sonnenkompaß.

Entdeckt wurde die Sonnenkompaßorientierung durch [1306] und [175] bei ihren Untersuchungen an Ameisen. Dann wurde die Sonnenkompaßorientierung auch bei Bienen ([458]) und Vögeln ([826], Vogelzug siehe [99]) gefunden und untersucht. Später wurde diese Fähigkeit der Orientierung an zahlreichen weiteren Tiergruppen beobachtet. Eine gute Übersicht gibt [1330]. Wir werden hier zwei Beispiele bringen, die Sonnenkompaßorientierung der Bienen und die von Strandflohkreben.

10.1 Sonnenkompaßorientierung und Kommunikation bei Bienen

Bienen benutzen bei der Nahrungssuche die Sonne zur Orientierung. Wenn sie die Information über Nahrungsquellen an andere Bienen weitergeben (Rund- und Schwänzeltanz), können sie nicht nur die Art der Nahrung (Duft, Pollen), die Qualität und die Menge übermitteln, sondern auch die Richtung und Entfernung. Andere Bienen finden dadurch die Nahrung schneller und energiesparender. Um die Richtung zu übermitteln, wird der Winkel der Nahrungsquelle zur Sonne im Schwänzeltanz kodiert. Da es im Bienenstock dunkel ist, wird die Richtung der Sonne als senkrecht nach oben angenommen und der Winkel zur Sonne durch die Richtung des Schwänzellaufes angezeigt (Abbildung 10.1). Diese Sonnenkompassorientierung funktioniert auch noch bei bedecktem Himmel mit kleinen offenen Himmelsstücken. Die Biene benutzt dann das Polarisationsmuster des Himmels und kann daraus die Sonnenrichtung ermitteln. Werden einzelne Bienen auf der Rückkehr von einer Nahrungsquelle zum Bienenstock weggefangen und einige Zeit im Dunkeln gefangen gehalten, können sie die Richtung der Nahrungsquelle trotzdem korrekt weitergeben. Da sie während der Gefangenschaft das Weiterlaufen der Sonne nicht beobachten konnten, müssen sie eine innere Uhr besitzen, die die 24-Stunden-Rhythmik des Sonnenganges be-

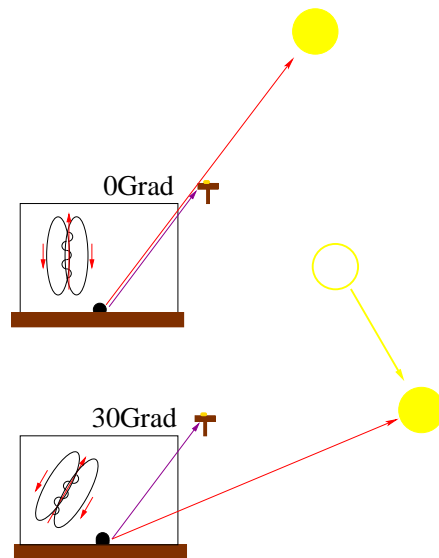


Abbildung 10.1: Sonnenkompassorientierung der Honigbiene und Schwänzeltanz. Im oberen Teil steht das Futter in Richtung der Sonne. Die Arbeiterinnen projizieren diese Richtung auf der senkrecht stehenden Wabe im dunklen Stock nach oben. Sie teilen anderen Arbeiterinnen die Richtung mit, indem sie in der dargestellten Weise einen 'Schwänzeltanz' vollführen. Auf der Achterbahn laufen sie seitlich nach unten, dann in der Mitte nach oben mit schwänzeln (wie häufig geschwänzelt wird, steht für die Entfernung der Futterquelle), und dann wieder seitlich nach unten. Im unteren Teil steht der Futterplatz 30° links von der Sonne. Der Schwänzellauf ist dementsprechend um 30° nach links geneigt. Nach [459]

sitzt. Auch andere rhythmische Ereignisse des Bienenlebens werden mit dieser Uhr gesteuert, wie die Erinnerung an Düfte und an Nahrungsquellen nach 24 Stunden.

Die Sonnenkompaßorientierung dient den Bienen also zur Orientierung im Raum, zum Nahrungssammeln und zur Verständigung.

10.2 Sonnenkompaßorientierung von Strandflohkrebsen

Küsten haben Zonen mit unterschiedlichen physikalischen und biologischen Eigenschaften ('Ökotonales System'). Sie verschieben sich periodisch durch die Gezeiten und aperiodisch durch Stürme. In diesen Zonen lebt eine spezielle Fauna. Sie muss sich an diese ständig wechselnden Lebensbedingungen anpassen. Manche Organismen halten sich in spezifischen Zonen auf oder versuchen, diese zu erreichen. Andere dagegen durchwandern die Zonen und zeigen dabei unterschiedliches Verhalten.

Der Strandflohkrebs *Talitrus saltator* Montagu gehört zu den Amphipoden (*Malacostracae*), eine Ordnung der Krebstiere (Abbildung 10.2). Er ist häufig an den europäischen Küsten im feuchten Sand zu finden (Abbildung 10.3). Er lebt am Strand in der Nähe der Hochwasserlinie. Tags vergräbt er sich im feuchten (nicht zu nassen) Sand. Er macht nachts bis zu 100 Meter Wanderungen ins Inland. Wird es zu trocken, flieht er zum Wasser. Dazu braucht er nicht das Meer zu sehen. Er kann die Sonne als Kompass benutzen, wie Spiegelversuche und Versuche mit künstlichen Sonnen (Lichtquellen) zeigen ([1136]). Dabei dient nur der Azimut und nicht die Höhe der

10.2 Sonnenkompaßorientierung von Strandflohkrebsen

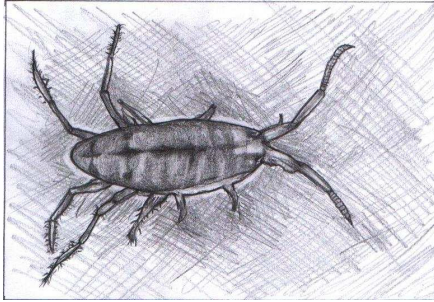


Abbildung 10.2: *Strandfloh* *Talitrus saltator* (*Amphipode*), ein *Krebstier*. Gezeichnet von Mareike Förster nach [1137]

Sonne zur Orientierung. Unterschiede im Azimut (geographische Breite, Jahreszeit, Nord- oder Südhalbkugel) werden mit einkalkuliert. Sie müssen nicht, wie bei Ameisen ([692]) erst erlernt werden.

Die Fluchtrichtung der jeweiligen Population hängt von der Küstenrichtung ab. Sie ist für die speziellen Populationen genetisch festgelegt. Werden Tiere mit verschiedenen Fluchrichtungen miteinander gekreuzt, benutzen die Nachkommen eine intermediäre Fluchtrichtung. Statt der Sonne kann auch das Muster des polarisierten Lichtes am Himmel zur Orientierung benutzt werden. Weitere Orientierungshilfen sind die Neigung des Strandes, Landmarken, ein Magnetkompaß. Ohne diese zusätzlichen Hilfen ist die astronomische Richtungsweisung schlechter.

In der Nacht wird der Mond zur Orientierung benutzt ([1135], [1134]). Das funktioniert auch noch nach einigen Tagen Dauerdunkel vor dem Test ([1134]). Dabei wird zum Zeitmessen keine 'Sanduhr' benutzt, sondern ein Oszillator mit einer Periodenlänge von 24 Stunden und 50 Minuten ([396]).

Mit einem einfachen Versuch ([1137]) wurde gezeigt, dass die Tiere zur Orien-

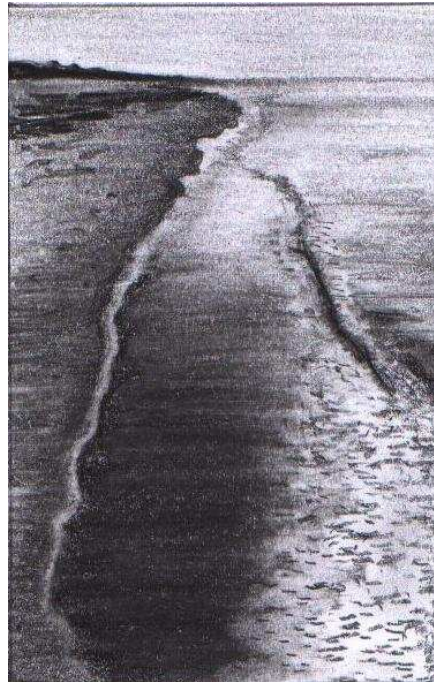


Abbildung 10.3: *Strand-Biotop* des *Strandflohkrebses* *Talitrus saltator* an der *Mittelmeerküste* bei *Pisa*. Gezeichnet von Mareike Förster nach [1137]

10 Sonnenkompaßorientierung

tierung die Sonne benutzen. Dazu werden Strandflohkrebse gefangen und in die Mitte eines Glaskolbens gebracht. Er erlaubt den Tieren, die Sonne zu sehen, aber nicht das Meer und das Land. Unter diesen Bedingungen würden sie jetzt in die Fluchtrichtung springen. Wird nun die Sonne durch eine Pappe abgeblendet und mit einem Spiegel von einer anderen Seite auf die Tiere gelenkt, flüchten sie so, als ob die Spiegelsonne die echte wäre (Abbildung 10.4). Diese Krebse sind in der Lage, den augenblicklichen Winkel zur Sonne festzustellen und daraus die Fluchtrichtung abzuleiten. Wenn die Tiere sich wirklich nach der Sonne orientieren, müssen sie aber ihren Orientierungswinkel allmählich ändern. Denn die Sonne wandert ja vom Osten nach Westen. Das können sie tatsächlich: Die Sonnenwanderung wird von den Tieren einkalkuliert. Sie müssen also eine Uhr besitzen, die als Zeitreferenz dient. Verschiebt man den Licht-Dunkel-Wechsel der Tiere durch eine künstliche Beleuchtung, die nicht mit dem natürlichen Tag übereinstimmt, wird ihre Zeitreferenz auch verschoben. Die Orientierung der Tiere verändert sich dann entsprechend (Abbildung 10.5).

10.2.1 Sonnen- und Mondorientierung am Äquator

Wie sich *Talorchestia martensii* orientiert, wurde am indischen Ozean in Somalia und Kenia untersucht. Die Tiere leben zwischen dem oberen Supralitoral und dem unteren Eulitoral. Sie sind an die dortigen Gezeiten mit einer tidalen und einer diurnalen Komponente angepasst. In Äquatornähe läuft die Sonne je nach Jahreszeit südlich oder nördlich. Somit gibt es starke Unterschiede im Azimut. Trotzdem kön-

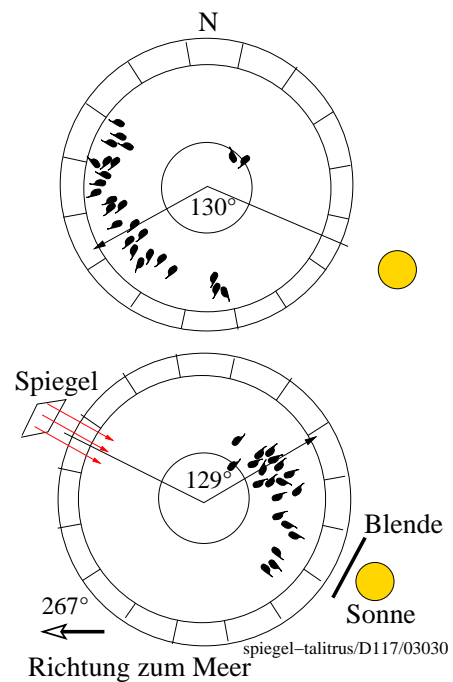


Abbildung 10.4: Sonnenkompaßorientierung des Strandflohkrebses *Talitrus saltator*. Er kann sich nach der Sonne orientieren, wenn es zu trocken oder zu nass wird (oben). Wird die Sonne mit einem Spiegel umgelenkt, richtet *Talitrus* sich nach der Spiegel-Sonne (unten). Nach [1137]

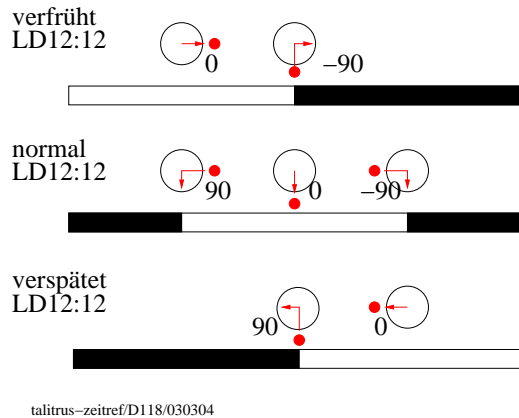


Abbildung 10.5: Verschiebt man den Licht-Dunkel-Wechsel der Strandflohkrebe *Talitrus* durch eine künstliche Beleuchtung, die nicht mit dem natürlichen Tag übereinstimmt, wird die Zeitreferenz der Tiere auch verschoben und ihre Orientierung verändert sich entsprechend: Ein um 6 Stunden verfrühter Licht-Dunkel-Wechsel (oben) ändert die Synchronisation der Tagesuhr der Tiere so, dass sie morgens um 6 Uhr (ihr Mittag) in Richtung Sonne flüchten und um 12 Uhr so laufen, wie die Kontrollen (Mitte) es abends tun würden (es ist auch ihr Abend). Ein um 6 Stunden verspäteter Licht-Dunkel-Wechsel (unten) ändert die Synchronisation der Tagesuhr der Tiere so, dass sie um 12 Uhr (ihr Morgen) nach Osten flüchten statt nach Süden. Um 18 Uhr laufen sie so, wie die Kontrollen (Mitte) es mittags tun würden (es ist ja auch ihr Mittag). Die Orientierung der Tiere richtet sich also nach der inneren Uhr. Nach [1137]

nen sich die Tiere nach einem Sonnenkompaß orientieren. Zusätzlich wird eine Magnetorientierung benutzt ([1137]).

10.3 Weitere Beispiele für Sonnenkompaßorientierung

Auch bei Ameisen ([1306], [175], neuere Arbeit [1536]) und Spinnen ([1133]) wurde Sonnenkompaßorientierung nachgewiesen. Die Uferspinne *Arctosa cinerea* kommt an europäischen Flüssen von Finnland bis zu den Mittelmeerländern vor. Italienische Populationen konnten sich in Skandinavien im Sommer zu Sonnenzeiten, die ihnen unbekannt waren, nicht orientieren. Die lokalen skandinavischen Populationen orientieren sich dagegen auch zur Mitternachtssonne.

Wanderheuschrecken gehören zu den *Acrididae*. Es gibt zehn typische Wanderheuschreckenarten. *Locusta migratoria* ist die häufigste. Die Schwärme können einige tausend Kilometer weit wandern. Sie folgen dabei dem Wind, orientieren sich aber auch nach Sonne und Mond.

Unter den Schmetterlingen macht der Monarch (*Danaus plexippus*) im Spätsommer und Herbst Wanderungen bis zu 3000 km. Auch hierbei wird ein Sonnenkompaß verwendet.

10 Sonnenkompaßorientierung

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

Nachdem kurz erklärt wird, wie Gezeiten entstehen und wie diese die Küsten-Biotope beeinflussen, werden Beispiele für tidale Rhythmen beim Isopoden *Excirrolana*, für 14-Tage Rhythmen bei einer terrestrischen Krabbe und dem Schlüpfen von *Clunio* vorgestellt. Schließlich werden Monatsrhythmen und ihre Bedeutung für Meeresorganismen erklärt.

Während die Erde im Laufe eines Jahres um die Sonne wandert, dreht sie sich in 24 Stunden um ihre Achse. Ihr Trabant, der Mond, braucht 24,8 Stunden, um einmal um die Erde zu kreisen. Die Konstellation Erde-Mond-Sonne ändert sich also ständig, aber regelmäßig. Nach Newtons Gravitationsgesetz ($k = m_1 * m_2 / d^2$, wobei k die Anziehungskraft, m_1 die Masse des Körpers 1, m_2 die Masse des Körpers 2, d der Abstand zwischen den beiden Körpern ist) ziehen sich zwei Himmelskörper wie zum Beispiel Erde und Mond gegenseitig an. Die Anziehungskraft nimmt mit dem Quadrat der Entfernung zwischen den beiden Körpern ab. Das ist in Abbildung 11.1 für den Punkt A auf der Erdoberfläche Richtung Mond, den Erdmittelpunkt M, und den Punkt B auf der dem Mond entgegengesetzten Seite durch die verschiedenen Größen der Pfeile dargestellt.

Jeden Tag werden zwei Gezeiten der Ozeane beobachtet. Wie entstehen diese? Die Anziehungskraft des Mondes könnte für die Anziehung der Wassermassen auf der dem Mond zugewandten Seite verantwortlich sein. Mond und Erde drehen sich um ihren gemeinsamen Schwerpunkt

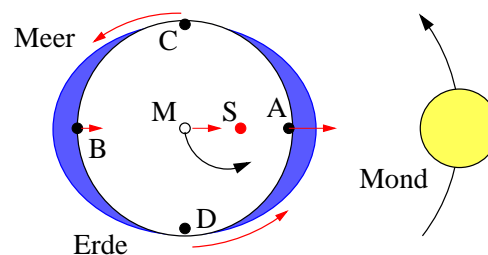


Abbildung 11.1: Gravitationskräfte (rote Pfeile) des Mondes (gelb) an verschiedenen Stellen der Erde. In A sind sie stärker als in M, dem Mittelpunkt der Erde (o), und in M stärker als am Ort B auf der entgegengesetzten Seite der Erde. Der Mittelpunkt der Erde M dreht sich um den gemeinsamen Schwerpunkt S (roter Punkt) des Systems Erde-Mond. Das Wasser der Meere (blau) wird durch die sich verschiebenden Anziehungskräfte des Mondes von C und D weggezogen. Es ergeben sich zwei Gezeiten pro Tag (im Abstand von 12,4 Stunden). Das Wasser wird dabei nicht angehoben (dazu wären die Anziehungskräfte viel zu gering), sondern tangential von C nach B und von D nach A verschoben. Nach [750]

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

einmal pro siderischen Monat (27 Tage 7 Stunden 43 Minuten). Da der gemeinsame Schwerpunkt nicht der Schwerpunkt der Erde ist, sondern er sich etwa dreiviertel des Erdradius davon entfernt befindet (roter Punkt S in Abbildung 11.1), entstehen Zentrifugalkräfte. Sie könnten für die zweite Tide auf der Mond-abgewandten Seite der Erde verantwortlich sein. Diese Erklärung ist aber falsch. Zunächst einmal ist die Anziehungskraft der Erde, die das Wasser an unseren Planeten bindet, 300 000 mal stärker als die des Mondes. Der Mond ist deshalb nicht in der Lage, die Wassermassen der Ozeane zu heben. Zweitens sind die Tiden auf der Mond-abgewandten Seite fast genauso hoch (nur 4% weniger) als die Tiden auf der Mond-zugewandten Seite. Drittens sind die Zentrifugalkräfte des Erde-Mond-Systems sehr gering und können nicht das Heben der Wassermassen auf der Mond-abgewandten Seite erklären.

Die richtige Erklärung für das Zustandekommen der Gezeiten ist folgende (siehe Abbildung 11.1): Im Punkt A hebt sich das Wasser, weil der Mond das Wasser stärker beschleunigt als es die Erde tut. Da unser Planet sich schneller dreht als der Mond, werden die Wassermassen *tangential* von der festen Erdkugel weggezogen. Im Punkt B bleibt das Wasser wegen seiner Massenträgheit zurück, während die feste Erdkugel unter dem Wasser weggezogen wird. Auf diese Weise bewegt sich das Wasser von den Punkten C und D weg zu den Punkten A und B. Der Mond hebt also nicht das Wasser an, sondern bewegt es tangential über die Erdoberfläche. Die Periode zwischen zwei Tiden beträgt 12 Stunden und 25 Minuten.

Zusätzlich werden die Gezeiten auch durch die Sonne beeinflusst. Sie ist 400 mal weiter entfernt als der Mond, hat aber ei-

ne 1800 mal stärkere Anziehungskraft. Da aber die Gravitationsbeschleunigung proportional zum Reziproken der dritten Potenz der Entfernung ist ($b = 2Gr * m/l^3$, wobei b die Gravitationsbeschleunigung ist, G die Gravitationskonstant, r der Erdradius, und l die Entfernung zwischen Erde und Sonne), beträgt die Gravitationsbeschleunigung nur 45% der des Mondes. Während der Syzygien (Vollmond, Neumond) addieren sich die Kräfte des Mondes und der Sonne und führen zu Springtiden, während zur Zeit des Halbmondes die Kräfte der Sonne die des Mondes reduzieren und Nipptiden resultieren (Abbildung 11.2).

Die Gezeiten auf der Erde werden ferner kompliziert durch den elliptischen Umlauf des Mondes um die Erde. Während des Perigäums ist der Mond 9 bis 14 % näher an der Erde als zu Zeiten des Apogäums. Die Wirkung der Gezeiten sind deshalb 30 bis 48 % stärker. In Verbindung mit Syzygien entstehen extreme Tiden ('perigäische Springtiden').

Andere Faktoren beeinflussen die Gezeiten. Die stärkste Fluthebung findet man am sublunaren Punkt (der Ort auf der Erdoberfläche, über dem der Mond den Zenit durchläuft); dieser Ort hängt von der Deklination des Mondes ab.

Eine ganze Reihe von Rhythmen beeinflussen die Gezeiten: Der halbe lunare Tag (12 Stunden 25 Minuten), der halbe Sonnentag (12 Stunden), der halbe synodische Monat (14.77 Tage), der halbe siderische Monat (13.66 Tage), der anomalistische Monat (27.55 Tage), die halbe jährliche Variation der Sonnendeklination (182.6 Tage), das anomalistische Jahr (365.26 Tage), das prograde Jahr (8.8 Jahre), die retrograde Änderung der Knotenlinie (18.6 Jahre).

Tidale Effekte finden sich vor allem an den Meeresküsten. Geophysikalische

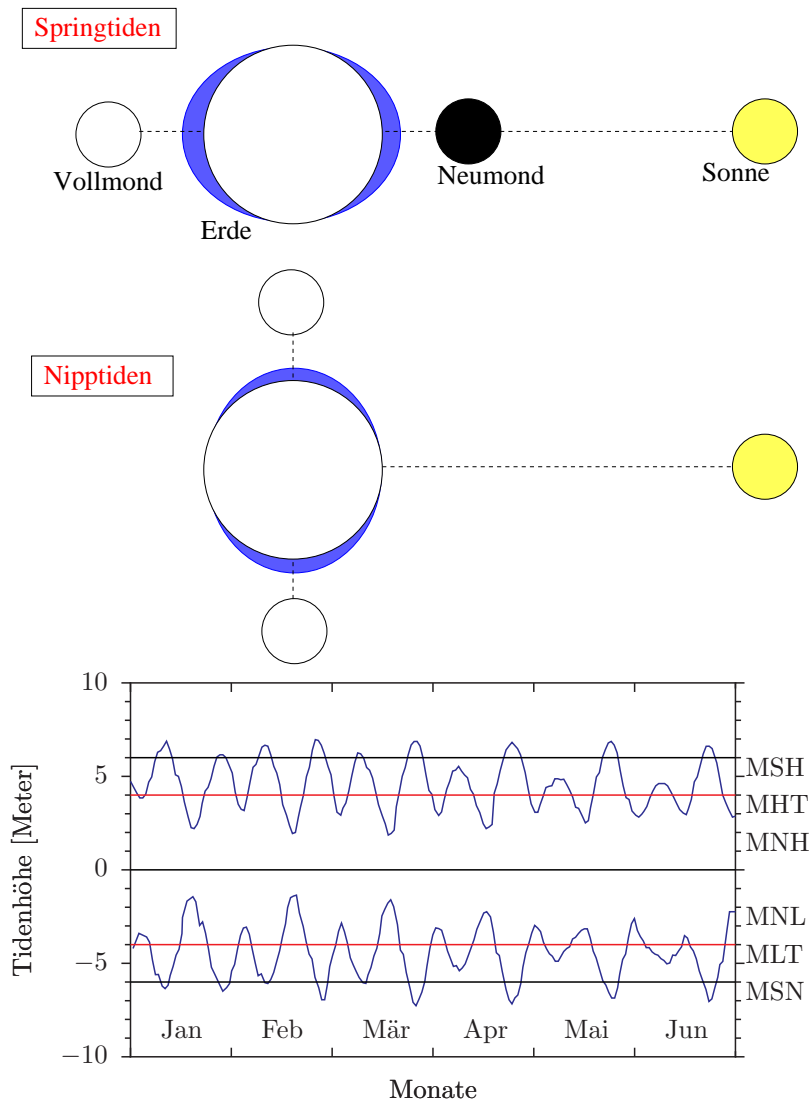


Abbildung 11.2: Monatliches Auftreten von Spring- und Nipptiden. Stehen Mond und Sonne mit der Erde auf gleicher Linie (Neumond oder Vollmond, oberer Teil), verstärken sich die Gezeiten (Springtiden). Stehen Mond und Sonne senkrecht zur Erde (erstes und letztes Mondviertel), sind die Tidenhöhen geringer (Nipptiden). Dadurch ändern sich die Tidenhöhen im Laufe eines Monats (unten, MHT: Mittleres Hochwasser, MLT: Mittleres Niedrigwasser, MSH: Mittleres Spring-Hochwasser, MSN: Mittleres Spring-Niedrigwasser, MNH: Mittleres Nipp-Hochwasser, MNL: Mittleres Nipp-Niedrigwasser, in Metern, Ordinate). Nach [1128]

Faktoren wie Resonanzeigenschaften der Ozeane, Strömungen, Küstenverlauf, lokale Eigenheiten wie trichterförmige Flussmündungen beeinflussen das Gezeitenmuster und die Höhe der Tiden. Wegen dieser Faktoren und ihren verschiedenen Kombinationen kann der Gezeitenhub, der auf dem offenen Ozean nur 35 cm beträgt, sich an den Küsten akkumulieren und Höhen bis zu 4 m (deutsche Nordsee), 7 m (Französische Atlantikküste) und 21 m (bestimmte trichterförmige Flussmündungen) erreichen.

Die Art der Gezeitenbewegung kann sehr unterschiedlich sein: Meistens bestehen sie aus zwei Ebben und zwei Fluten pro Tag, aber Mischformen und Gezeiten mit nur einem täglichen Wechsel zwischen Ebbe und Flut gibt es auch. Siehe [60] für eine Übersicht.

Im Eulitoral (Zone zwischen höchster Flut und tiefster Ebbe) ändern sich die Bedingungen drastisch (Abbildung 11.3). Je nachdem, ob diese Zone der Brandung ausgesetzt ist oder vor ihr geschützt ist, ob die Küste flach oder steil ist, unterscheiden sich Temperatur, Feuchte, Überflutung, Sauerstoffgehalt und Nahrungsangebot, Salzgehalt, Druck, Wellenschlag und Lichtbedingungen. Siehe [1082] für eine Übersicht. Die Gezeitenunterschiede können nur wenige Zentimeter oder aber mehr als zehn Meter betragen. Ist die Küste sehr flach, kann die Gezeitenzone einige Kilometer breit sein.

An diese Gezeiten müssen sich die Organismen der Küsten und Meere anpassen. Wir finden deshalb bei ihnen Gezeitenrhythmen, vierzehntägige und 28tägige Rhythmen. Im folgenden werden wir einige Beispiele für Gezeitenrhythmen, Vierzehntagesrhythmen und Monatsrhythmen kennen lernen. Für Literatur siehe [1073], [1128], [147], [1130].

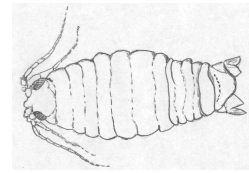


Abbildung 11.4: *Excireolana chiltoni* (Isopode) von der Kalifornischen Küste

11.1 Gezeitenrhythmen

Gezeitenrhythmen sind bei Krabben (Winkerkrabben), Krebsen (*Carcinus*, *Emerita*, lokomotorische Aktivität und Farbwechsel des Panzers), Milben am Meeresstrand, und bei Muscheln (Napfschnecke *Patella*) weit verbreitet. Gezeitenrhythmen sind bisher relativ selten bei Insekten gefunden worden. Ein Landkäfer, *Thalassotrechus barbarae*, gehört dazu. Bei einer Höhlenschrecke (*Ceuthophilus maculatus*) sollen angeblich auch Gezeitenrhythmen gefunden worden sein. Fische (*Blennius*) zeigen tidale Rhythmen ([495], [496], [497]) und Vögel wie der Riff-Reiher, der tidal ans Meer fliegt. Sogar bei einzelligen Algen sind Gezeitenrhythmen bekannt: Die Vertikalwanderung der Diatomee *Hantzschia virgata* ([1129]) und von Euglenoiden Algen ([1131]). Am Beispiel von *Excireolana chiltoni*, einem Isopoden der Kalifornischen Küste (Abbildung 11.4), wird die erstaunlich genaue zeitliche Einpassung des Aktivitätsmusters an die Gezeitenform sichtbar (Abbildungen 11.5 und 11.6). Während der Ebbe ist das Tier im Sand vergraben, während der Flut schwimmt es für etwa zwei Stunden herum, um Nahrung aufzunehmen. Die Intensität der Aktivität hängt von der Fluthöhe ab. Das Verhalten ist im Labor in Petrischalen mit Sand simulierbar. Selbst dann wird noch das gemischte Semi-diurnale Gezeitenmuster der kalifornischen Küste nachvollzogen. Es handelt

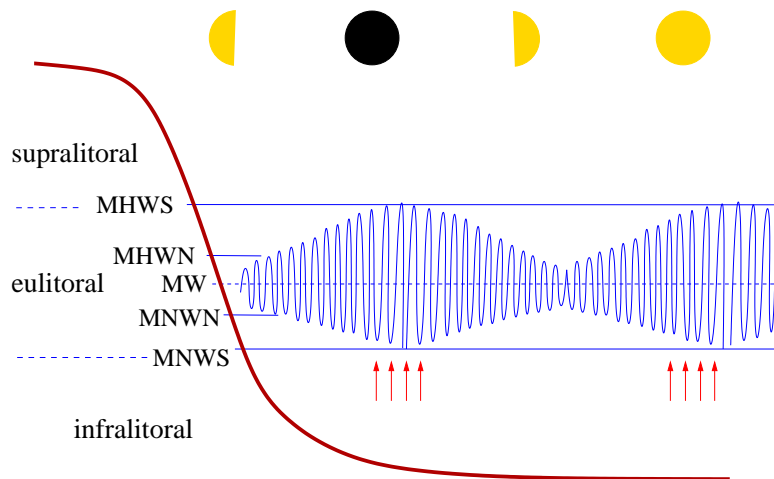


Abbildung 11.3: *Supra-, Eu- und Infralitoral an der Meeresküste mit mittlerem Hochwasserstand der Spring- (MHWS, blaue Linie) und der Nipptiden (MHWN) und mittlerem Niedrigwasserstand der Nipp- (MNWN) und Springtiden (MNWS). Mittlerer Wasserstand blau gestrichelt. Nipptiden nach Halbmond, Springtiden nach Voll- und Neumond. Die roten Pfeile während des Niedrigwassers zu Springtiden geben die Tage an, an denen Clunio Mücken schlüpfen (Seite 204). Nach [211] und [1071]*

sich dabei nicht um eine direkte Folge von Zeitgebern, da die Aktivitätsrhythmik im Labor allmählich außer Phase mit den natürlichen Verhältnissen kommt.

Als Zeitgeber für die Synchronisation dieses endogenen Rhythmus könnten im natürlichen Biotop Druckunterschiede durch periodisches Eintauchen, Wasserwechsel und damit verbundene chemische Konzentrationsunterschiede (zum Beispiel im Salzgehalt), Temperaturunterschiede oder Wasserturbulenz in Frage kommen. Der Licht-Dunkel-Wechsel hat bei Gezeitenrhythmen verständlicherweise keinen synchronisierenden Effekt. Es zeigte sich, dass bei *Excitrolana* Wasserturbulenz als Zeitgeber wirkt. Sie lässt sich simulieren, wenn man die Gefäße mit Wellensimulatoren (Schüttler, Magnetrührer, [781]) schüttelt. Die Länge der Schüttelperiode bestimmte die Form des Rhythmus: Wenn ein längerer Reiz und ein kür-

zerer Reiz mit tidalem Abstand gegeben werden, bewirkt der längere einen stärkeren Aktivitätsschub als der kürzere (Abbildung 11.7).

Eine Phasenresponsekurve auf Schüttelpulse, die zu verschiedenen Zeiten des Tages unter konstanten Bedingungen gegeben wurden, erstellte Enright.

Verspätungen treten sofort auf, Verfrühungen erst nach mehr als 2 Übergangszyklen. Die Bimodalität der Aktogramme wird verstärkt, wenn der Reiz in die Mitte der beiden vorhandenen Aktivitätsperioden fällt.

Die Kurve auf einzelne Turbulenzreize hat zwei Gipfel pro Tag (Enright in [302], siehe Abbildung 11.8). Enright interpretiert die zweigipflige Kurve als durch die Gezeiten synchronisierten bimodalen circadianen Rhythmus. Andere glauben jedoch, dass es sich dabei um einen Gezeitenrhythmus handelt, während wieder andere einen circalunidianen Rhythmus

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

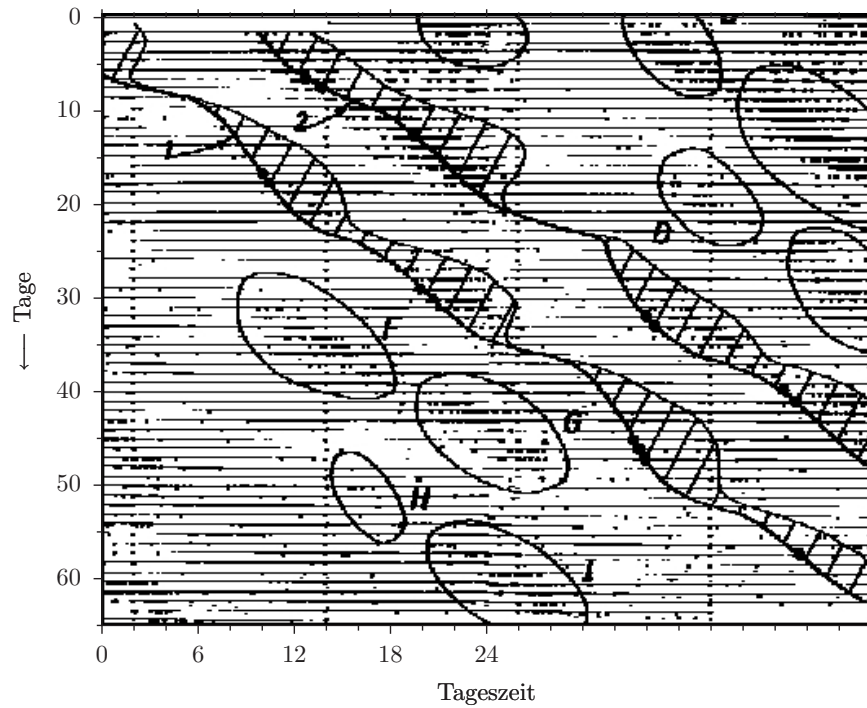


Abbildung 11.6: Das Aktivitätsmuster des Schwimmverhaltens von *Excirolana* aus Abbildung 11.5 wurde verdoppelt, sodass Tag 1 und Tag 2, Tag 2 und Tag 3, Tag 3 und Tag 4 und so weiter sich nebeneinander befinden. Linie 1 verbindet eine der täglichen Hochwasserzeiten, Linie 2 die zweite tägliche Hochwasserzeit. Die kleinen Punkte markieren Tage mit maximaler Springtide. Die schräg markierten Flächen zeigen die täglichen Hochwasser-Zeiten. Die eingekreisten Flächen A bis I sind Zeiten erhöhter Aktivitäten und stimmen recht gut mit dem Gezeitenmuster überein, wie es durch die Linien 1 und 2 und die schraffierten Gebiete wiedergegeben wird. Nach [396]

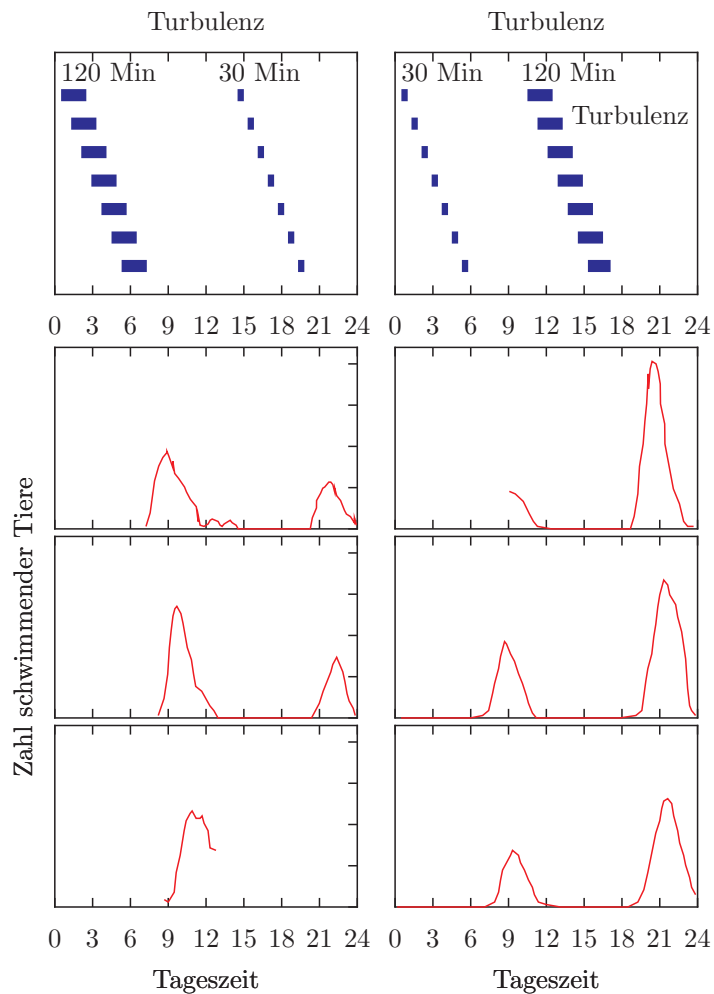


Abbildung 11.7: Bei *Excirrolana chiltoni* wurde eine lange Schüttelperiode (120 Minuten) 6 Stunden später von einer kurzen Schüttelperiode (30 Minuten) abgelöst (linker Teil der Abbildung). Dann wurde die Schwimmaktivität der Tiere unter konstanten Bedingungen ohne Schüttelperiode gemessen. Es ergibt sich das Schwimm-Muster im unteren Teil links mit hohen Aktivitäten und 6 Stunden später mit weniger hohen Aktivitäten. Werden dagegen erst kurze und dann lange Schüttelperioden gegeben (rechter oberer Teil der Abbildung), dann folgen auf weniger hohe Aktivitäten 6 Stunden später hohe Aktivitäten (rechter unterer Teil der Abbildung). Die Form des Gezeitenrhythmus spiegelt sich dadurch im Aktivitätsmuster wieder. Nach [781]

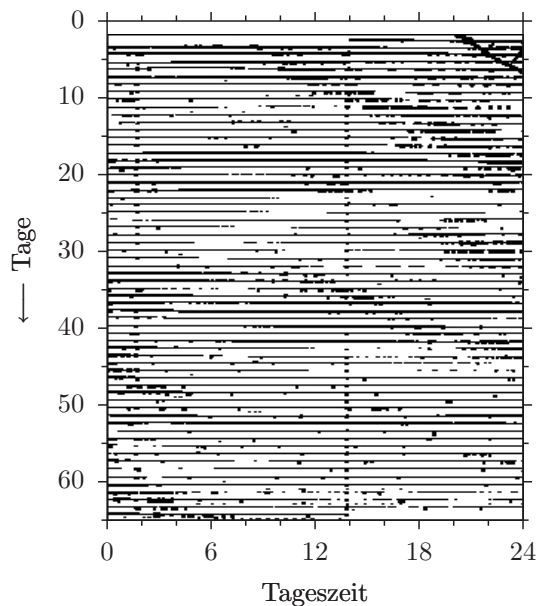


Abbildung 11.5: Aktivitätsmuster des Schwimmverhaltens von *Excirolana chiltoni*, einem 'virtuosen' Isopoden der Kalifornischen Küste. Das Aktogramm gibt die tägliche Aktivität eines Tieres (Tag 1 bis 65 untereinander) wieder. Nach [396]

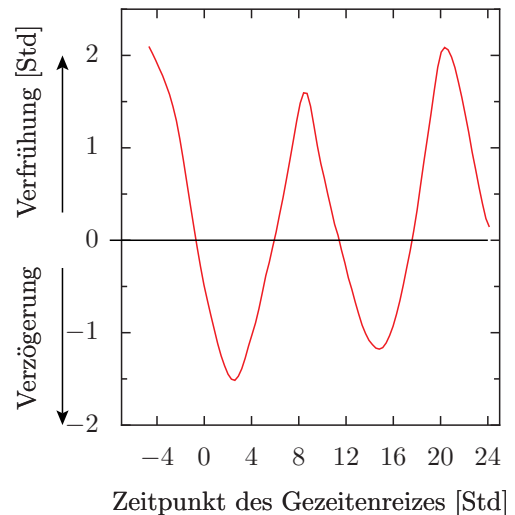


Abbildung 11.8: Die Schwimmaktivität von *Excirolana chiltoni* wurde an Einzeltieren oder in Gruppen für drei bis vier Tage im Freilauf gemessen. Dann wurde den Tieren oder Gruppen zu verschiedenen Phasen des Zyklus (Abszisse) zwei Stunden lang ein Gezeitenreiz in Form von Schütteln (jede Minute für 10 Sekunden) gegeben. Danach wurde wieder die Schwimmaktivität unter konstanten Bedingungen gemessen. Die Verschiebung des Rhythmus gegenüber dem Rhythmus vor den Reizen wurde als Verfrüherung (y-Achse nach oben) oder Verzögerung (y-Achse nach unten) in der Phasenresponsekurve aufgetragen. Nach Enright in [302]

annehmen (diskutiert auf Seite 112 von [1130]).

Alkohol und schweres Wasser D_2O verlängern die Periodenlänge des tidalen Rhythmus ([395], [394]).

Temperaturkompensation von Gezeitenrhythmen wurde an *Excirolana chiltoni*, *Clunio* ([1075]) und *Carcinus maenas* nachgewiesen ([1061]).

Gezeitenrhythmen wurden nicht nur bei Organismen an den Meeresküsten gefunden, sondern auch im Inland. [1620] zeigt

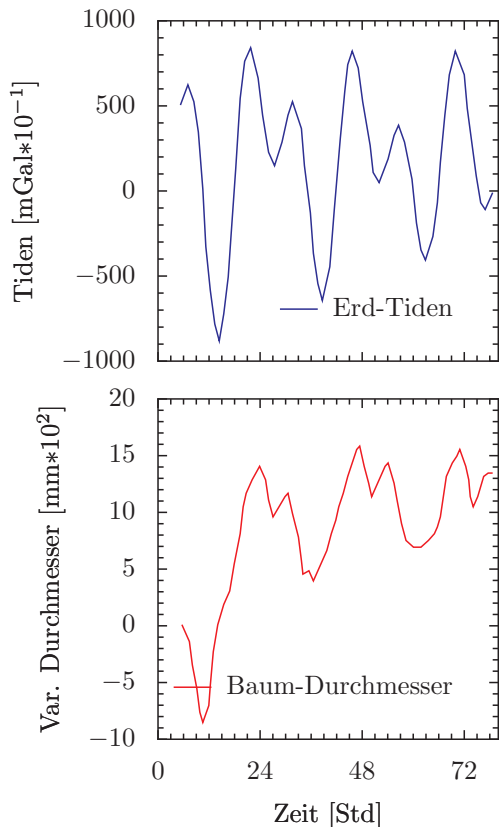


Abbildung 11.9: Der Durchmesser von Holzstämmen (Ordinate, oben) ändert sich im Verlauf einiger Tage (Abszisse) parallel zu den Schwerkraft-Gezeiten (unten) im Inland (Schweiz). Nach [1620]

ten, dass sich die Durchmesser von Holzstämmen parallel zu den Schwerkraft-Gezeiten im Inland (Schweiz) ändern (Abbildung 11.9).

11.2 Vierzehntägige Rhythmen

Wir werden zwei Beispiele kennen lernen, das Freisetzen der Larven bei der Landkrabbe *Sesarma haematocheir* und das Schlüpfen der Einstundenmücke *Clunio marinus*. Zum Vierzehntagesrhythmus

gibt es zwei Filme: Über den Ährenfisch *Leuresthes tennis* ([1524]) und über die Einstundenmücke *Clunio* ([1070]).

11.2.1 Vierzehntagesrhythmus der Landkrabbe *Sesarma haematocheir*

Sesarma haematocheir ist eine Landkrabbe, die in Japan verbreitet vorkommt. Verschiedene Populationen leben in ganz verschiedenen Habitaten. Aber alle müssen dafür sorgen, dass ihre Larven ins Meer gelangen. Eine Population dieser Art lebt als Adulttier in den Bergen über dem Ogamofluß bei Kyoto. Die Krabben kopulieren im Sommer. Die Zygoten werden ausgeschieden und bleiben an Haaren auf der Unterseite des Abdomens der Weibchen kleben. Wenn die Larven sich bis zum Zoea-Stadium entwickelt haben, läuft das Weibchen am späten Nachmittag an den Fluss. Zur Dämmerung geht sie ins Wasser, hält sich an einem Stein fest und schlägt ihr Abdomen kräftig auf und ab. Dadurch werden die Larven dazu gebracht, aus der Eimembran zu schlüpfen. Sie schwimmen die etwa 100 Meter des Flusses bis zur Mündung ins Meer und entwickeln sich dort im Salzwasser (längerer Aufenthalt im Süßwasser ist tödlich für sie) ([1298]). Die Larven werden nur zur Abenddämmerung und besonders zahlreich an Tagen um den Voll- und Neumond herum abgegeben (Abbildung 11.10). Auslöser dafür ist das Lichtaus-Signal. Aber was steuert den zweiwöchigen Rhythmus? Dazu wurden Versuche gemacht.

Werden die Tiere im 14:10 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel bei 23°C gehalten, bleibt der vierzehntägige Rhythmus für etwa sechs Zyklen erhalten. Er wird also durch eine Zweiwochenuhr ge-

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

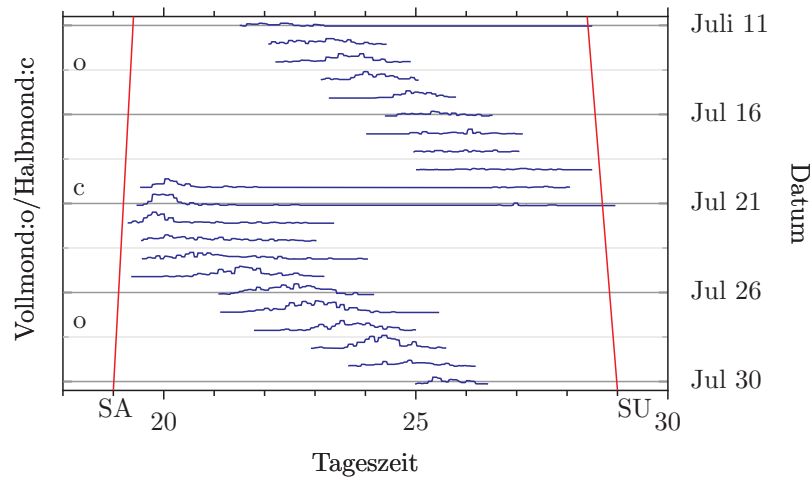


Abbildung 11.10: Zoa-Larven-Abgabe durch weibliche Landkrabben *Sesarma haematocheir*. Zahl der Weibchen, die Larven abgeben: Histogramme. Sonnenauf- und -untergang und Mondauf- und -untergang sind mit der ersten und zweiten Flut des Tages eingetragen. Neumond, Vollmond, Halbmond. Nach [1297]

steuert. In einem weiteren Experiment wurde im 14:10 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel künstliches Mondlicht gegeben, jede Nacht um 50 Minuten später, wie es in der Natur geschehen würde. Allerdings war der künstliche Mondzyklus um sieben Tage gegen den natürlichen versetzt (Abbildung 11.11, [1297]). Es zeigte sich, dass das künstliche Mondlicht den Rhythmus synchronisiert, mit dem die Zoa-Larven ins Wasser gelangen.

11.2.2 Vierzehntagesrhythmus von *Clunio*

Die kleine marine Chironomide *Clunio marinus* kommt an den europäischen Küsten des Atlantik vor (eine Population auch in der Ostsee; sie verhält sich aber anders). Die Larven leben in Algenrasen im untersten intertidalen Bereich. Kurz vor einer Zeit der Springtiden verpuppen sich reife Larven. Drei bis fünf Tage später schlüpfen zur lokalen Ebbe die männlichen Tiere.

Sie fliegen über das trocken gefallene Gebiet, bis sie ein Weibchen gefunden haben. Diese können nur mit Hilfe der Männchen aus der Puppenhülle schlüpfen (Abbildung 11.12). Sie sind flügellos und werden vom Männchen an geeignete Stellen gebracht, wo die befruchteten Eier als gallertiges Paket an Rotalgen abgelegt werden.

Diese Insekten benutzen also eine bestimmte Phasenbeziehung zwischen den beiden Umweltzyklen des Tages (mit 24 Stunden Rhythmus) und der Gezeiten (Rhythmus von knapp 15 Tagen). Der Wasserspiegel ist dann wegen der Springtide besonders niedrig. Ferner wird die Zeit der Ebbe gewählt. Damit ist gewährleistet, dass die Tiere schlüpfen und sich paaren, wenn das Substrat wirklich trocken gefallen ist. Die tidalen Muster an den Küsten des Atlantik und der Nordsee sind in [373] aufgezeigt. Jeden Tag kommen Ebbe und Flut 50 Minuten später. Alle 15 Tage ergibt sich durch die Amplituden-

11.2 Vierzehntägige Rhythmen

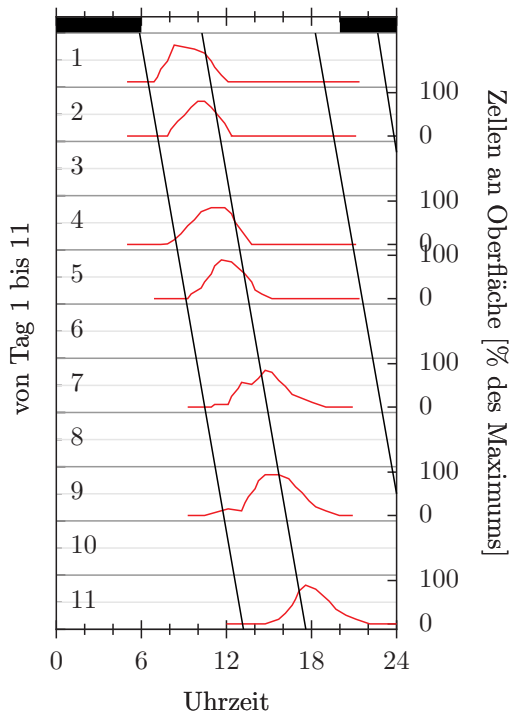


Abbildung 11.11: Zoea-Larven-Abgabe durch weibliche Landkrabben *Sesarma haematocheir*. Der Licht-Dunkel-Wechsel wurde auf 6 Stunden später verschoben als in der Kontrolle (nicht gezeigt). Während die Kontrolltiere die Larven zur Zeit der ersten Flut (Flut1) oder der zweiten Flut (Flut2) abgeben würden, sind diese Zeiten um sechs Stunden verzögert. Da Gezeitenrhythmen nicht durch den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert werden, muss die verstellte Tagesuhr die Monduhr verstellt haben. Nach [1297]

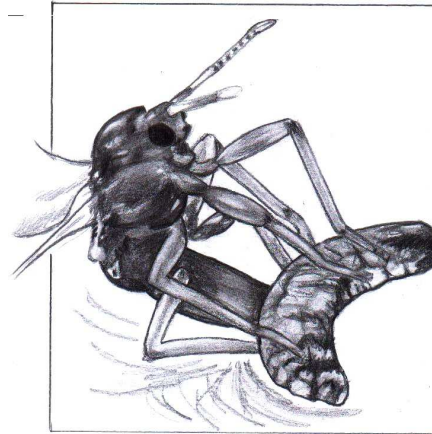


Abbildung 11.12: Ein Männchen von *Clunio marinus* (Chironomide) kopuliert mit einem Weibchen (diese sind flügellos), nachdem es diesem die Puppenhülle mit seinem (besonders großen) Hypopyg des Hinterendes aufgeschnitten hat. Gezeichnet von Mareike Förster nach [211]

modulation der Gezeiten die gleiche Phasenbeziehung und damit günstige Fortpflanzungsbedingungen bei Ebbe.

Als Mechanismen dienen dem Tier eine circadiane Uhr und eine vierzehntägige Uhr (Abbildung 11.13). Zeitgeber für den Tagesrhythmus ist der Licht-Dunkel-Wechsel. Zeitgeber des vierzehntägigen Rhythmus ist bei südlichen Populationen das Mondlicht. Nördlichere Populationen benutzen dagegen andere Zeitgeber. Die Sommernächte sind im Norden zu kurz und der Mond steht zu niedrig, um mit seinem Licht als Zeitgeber zu wirken. Stattdessen werden Wasserturbulenzen (50-200Hz) über Mechano-Rezeptoren perzipiert. Sie müssen bei *Clunio* mindestens 6 Stunden, optimal 8 Stunden einwirken. Das Ende der Turbulenz ist besonders wirksam. Das circadiane System ist zur Tagzeit für den Wechsel zwischen stärkerer und schwächerer Turbulenz empfind-

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

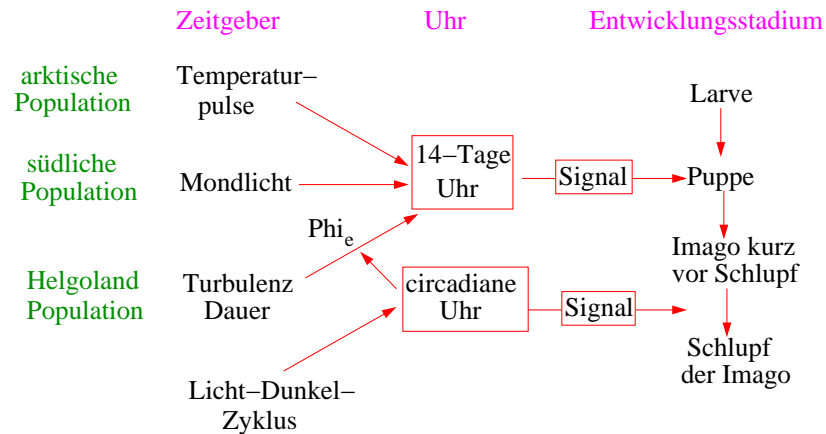


Abbildung 11.13: Bei *Clunio marinus* wird das Verpuppen durch Signale einer vierzehntägigen Uhr und das Schlüpfen der Imago aus der Puppenhülle durch Signale einer circadianen Uhr gesteuert. Zeitgeber der circadianen Uhr ist der Licht-Dunkel-Wechsel, Zeitgeber der vierzehntägigen Uhr je nach Population Temperaturpulse (arktische Population), Mondlicht (südliche Population) oder Turbulenz des Wassers (Helgoländer Population). Die Turbulenz muss eine gewisse Zeit andauern (ϕ_i) und zu einer empfindlichen Phase der circadianen Uhr aufhören, damit die vierzehntägige Uhr von diesem Zeitgeber synchronisiert werden kann. Nach [1072] und [1076]

lich. Dieses Ereignis kommt nur alle 15 Tage vor. Es dient als zentralnervöses Filter, um den vierzehntägigen Oszillator zu steuern.

Von *Clunio* gibt es verschiedene Küstenpopulationen. Alle schlüpfen zur Zeit des jeweiligen Springniedrigwassers (Vollmond oder Neumond). Es handelt sich um geographisch isolierte Zeit-Rassen (Abbildung 11.14). Je nach dem, wann an den verschiedenen Küsten die Ebben auftreten, schlüpfen die Tiere zu unterschiedlichen Tageszeiten. Kreuzungsversuche zeigen intermediäre Vererbung. Sie ist nicht monofaktoriell. Vielmehr sind zwei bis drei gleichartige Gene für diese Zeitunterschiede verantwortlich. Im Gehirn werden zu bestimmten Zeiten von den neurosekretorischen Zellen Hormone abgesondert, die den Schlupfzeitpunkt am Tage

bestimmen.¹ Die tageszeitliche Programmierung kann sich jahreszeitlich ändern. Bei *Chironomus thumii* ist das Temperaturabhängig, bei *Clunio tsushimensis* photoperiodisch gesteuert ([1103]). Es gibt aber auch eine flexible tageszeitliche Programmierung durch Lernvorgänge (Zeitgedächtnis).

Physiologische Zeitmeßmechanismen ermöglichen also eine zeitliche Kopplung zwischen einer physiologischen Leistung und einem zyklischen Umweltfaktor. Er muss zuverlässig sein und der Organismus muss für ihn Rezeptoren haben. Die Umweltbedingungen, die letztlich das Zeitmaß dieser Kopplung setzen und für die Selektion zuständig sind, können ganz andere sein. Für die Selektionsbedingungen bei *Clunio* hat

¹Ähnlich ist es beim Schlüpfen der Riesenseidenspinner ([1488]).

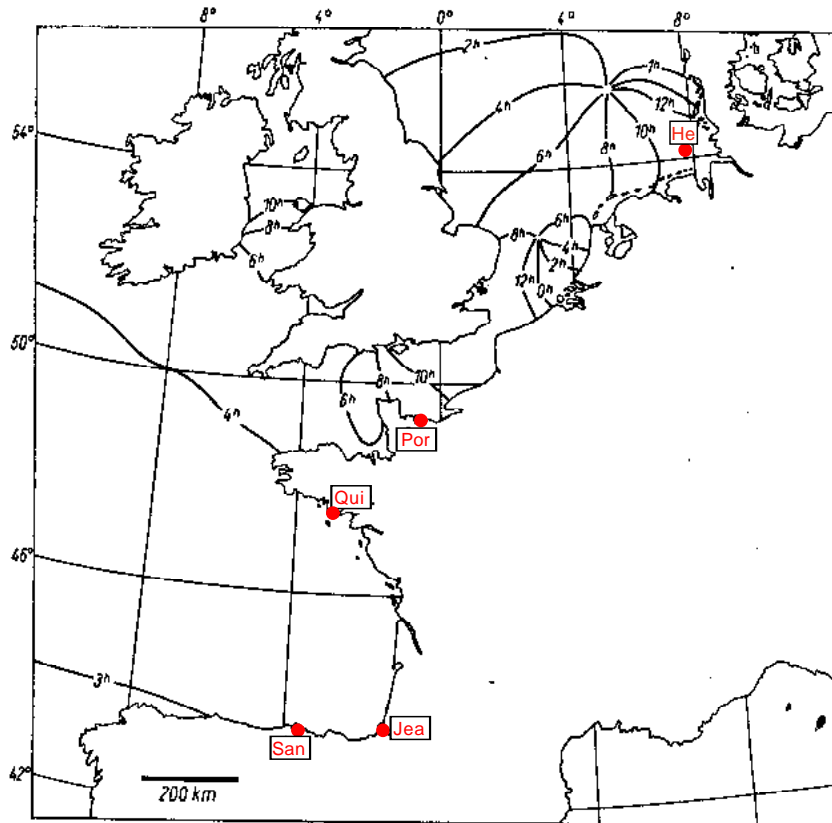


Abbildung 11.14: Fundstellen von *Clunio marinus* von der Atlantik- und Nordseeküste (vergleiche mit Abbildung 11.15). Die Fundorte (deutsche Bucht - Helgoland, Normandie - Port-en-Bessin, Bretagne - Quiberon, Baskenküste - St. Jean-de-luz und nordspanische Küste - Santander) sind in der Kartenskizze mit schwarzen Punkten markiert. Die Karte zeigt ferner die Längen-(oben) und Breitengrade (links) und die Flutstunden-Linien. Das sind Linien gleicher mittlerer Hochwasserunterschiede gegen den Meridiandurchgang des Mondes in Greenwich. Nach [1071]

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

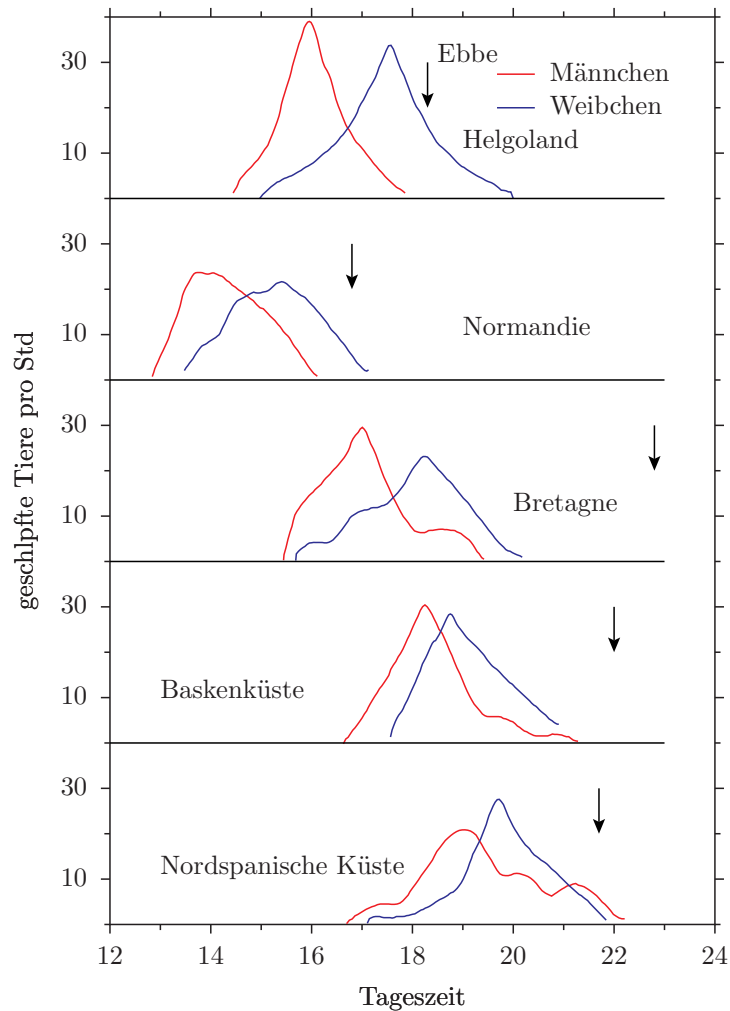


Abbildung 11.15: Das Schlüpfverhalten in Populationen von *Clunio marinus* von der Atlantik- und Nordseeküste ist rechts unten für Männchen (rot) und Weibchen (blau) dargestellt. Es ist in allen Fällen einige Stunden vor der örtlichen Niedrigwasserzeit (Pfeil mit Variation). Zu den Fundstellen (Deutsche Bucht - Helgoland, Normandie - Port-en-Bessin, Bretagne - Quiberon, Baskenküste - St. Jean-de-luz und Nord-Spanische Küste - Santander) siehe Karte in Abbildung 11.14. Nach [1071]

Tageslicht Zeitgeberfunktion (der unmittelbar wirksame Faktor oder ultimate Faktor). Selektionsfaktor für die richtige tageszeitliche Phasenbeziehung ist jedoch der Gezeitenzyklus (der mittelbar wirksame oder proximate Faktor). Bei *Clunio*-Populationen im Norden gibt es verschiedene Zeitgeber: Gezeitenturbulenz und Tag-Nacht-Rhythmus. Bei Populationen im Süden dagegen sind es Mondlicht und Tag-Nacht-Rhythmus. Dazu kommen nicht-oszillierende Zeitmeßsysteme, wie zum Beispiel Turbulenz länger als 6 Stunden. Arktische Rassen besitzen einen Sanduhr-Mechanismus. Sie messen die Temperaturdifferenz.

11.3 Monatsrhythmen

Bei einigen Insekten sind Monatsrhythmen der Aktivität und des Schlüpfens von Adulttieren im Freiland beobachtet worden. Eine Eintagsfliege *Povilla adusta* schlüpft in großer Zahl vom Viktoriasee in den Tagen kurz vor und nach Vollmond, besonders am zweiten Tag nach Vollmond (Abbildung 11.16). Die Adulttiere leben nur eineinhalb Stunden. Deshalb müssen die Tiere sehr synchron schlüpfen. Sie tun das in der Zeit, in der die kurze Dämmerung durch den Vollmond verlängert wird. In dieser Zeit findet der Hochzeitsflug statt und die Kopulation. Auch im Labor wird dieser Rhythmus beibehalten; er ist also endogen.

Der Trichterbau des Ameisenlöwen *Myrmeleon obscurus* (Neuroptera) erfolgt ebenfalls im Monatsrhythmus. Um den Vollmond herum sind die Trichter groß, einige Tage vorher klein (Abbildung 11.17). Es handelt sich dabei um einen echten Monatsrhythmus, weil er auch im Labor im Dauerdunkel beobachtet werden

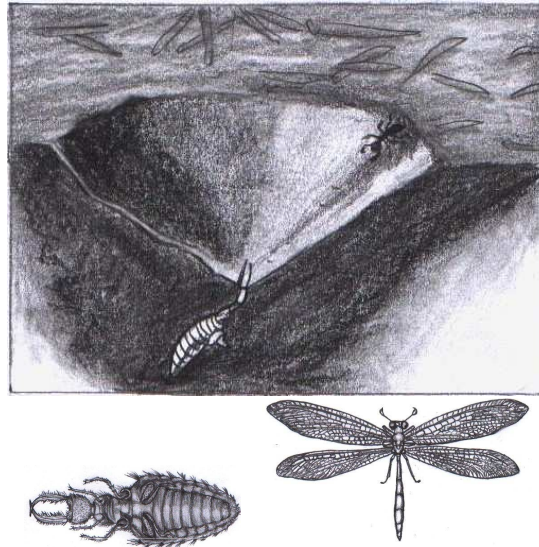


Abbildung 11.18: Links: Am Grunde seines Trichters wartet die Larve des Ameisenlöwen *Myrmeleon obscurus* auf Beute. Rechts: Mit den großen Zangen packt sie die Beute und spritzt Verdauungssaft in sie. Später wird dann der verflüssigte Beuteinhalt aufgesaugt. Von Mareike Förster gezeichnet nach [632]

kann. Trichter und Tier sind in Abbildung 11.18 gezeigt.

Die Flugaktivität von Bienen aus Marokko zeigen einen Monatsrhythmus im Winter und einen 14-tägigen Rhythmus im Sommer (Abbildung 11.19). Das Sammeln von Pollen der nordamerikanischen solitären Biene *Sphecodogastra texana* während der Abenddämmerung wird in die Nacht hinein ausgedehnt, wenn während dieser Zeit der Mond scheint ([753]). Es ist nicht bekannt, ob es sich dabei um einen endogenen lunaren Rhythmus handelt.

Weitere Beispiele sind der Polychät *Typosyllis prolifera* und der Palolowurm *Eunice viridis* der Palolo-Samoa- und Fidschi-Inseln. *Eunice viridis* lebt in Korallenriffen. Bei ihr werden die Hinterteile des Wurm-

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

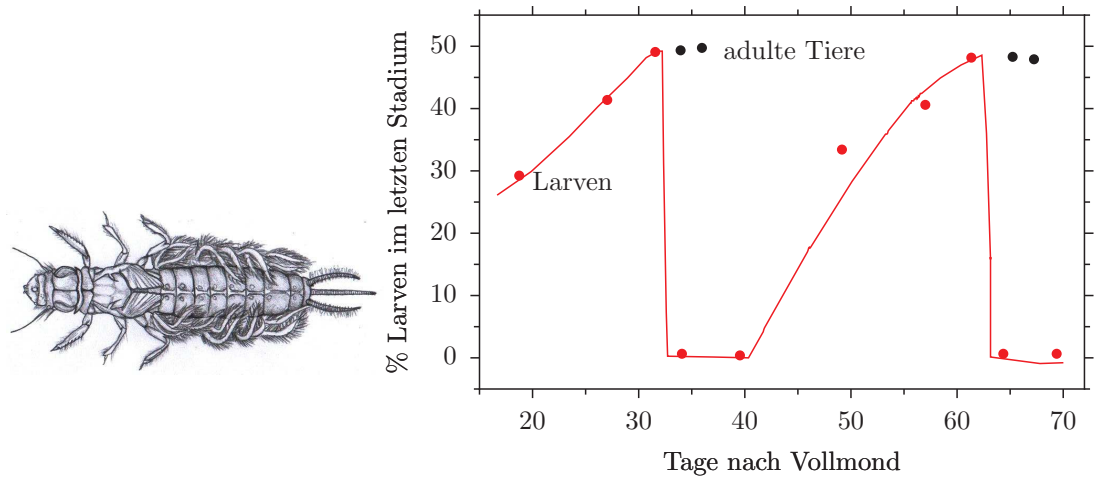


Abbildung 11.16: *Povilla adusta* (Adulttiere: oben) schlüpft in großer Zahl vom Viktoriasee kurz nach Vollmond. Es handelt sich dabei um einen Monatsrhythmus mit einer Periodenlänge von etwa 30 Tagen. Nach [249].

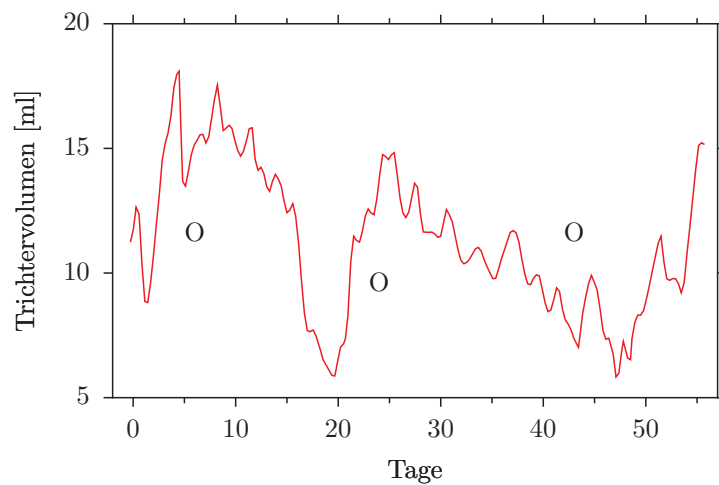


Abbildung 11.17: Trichtervolumen des Ameisenlöwen *Myrmeleon obscurus* (Neuroptera) schwankt im monatlichen Rhythmus (Vollmond offene Kreise). Zu Zeiten von Vollmond sind die Trichter viel größer als zu Zeiten von Neumond. Messergebnisse von 24 Larven, die für 55 Tage bei 29°C im Dauerdunkel gehalten wurden. Nach [1599].

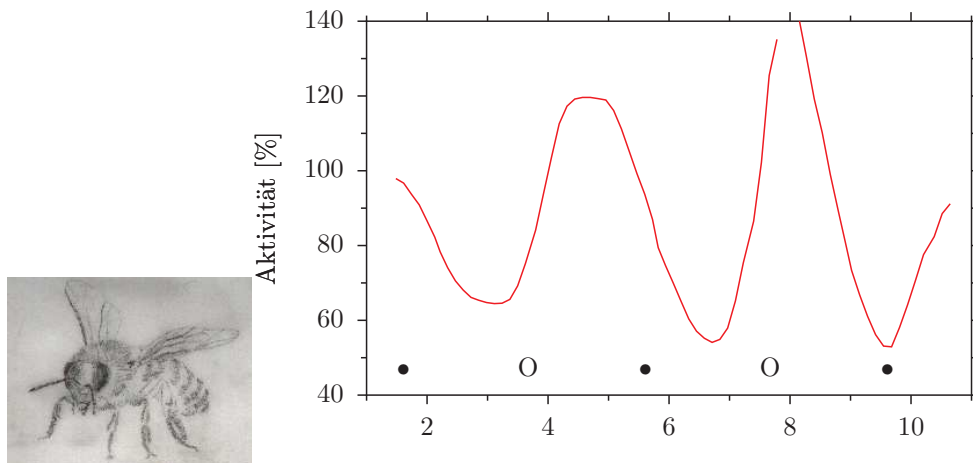


Abbildung 11.19: Die Flugaktivität von Bienen aus Marokko zeigen einen Monatsrhythmus im Winter (und einen 14-tägigen Rhythmus im Sommer, nicht gezeigt). Nach [1099]

förmigen Körpers mit den Geschlechtsprodukten ('Epitok') abgeschnürt und gelangen an die Oberfläche des Meeres. Dort findet die Befruchtung statt (Abbildung 11.20 und 11.21). Das passiert in der Nacht sieben Tage nach Vollmond im Oktober/November jeden Jahres. Auf diese Weise wird die Wahrscheinlichkeit, dass es zur Befruchtung kommt, stark erhöht ([585], [211], [212]).

Beim Guppy schwankt die Farblichtempfindlichkeit auf gelb und violett um eine Zehnerpotenz im Laufe eines Monats ([859]). Der Zeitgeber ist bisher unbekannt. Luftdruckunterschiede und Luftelektrizitätsschwankungen wurden ausgeschlossen. Mikrovibrationen, Schwankungen der Schwerkraft und der Erdkruste könnten in Frage kommen.

Ein Buch von [1130] gibt eine gute Übersicht über die Gezeitenrhythmen, Rhythmen mit vierzehntägigen Perioden und Monatsrhythmen. Siehe auch die Bücher von [373] und [1144].



Abbildung 11.20: Palolowürmer leben in Korallenriffen der Palolo-, Samoa- und Fidschi-Inseln. Die Geschlechtsprodukte werden in der siebten Nacht nach Vollmond im Oktober/November jeden Jahres abgegeben und schwimmen zur Meeresoberfläche. Die Einwohner der Inseln fangen sie während dieser Nächte als Delikatesse. Gezeichnet von Mareike Förster nach [211]

11 Uhren, die nach dem Mond gehen

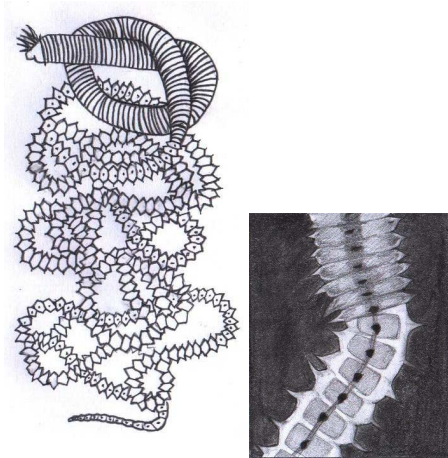


Abbildung 11.21: Links: Palolowurm *Eunicе viridis* (gezeichnet von Mareike Förster, nach [1128]). Oben das 'atoke' Vorderteil, darunter das 'epitoke' Hinterteil des wurmförmigen Körpers. Rechts: Nahaufnahme des Übergangs zwischen Vorderteil (oben) und Hinterteil (unten). Geschlechtsprodukte (hier: Spermien) des Epitok werden abgegeben und schwimmen zur Meeresoberfläche. Dort findet die Befruchtung statt. Ventralstrang läuft als graues Band durch die Mittellinie des Körpers; auf seiner Oberfläche Ventralaugen als dunkle Punkte (3); Chromophore (5). Rechte Abbildung gezeichnet von Mareike Förster, nach [585]

12 Jahresrhythmen

Jahresrhythmen helfen Organismen, sich an die verschiedenen Bedingungen des Jahres anzupassen und sich rechtzeitig auf wichtige Änderungen der Umweltbedingungen während des Jahres einzustellen. In diesem Kapitel werden einige Beispiele für Jahresrhythmen bei Organismen vorgestellt (Samenkeimung bei Pflanzen, Wachstumsringe, Schlüpfen aus Zysten bei Algen, Diapause und Verpuppung eines Käfers, Körpergewicht, Gewicht der Gonaden, Fellfärbung und Torpor bei Nagern, Mauser, Vogelzug und Zugunruhe bei Vögeln, Winterschlaf bei Säugern). Danach werden die Eigenschaften von Jahresrhythmen aufgelistet. Wie Jahresrhythmen durch Zeitgeber synchronisiert werden und experimentell beeinflusst werden können, wird in einem weiteren Abschnitt gezeigt. So weit bekannt, werden die physiologischen Grundlagen der Jahresrhythmen behandelt. Modelle für Jahresrhythmen werden vorgestellt. Es wird diskutiert, ob vielleicht mehr als eine Jahresuhr in einem Organismus zu finden ist. Jahresrhythmen sind genetisch fixiert. Das wird am Beispiel eng verwandter Zugvögel illustriert. Die adaptive Bedeutung und die Verwendung von Jahresrhythmen wird behandelt.

Die klimatischen Bedingungen der gemäßigten und höheren Breiten der Erde schwanken im Laufe des Jahres zum Teil drastisch. Die Temperaturen liegen im Winter oft weit unter dem Gefrierpunkt. Schnee und Eis hindern viele Tiere, an Nahrung zu kommen. Sie müssen dann ihren Stoffwechsel drosseln oder andere Strategien anwenden, um zu überleben. Insekten können die ungünstigen Bedin-

gungen in besonderen Ruhestadien überdauern. Bei vielen Pflanzen müssen die oberirdischen Organe welken, da sie Frost nicht überstehen. In allen diesen Fällen ist es wichtig, dass die Organismen ihre Entwicklung auf die Jahreszeiten abstimmen. Sie müssen dazu feststellen können, welche Jahreszeit gerade herrscht, um sich früh genug zum Beispiel auf den nahenden Winter einzustellen. Sehr oft wird das erreicht, indem die Tageslänge gemessen wird (siehe Seite 250). Die Tageslänge ändert sich ja regelhaft mit der Jahreszeit: Sommertage haben lange Licht, im Winter sind die Lichtperioden kurz.

Aber auch eine innere Jahresuhr kann dazu dienen, die Entwicklung und das Verhalten eines Organismus auf die Jahreszeit einzustellen. Bei Pflanzen kann zum Beispiel solch eine Jahresuhr das Keimen der Samen nach einer Zeit der Samenruhe steuern. Dass es sich dabei tatsächlich um eine Jahresuhr handelt, zeigt sich, wenn die Samen unter konstanten Bedingungen gehalten werden. Auch dann keimen sie im Jahresrhythmus.

So, wie circadiane Rhythmen durch Zeitgeber, vor allem dem Licht-Dunkel-Wechsel, auf 24 Stunden synchronisiert werden, müssen auch Jahresuhren auf die Jahreszeit synchronisiert werden. Dazu benutzen viele Organismen die Dauer der Lichtperiode (Photoperiode) oder der Dunkelperiode.

Jahresrhythmen dienen als Puffersystem zwischen Umwelt und der Physiologie des Organismus, schützen ihn ge-

gen Umwelt-Störungen wie zum Beispiel dem Wetter und bügeln als träge Elemente kurzzeitige Schwankungen aus. Ultimate und proximate Faktoren spielen bei der Kontrolle von Jahresrhythmen eine Rolle. Ultimate Faktoren wirken direkt in Form von günstigen oder ungünstigen Bedingungen wie beispielsweise Nahrungsangebot, Nistmöglichkeiten. Proximate Faktoren sind dagegen verlässliche, voraussetzende Faktoren wie beispielsweise die Photoperiode.

Jahresrhythmen bei Organismen sind in einem Buch ausführlich behandelt ([542]).

Neben Jahresrhythmen wird die Entwicklung von Pflanzen und Tieren auch durch noch langsamere periodische Vorgänge gesteuert, über deren Natur kaum etwas bekannt ist. So gibt es Bambusarten, die nur alle 15 oder 45 Jahre blühen und danach eingehen (wie es 1997/98 in vielen europäischen Gärten geschah!).

12.1 Beispiele für Jahresrhythmen bei Pflanzen

Jahresrhythmen sind bei Pflanzen weit verbreitet. Sie sind im Keimen mancher Samen zu beobachten, bei der Stecklingsbewurzelung von Weiden, im Wachsen von *Lemna* und *Avena*, im Laubwechsel (in Gebieten, in denen Regen und Trockenzeit regelmäßig abwechseln, beginnt der Laubwechsel einen Monat vor dem Regen ([182]), beim Holzzuwachs, der sich in Jahresringen äußert, im Laubfall, in der Frosthärte, der Knospenruhe. Photoperiodische Kontrolle solcher und anderer Vorgänge werden in einem anderen Abschnitt behandelt (siehe Seite 250).

12.1.1 Samenruhe und Samenkeimung

Die Entwicklung der Pflanzen muss in den gemäßigten und höheren Breiten mit der Jahreszeit synchronisiert sein. Das gilt auch für die Samenruhe und Samenkeimung und ihre Einpassung in die Jahreszeit. Der Entwicklungsgang einer Samenpflanze ist in Abbildung 12.1 dargestellt. Nach der Befruchtung bildet sich aus der Samenanlage ein Samen mit Embryo und Nährgewebe. Der Embryo im Samen einer Pflanze enthält bereits alle Gewebe der vegetativen Pflanze. Bevor er sich aber weiterentwickelt, geht er in eine Ruheperiode über. In dieser 'Dormanz' überdauern die Samen ungünstige Bedingungen wie zum Beispiel die tiefen Temperaturen des Winters (siehe [1458]).

Was passiert bei der Samenkeimung?

Bei vielen Pflanzen keimen die Samen, wenn Wasser zur Verfügung steht und dadurch Gasaustausch möglich wird. Bei anderen dagegen sind photoperiodische Signale oder niedrige Temperatur (Vernalisation) nötig, um den Entwicklungsstopp zu beenden. In wiederum anderen Fällen wird die Samenruhe durch einen endogenen Jahresrhythmus kontrolliert. Für mehr Informationen zur Samenkeimung siehe [591] und [818].

Endogener Jahresrhythmus der Samenkeimung Die Samenkeimung kann endogen jahresperiodisch schwanken. Von Bünning und Mitarbeitern wurden in den Jahren zwischen 1940 und 1960 Samen von 335 Pflanzenarten bei verschiedenen Lagertemperaturen (2, 20 und 35°C) im Dauerdunkel und Dauerlicht gehalten und die Keimfähigkeit im Laufe des Jahres geprüft

12.1 Beispiele für Jahresrhythmen bei Pflanzen

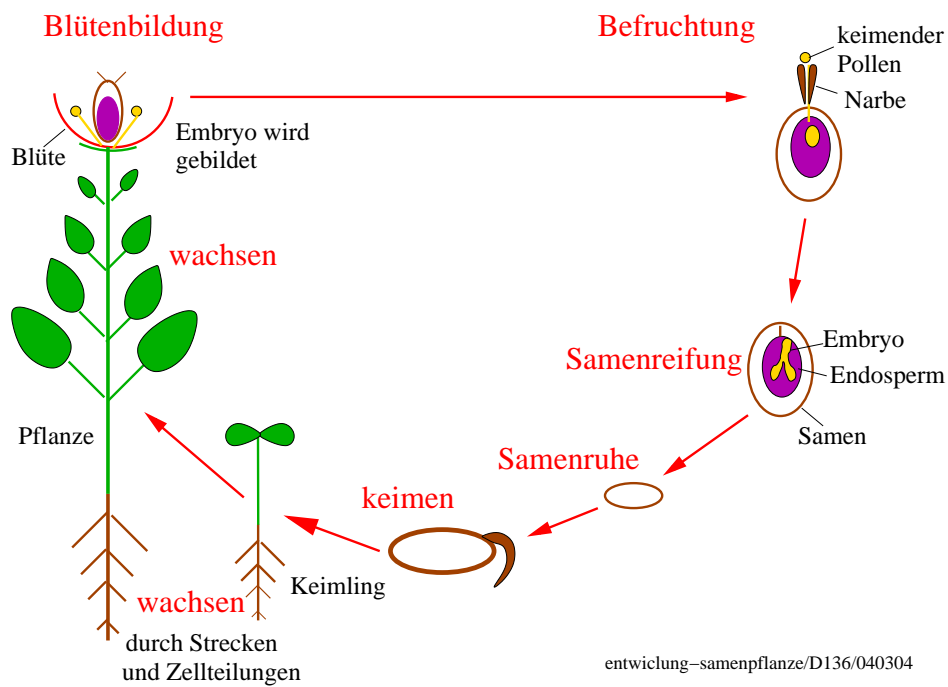


Abbildung 12.1: Entwicklungsgang einer Samenpflanze: Embryobildung, Samenreifung, Samenruhe, Samenkeimung, Keimlingsentwicklung, Entwicklung der Pflanze, Blütenbildung, Befruchtung

12 Jahresrhythmen

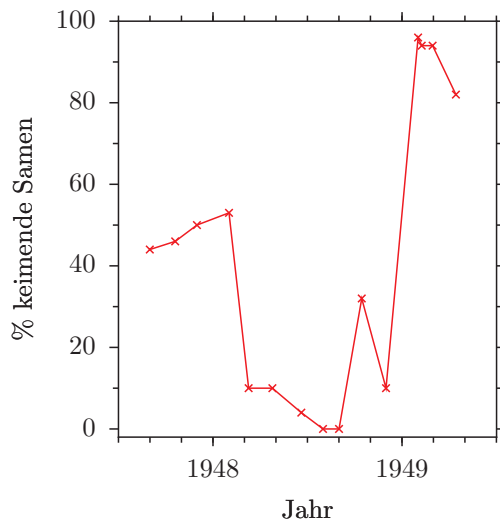


Abbildung 12.2: Jahresrhythmus der Samenkeimung von *Digitalis lutea*. Die Samen wurden bei 3°C gelagert und etwa alle 45 Tage auf feuchtes Filterpapier bei 23°C im Dauerlicht gebracht. Aufgetragen ist der Prozentsatz keimender Samen zu den verschiedenen Jahreszeiten. Nach [181]

([182]). Von diesen zeigten 10 einen besonders deutlichen Jahresrhythmus: Die maximale Keimfähigkeit erfolgte für eine bestimmte Art immer zur gleichen Jahreszeit. Zu diesen Pflanzen gehört *Hypericum*, *Digitalis lutea* (Abbildung 12.2), *Potentilla molissima*, *Gratiola officinalis*, *Chrysanthemum corymbosum*, *Viscum album*, *Fragaria vesca*.

Die Lagertemperatur, Wasserentzug, Sauerstoff-, Stickstoff- und CO₂ Gehalt der Luft hatten keinen Einfluß auf den Rhythmus. Das gleiche galt für Hitzebehandlung. Wurde diese allerdings kurz vor der Keimprobe gegeben (110⁰), ergab sich ein Jahresrhythmus der Resistenz (und eine hohe Mortalität). Werden die Samen unter Stickstoff gehalten, ist die Keimfähigkeit zwar verringert, aber der Jahresrhythmus bleibt erhalten. Unter Sauerstoff gehalten ist die Keimfähigkeit erhöht und auch hier findet man einen Jahresrhythmus.

In trockenem Samen lässt sich ein endogener Jahresrhythmus der Atmung demonstrieren. Er verläuft parallel zu einem Jahresrhythmus der Wasserpermeabilität und Quellbarkeit. Die physiologischen Ursachen dieses Jahresrhythmus sind unbekannt (Abbildung 12.3). Spruyt und Mitarbeiter untersuchten die Wasseraufnahme von Bohnensamen (Abbildung 12.5, [1404], [1405]). Dazu wurden die Samen für 4 Stunden in Wasser gelegt und danach das Gewicht bestimmt. Die Keimung korrelierte mit der Wasseraufnahme. Sowohl die Wasseraufnahme als auch die Wurzellänge und das Gewicht schwankten jahresrhythmisch mit einer Periodenlänge von 10 bis 11 Monaten (Abbildung 12.4)

Während der Samenruhe ist die Streckungsbereitschaft des Embryos gehemmt ([861]).

Bei *Fragaria* beeinflussen die Mutterpflanzen die Keimbereitschaft: Samen, der zu verschiedenen Zeiten gereift war, wurde geerntet und die Keimbereitschaft in den folgenden Monaten gemessen: Sie war unabhängig vom Erntezeitpunkt bei allen Proben im Oktober am höchsten (Abbildung 12.6). Was den Jahresrhythmus der Samenkeimung synchronisiert, ist unbekannt.

Die Rolle photoperiodischer Reaktionen bei Samenruhe und Samenkeimung wird später besprochen (siehe Abschnitt 13.2.4).

12.2 Jahresrhythmen bei Algen

Jahresrhythmen sind auch bei einer ganzen Reihe von Algen beschrieben worden. Zwei Beispiele sollen vorgestellt werden, das jahresrhythmische Wachstum der Phylloide von *Laminaria* und das Schlüpfen der Diatomee *Alexandrium tamarense*

12.2 Jahresrhythmen bei Algen

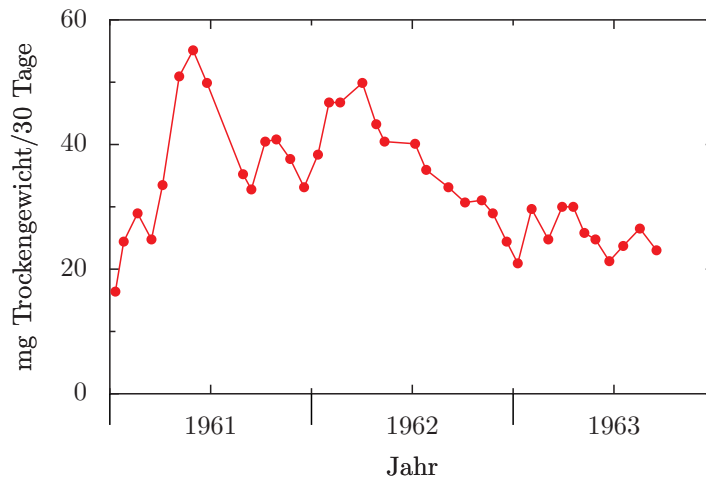


Abbildung 12.3: Jahresrhythmus der Substanzproduktion (Ordinate, mg Trockengewicht in 30 Tagen) bei Lemna in den Jahren 1963 bis 1995. Nach [133]

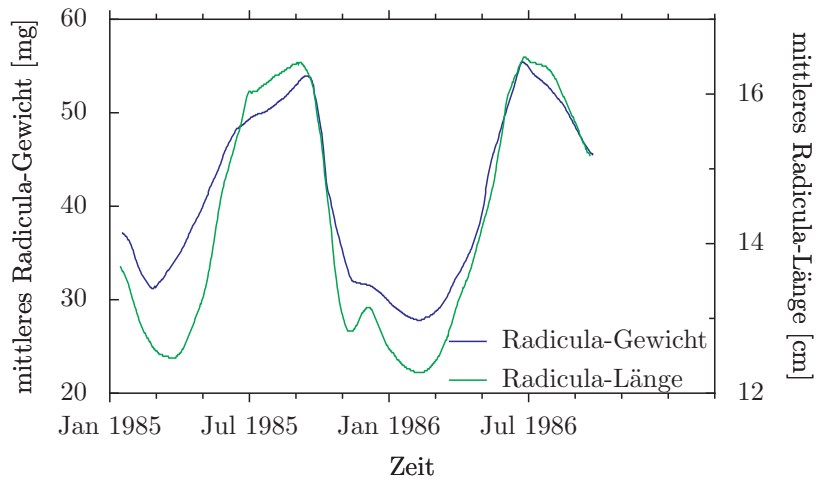


Abbildung 12.4: Jahresrhythmus der Radicula-Länge (blau) und des Radicula-Gewichtes (grün) bei Bohnenkeimlingen. Nach [1404]

12 Jahresrhythmen

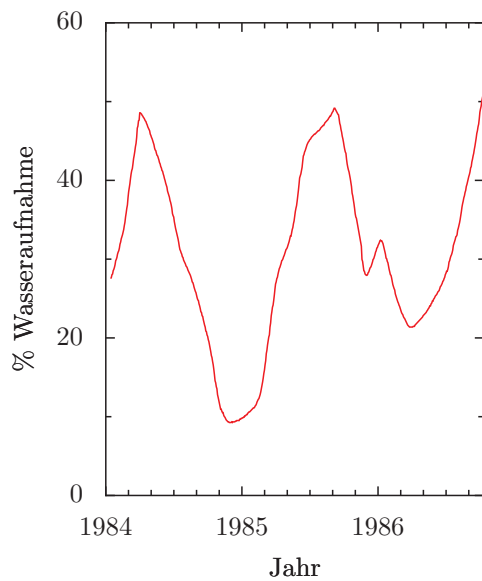


Abbildung 12.5: Jahresperiodische Schwankungen der Wasseraufnahme (in Prozent des Trockengewichtes) trockener Bohnensamen (*Phaseolus vulgaris*) in vier Stunden bei 25°C im Dunkeln von Juni 1984 bis Juli 1986. Nach [1404]

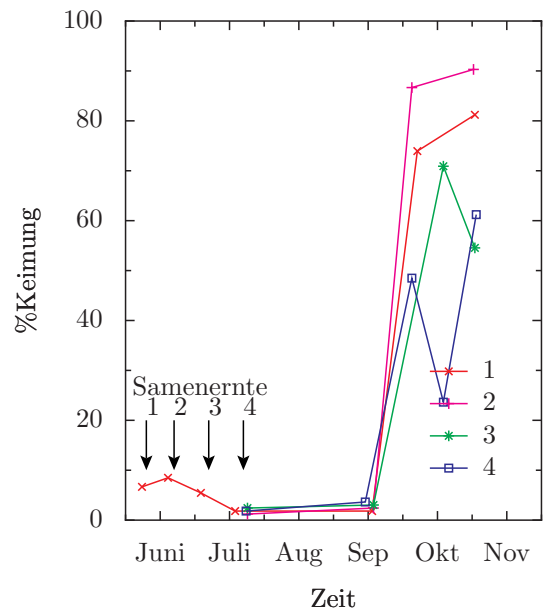


Abbildung 12.6: Keimbereitschaft des Samens von *Fragaria vesca*, der zu verschiedenen Zeiten gereift war, ist unabhängig vom Erntezeitpunkt (verschiedenfarbige Pfeile) bei allen Proben (verschiedene Kurven) im Oktober am höchsten ([181])

aus ihren Zysten im Frühjahr.

12.2.1 Jahresrhythmus des Phylloidwachstums von Laminarien

Laminariales sind große Braunalgen (Phaeophyceen) des Meeres. Ihre Sporophyten bestehen aus einem Rhizoid, einem Cauloid und einem Phylloid. Sie besitzen eine Art Laubwechsel und wachsen hauptsächlich im Winter. Die Algen bilden im Winter (und im Dauerdunkel) ein neues Blatt aus Reserven des alten ([931]). Die Phylloide von *Laminaria hyperborea*, *digitata* und *Pterygophora californica* wachsen im Jahresrhythmus (Abbildung 12.7 und [1326], [934]). Dieser Rhythmus wurde auch in Kulturen gefunden, die in einem Tank mit konstanter Tageslänge und Temperatur gehalten wurden. Auch die Nährstoffversorgung war gleichmässig. Die Periodenlänge dieses Jahresrhythmus beträgt bei *Laminaria hyperborea* 33 bis 40 Wochen (12 Stunden Licht pro Tag), bei *L. digitata* 27 bis 34 Wochen (8 Stunden Licht pro Tag), ist also kürzer als ein Jahr. Der Jahresrhythmus zeigt sich nur, wenn die Algen dauernd im Langtag (kritische Tageslänge 8-9h) gehalten werden. Im Kurztag gibt es keinen solchen Rhythmus, wohl aber im Kurztag mit Störlicht in der Mitte der Dunkelperiode¹ (es ist bekannt, dass Kurztag mit Störlicht bei photoperiodischen Reaktionen wie Langtag wirkt).

Das Phylloidwachstum lässt sich durch sinusförmig oder rechteckförmig modulierte Tageslängen mit 12 monatiger Periode synchronisieren, aber auch durch 6- und sogar 3-monatige Zyklen (Abbildung

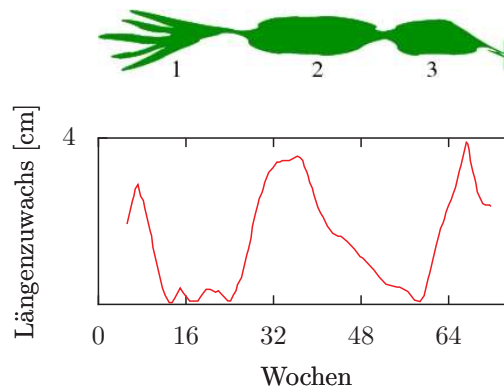


Abbildung 12.7: *Pterygophora californica* Sporophyt (oben) mit Rhizoid (rechts), Cauloid (Stengel-artig) und einem Phylloid (links). Die Phylloide wachsen hauptsächlich im Winter und bilden an der Basis ein neues Blatt aus Reserven des alten. Der Jahresrhythmus dieses Wachstums ist in dem unteren Teil gezeigt. 1 (oben) ist das älteste (erster Wachstumsschub in der Kurve), 3 das jüngste (dritter Wachstumsschub in der Kurve). Nach [933]

¹Dann ist die Periodenlänge allerdings nur noch 20 bis 26 Wochen.

12 Jahresrhythmen

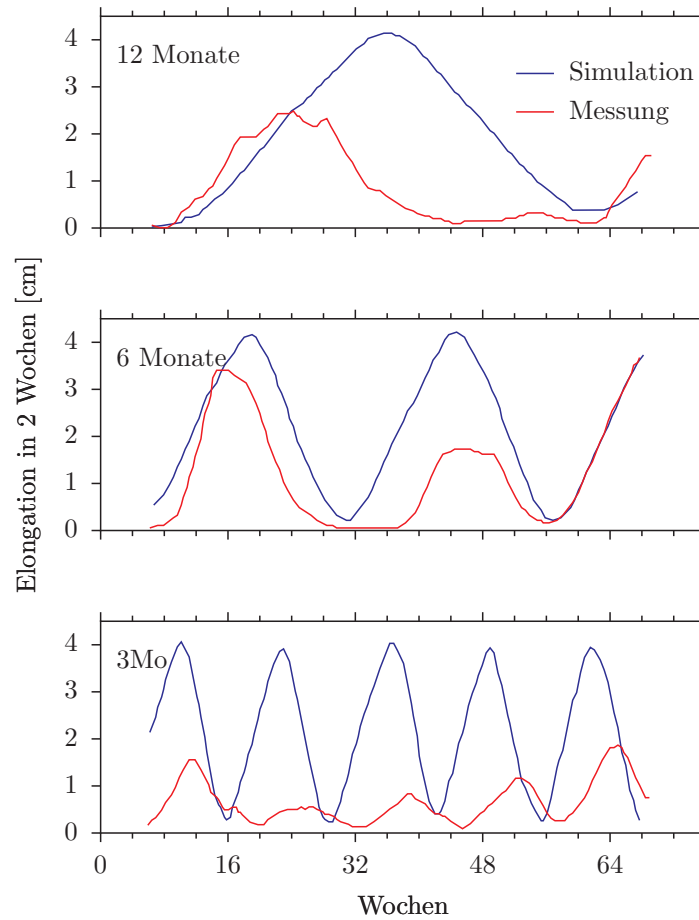


Abbildung 12.8: Synchronisation der Wachstumsrate der End-Phylloide von *Pterygophora californica* durch sinusförmig modulierte Tageslängen (12, 6, 3 Monats-Zyklen). Simuliert wurde der Jahresgang der Tageslänge in 54° N Breite. Temperatur 5° C. Nach [933]

12.8 und [933]). Der Jahresrhythmus hat also einen großen Ziehbereich, wie es auch von anderen Objekten mit Jahresrhythmus bekannt ist. Langtag mit Lichtperioden über 8 Stunden Dauer synchronisieren den circannualen Rhythmus auf das natürliche Jahr. Auch bei *Agarum cribrosum*, *Pleurophycus gardneri*, *Laminaria saccharina*, *L. bongardiana* und *Desmarestia aculeata* kann das Wachstum durch künstliche Tageslängen synchronisiert werden. Aber bei diesen Algen ist bisher noch kein circannualer Wachstumsrhythmus nachgewiesen worden.

12.2.2 Meeressalge mit innerem Kalender

Die Panzeralge *Alexandrium tamarense* besitzt einen Jahresrhythmus. Eine verwandte Alge hatten wir bereits kennengelernt, als wir die circadiane Steuerung der Biolumineszenz besprochen haben (Seite 101). Bei *Alexandrium tamarense* schlüpfen die Algen im Frühjahr aus einer Zyste. Der Vorgang wurde genauer untersucht ([16]):

Die Art ist in den Küstengewässern der Meere gefürchtet: Sie bildet Algenblüten, durch die Fischvergiftungen entstehen können. Der Fischfang muss dann eingestellt werden. Im Golf von Maine an der Ostküste der Vereinigten Staaten kommen solche Episoden zwischen April und November vor. In dieser Zeit sind die Zellen vegetativ und bewegen sich mit zwei Geißeln. Im Winter sinken sie auf den Meeresboden, werfen Gehäuse und Geißeln ab und bilden Zysten, in denen sie für 2 bis 6 Monate überwintern (Dormanz). Im Frühjahr schlüpfen die Algen aus ihren Zysten, bilden wieder eine Hülle aus und gelangen mit Hilfe ihrer Geißeln an die Oberfläche des Meeres.

Das Schlüpfen aus der Zyste wird durch

einen Jahresrhythmus kontrolliert: Werden Proben der Algen aus dem Meeres-Sediment zu verschiedenen Jahreszeiten in einen 14:10 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel gebracht und bei 15°C im Labor gehalten, schlüpfen Algen wie in Abbildung 12.9 gezeigt in einem Jahresrhythmus. Er zeigt sich auch, wenn eine im August gesammelte größere Probe in einem Kühlschrank bei 2°C gehalten wird und einzelne Proben davon zu verschiedenen Jahreszeiten in 15°C gebracht werden (Abbildung 12.9). Da die Oszillation über zwei Jahre verfolgt wurde, handelt es sich um einen echten endogenen Jahresrhythmus. Algenpopulationen in flachem Küstenwasser zeigen diesen endogenen Jahresrhythmus nicht. Diese Algen erhalten vielleicht jahresperiodische Informationen und benötigen deshalb keinen endogenen Rhythmus.

Jahresrhythmen sind auch bei anderen Dinoflagellaten bekannt und von ökologischer Bedeutung ([263]).

12.3 Weitere Beispiele für Jahresrhythmen bei Pflanzen

Weitere Jahresrhythmen wurden bei Pflanzen beobachtet (bei einigen von ihnen wurde der endogene Charakter noch nicht nachgewiesen).

- Die Nitratreduktion bei *Ankistrodesmus braunii* im Dauerlicht bei 23°C ([758]),
- die Entwicklung bei Laubmoosen ([695]),
- Trockengewicht, Proteingehalt, und Kohlehydratgehalt bei *Lemna minor* ([133]),

12 Jahresrhythmen

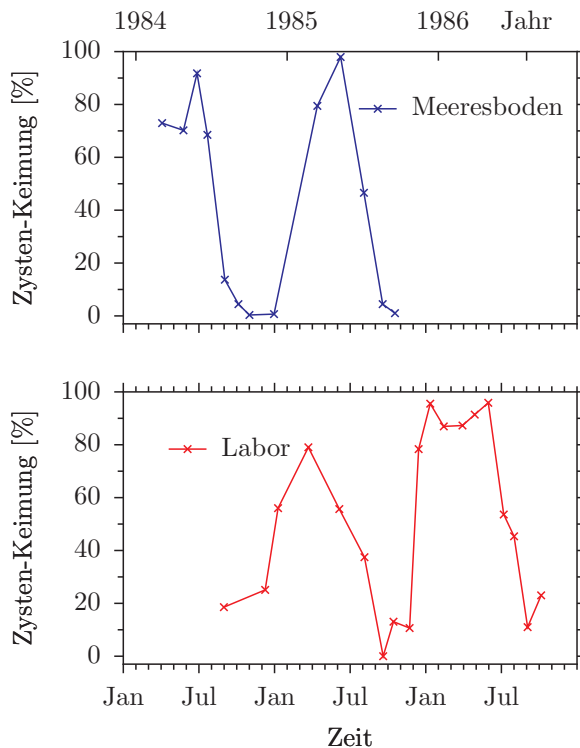


Abbildung 12.9: *Alexandrium tamarense* vom Golf von Main schlüpfen im Jahresrhythmus aus den Zysten. Oben: Prozentsatz der Keimung von Zysten in Proben vom Meeresboden. Unten: Eine größere Probe vom Meeresboden wurde bei 4⁰C im Kühlraum gehalten. Proben davon wurden zu verschiedenen Zeiten innerhalb von zwei Jahren in 18⁰C überführt. Der Prozentsatz keimender Zysten ist als Funktion der Jahreszeit aufgetragen. Nach [16]

- perenniale Organe bei Wasserpflanzen ([619]).
- *Salix*-Stecklinge bewurzeln sich unterschiedlich gut im Laufe eines Jahres, wenn sie mit IES (0.01 bis 0.001%) behandelt werden (Abbildung 12.10). Bei *Populus* gibt es zwei Gipfel pro Jahr ([535]).
- Die Keimung und Blattbewegung von *Oxalis regnellii* und *Oxalis acetosella* (beides Schattenpflanzen) schwankt jahresperiodisch ([1045]). Es zeigte sich ein endogener Jahresrhythmus mit einer Periodenlänge von 13 Monaten ([836]).
- Der Längenzuwachs von Primärblättern bei Keimlingen von *Avena sativa* schwankt jahresperiodisch ([903]).
- Das Sproß- und Wurzelsystem von *Symphytum officinale* entwickelt sich jahresperiodisch unterschiedlich. Kohlehydrat-Gehalt und Menge der Fruktosane schwanken jahresperiodisch ([1406]).
- Die Produktions-Kapazität von Gras schwankt jahresperiodisch ([1200]).
- Ein Jahresrhythmus der Zeit bis zum Blühen wurde bei Weizen beobachtet ([700]). Bei allen Frühjahrssorten blühten früh im Jahr keimende Pflanzen früher als spät keimende Pflanzen. Das Verhalten war unabhängig vom Jahr der Ernte und dem Alter der Samen, dem Anzuchtort, der Stickstoffversorgung. Wahrscheinlich handelt es sich beim Blühen des Frühjahrsweizens um einen endogenen Jahresrhythmus. Bei Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeiten im Jahr sollte darauf geachtet werden.

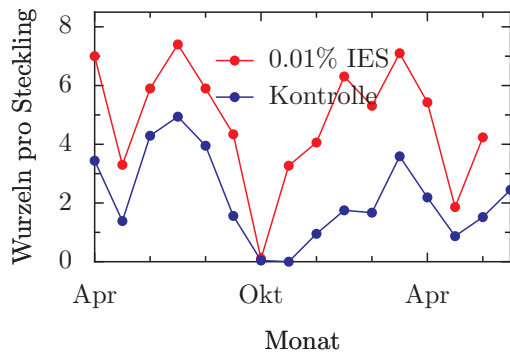


Abbildung 12.10: *Salix*-Stecklinge bewurzeln sich unterschiedlich gut im Laufe eines Jahres, wenn sie mit IES (0.01 bis 0.001%) behandelt werden. Nach [535]

- Jahresperiodische Knospenruhe ([661], [266]).
- Die Stomatabewegung bei Bohnen schwankt jahresrhythmisch. Bei diesen Versuchen wurde die Luft gefiltert, um zu vermeiden, dass chemische Signale, die sich jahreszeitlich ändern, den Jahresrhythmus bewirken (Seidman 1968) (Abbildung 12.11, [1360]).

12.4 Jahresrhythmen bei Tieren

Im vorausgegangenen Abschnitt hatten wir einige Jahresrhythmen bei Algen und Pflanzen kennengelernt. Jahresrhythmen kommen auch bei Tieren vor. Besonders gut sind sie bei Vögeln und Säugern untersucht ([30], [542]). Dazu gehören beispielsweise reproduktive Aktivität, Körpergewicht, Fell- oder Federwechsel, Vogelzug. Auch der Winterschlaf als Überlebensstrategie einiger Säuger wird jahresperiodisch gesteuert (siehe Abschnitt 12.4.4).

Der Wechsel zwischen den Jahreszeiten

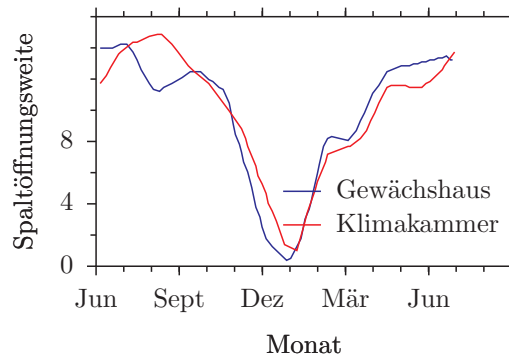


Abbildung 12.11: Jahresperiodische Schwankung der Stomataweite bei Bohnen im Gewächshaus (gestrichelte Kurve) und in einer Klimakammer (durchgezogene Kurve). Im Gewächshaus ändern sich Luftdruck, Lichtintensität, Temperatur und relative Luftfeuchte im Laufe des Tages und Jahres. In der Klimakammer wurden Temperatur, Lichtintensität und Photoperiode (16:8 Licht-Dunkel-Wechsel) konstant gehalten. Die Luft wurde mit Kohlefilter gereinigt. Die CO_2 -Konzentration war geringer als 1ppm. Nach [1360]

12 Jahresrhythmen

ist viel drastischer als der im Laufe eines Tages. Deshalb werden die physiologischen Zustände und Verhaltensweisen der Tiere auch viel tiefgreifender durch Jahresrhythmen als durch Tagesrhythmen geändert.

Wir werden in den folgenden Abschnitten ein Beispiel für Jahresrhythmen bei Invertebraten, nämlich dem Wollkrautblütenkäfer *Anthrenus verbasci* und drei Beispiele von Jahresrhythmen bei Vertebraten kennenlernen.

1. Die Jahresrhythmen des dsungarischen Hamsters (Fortpflanzung, Körpergewicht, Hodengewicht, Fellfärbung) an.
2. Die jahresperiodischen Änderungen bei Vögeln (Vogelzug, Körpergewicht, Aktivität, Mauser und Fortpflanzung, siehe Unterabschnitt 12.4.3)
3. Jahresperiodische Steuerung des Winterschlafs bei Säugern.

12.4.1 Jahresrhythmen bei Invertebraten

Viele Eigenschaften, Verhaltensweisen, physiologische Vorgänge und Entwicklungsschritte von Insekten schwanken im Laufe eines Jahres. Nur unter konstanten Bedingungen lässt sich jedoch feststellen, ob es sich dabei um circannuale Rhythmen handelt.

Bei Insekten sind nach diesen Kriterien bisher nur wenige Fälle echter Jahresrhythmen beobachtet worden. Dazu gehört der Wollkrautblütenkäfer *Anthrenus verbasci* (*Dermestidae*). Oft werden von diesem Käfer wertvolle zoologische Sammlungen zerstört. Es ist ein langlebiges Insekt, welches den ersten und zweiten Win-

ter als Larve in einem Diapausezustand verbringt (zur Diapause siehe Unterabschnitt 13.3). Danach verpuppen sich die Larven. Im folgenden Frühjahr schlüpfen die Adulttiere. In einer Population, die im Dauerdunkel gehalten wird, beobachtete [107] einen Jahresrhythmus der Diapause und Verpuppung (Abbildung 12.12). Bei Temperaturen über 20°C sind alle Tiere der Population bereits in einem Jahr geschlüpft. Man kann also keine Periodenlänge des Jahresrhythmus bestimmen. Bei 17.5°C und 20°C ist das Schlüpfen über zwei Jahre verteilt. Die Periodenlänge liegt zwischen 10 und 11 Monaten. Der Jahresrhythmus erlaubt also nur zu bestimmten Zeiten des Jahres das Schlüpfen. Tiere, die in diesem Zeitraum noch nicht weit genug entwickelt waren, müssen bis zum nächsten erlaubten Schlüpfzeitraum ein Jahr später warten.

Vor kurzem wurde der Jahresrhythmus des Wollkrautblütenkäfers neu und ausführlicher an einer japanischen Population untersucht ([1092]). Die Temperaturkompensation wurde bestätigt. Es wurde gezeigt, dass der Übergang von Langtag-Bedingungen in Kurztag Zeitgeber des Jahresrhythmus ist.

Die Schnecke *Limax flavus* wurde unter konstanten Temperaturen (20°C beziehungsweise 10°C) und konstanter Feuchtigkeit (40 – 60%) gehalten. Sie legt ihre Eier in einem circannualen Rhythmus ab, wie Abbildung 12.13 zeigt.

12.4.2 Jahresrhythmus des dsungarischen Hamsters

Von verschiedenen Säugern sind Jahresrhythmen bekannt. Das Goldmantel-Erdhörnchen *Spermophilus lateralis* gehört dazu ([1146]), das Eichhörnchen *Tamiasciurus hudsonicus* ([73]), Fledermäu-

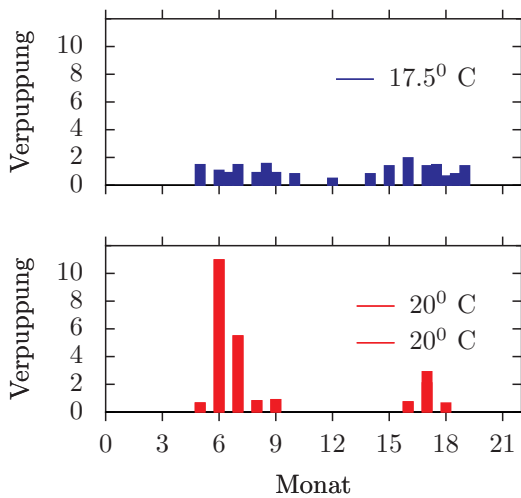


Abbildung 12.12: Jahresrhythmus der Diapause und Verpuppung des Wollkrautblütenkäfers *Anthrenus verbasci* (*Dermestidae*), einem Schädling zoologischer Sammlungen. Im Dauerdunkel, konstanter Temperatur von 20⁰ und 17.5⁰C und konstanter Luftfeuchte verpuppen sich einige Larven im ersten, andere erst im zweiten Zeitfenster. Die Abstände dieser Verpuppungszeiten betragen 10 bis 11 Monate. Es handelt sich also um einen endogenen Jahresrhythmus. Nach [107]

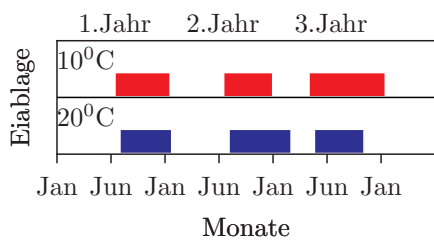


Abbildung 12.13: Die Schnecke *Limax flavus* legt unter konstanten Temperaturen von 20⁰ und 10⁰C und bei einer relativen Luftfeuchte von 40 – 60% ihre Eier in einem circannualen Rhythmus ab. Nach [1357]



Abbildung 12.14: Dsungarischer Hamster (*Phodopus sungorus*) im Sommer- (links) und Winterkleid (rechts). Nach [428]

se ([282]), Schafe (Jahresrhythmus des Wollwachstums ([1217]), Rektaltemperatur von Corriedale-Schafen unter tropischen Bedingungen ([291]), Resusaffen und weitere Säuger (siehe Tabelle 2.1 in [542]).

Beim dsungarischen Hamster (*Phodopus sungorus*) sind die jahreszeitlichen Änderungen der Umweltfaktoren ganz besonders extrem. Die Lufttemperaturen können in seinem natürlichen Lebensraum im Sommer auf 45⁰C steigen und im Winter bis auf –64⁰C fallen. Es ist deshalb verständlich, dass die Tiere sich physiologisch, morphologisch und in ihrem Verhalten auf diese Änderungen im Jahresgang einstellen müssen. Ihr Körpergewicht, Hodengewicht und ihre Fellfärbung (Abbildung 12.14) schwanken unter anderem jahresperiodisch (Abbildung 12.15 und [644]). Durch einen Jahresrhythmus wird die Fortpflanzung der Tiere auf eine bestimmte Jahreszeit beschränkt, zu der die Überlebenschancen der Jungen günstig sind.

Auch beim Goldhamster ([513]) und europäischen Hamster ([965]) wird die Fortpflanzung nicht nur photoperiodisch gesteuert, sondern unterliegt einem circannualen Rhythmus. Beim Dsungarischen Hamster ist die jahreszeitliche Komponente aber viel ausgeprägter. Die Photoperi-

12 Jahresrhythmen

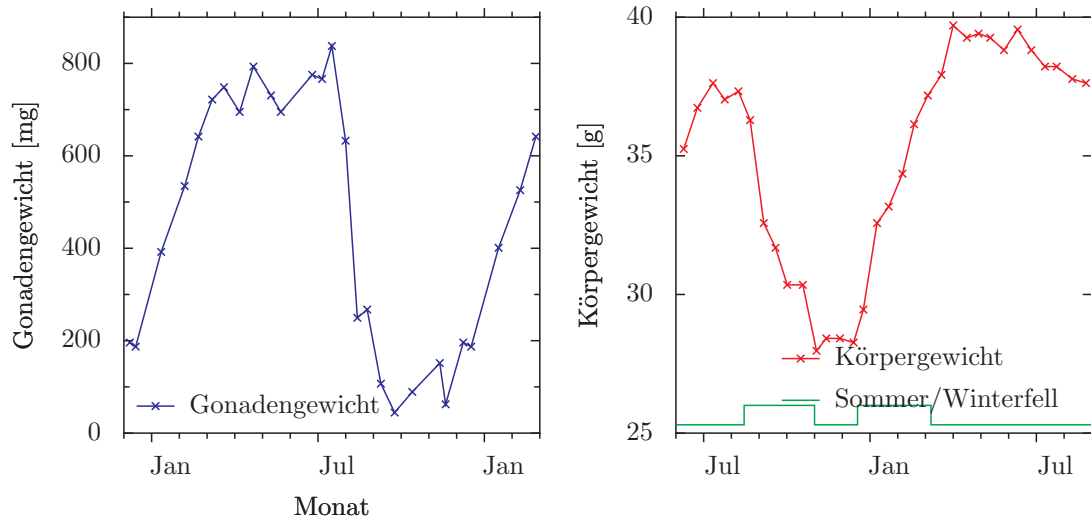


Abbildung 12.15: Jahresrhythmus beim dsungarischen Hamster *Phodopus sungorus*. Im Spätsommer und Herbst sinken Körpergewicht (oben, rot) und die Gonaden bilden sich zurück (Regression, unten). Nachdem die Tiere einige Zeit im Kurztag waren, wird die Regression beendet: Die Gonaden entwickeln sich wieder, das Körpergewicht nimmt zu (Recrudeszenz). Nach [645]

ode wird vom Muttertier wahrgenommen und Signale an den Fötus weitergegeben ([1227]). Sie bestimmen das Reproduktionsmuster des erwachsenen Tieres.

Sowohl die photoperiodische Steuerung als auch die Jahresperiodik dienen dazu, die reproduktiven und nichtreproduktiven Perioden an die Jahreszeit mit den günstigsten Lebensbedingungen anzupassen. Ein endogener Jahresrhythmus würde allein nicht ausreichen, die nötigen physiologischen Vorgänge genügend genau auf eine bestimmte eng begrenzte Zeit festzulegen. Durch eine zusätzliche photoperiodische Kontrolle wird der endogene Jahresrhythmus mit dem Jahresrhythmus der Umwelt synchronisiert. Auf diese Weise wird zum Beispiel beim Dsungarischen Hamster erreicht, dass alle Männchen zur gleichen Zeit Spermien entwickeln und kurz danach alle Weibchen ihren Östrus haben. Damit wird die Fort-

pflanzung der Tiere gut abgesichert.

12.4.3 Jahresrhythmen bei Vögeln

Jahresrhythmen sind besonders gut an Vögeln untersucht worden. Bei ihnen sind es vor allem Vorgänge, die mit dem Zug in die Winterquartiere und in die Sommerquartiere und mit dem Fortpflanzungs-Verhalten verbunden sind wie Federkleidwechsel (Mauser), Körpergewicht und Nahrungspräferenz, Gonadenwachstum und Zugverhalten.

Jährlich ziehen etwa 600 Millionen Vögel zu ihren Brutgebieten oder in die Winterquartiere ([153], [99]). Die Wanderung beträgt jedes Jahr zum Teil viele Monate (bis zu neun), während die Brutzeit kurz sein kann (ein Monat). Deshalb ist ein genauer Fahrplan nötig. Dieser Fahrplan liegt als endogenes Zeitprogramm vor. Es ist genetisch fixiert. Kurzstrecken-

zieher können flexibler sein. Bei ihnen variieren deshalb Abflug und Ankunftszeiten stärker. Neun Monate wandern sie, einen Monat brauchen sie für die Brut.

Wie genau solche Jahresrhythmen funktionieren können, zeigt sich bei den sogenannten 'Kalendervögeln', die innerhalb weniger Tage des Jahres aus ihren Winterquartieren in unseren Breitengraden ankommen. Der Wasserläufer zum Beispiel erscheint in Helsinki zwischen dem ersten und achten Mai (4.5 ± 2.06 Tage), die nördliche Mauerschwalbe *Pterochelidon albigifrons albigifrons* erreicht San Juan Capistrano, California, um den 19. März (Abbildung 12.16).

Bei tropischen Formen und transäquatorialen Zugvögeln sind Jahresrhythmen sinnvoll, weil die Unterschiede der Tageslänge in den Äquator-nahen Gebieten zu gering sind, um über photoperiodische Signale die Zugzeiten festzulegen.

Die Synchronisation mit der Umwelt geschieht über ein Gummibandsystem aus innerer Jahresuhr und Zeitgebern aus der Umwelt wie beispielsweise photoperiodischen Signalen, aber auch zusätzliche Feinregulatoren. Zusammen ergibt das auf der einen Seite eine hohe Flexibilität und Anpassungsfähigkeit, auf der anderen Seite einen hohen Zuverlässigkeitsgrad.

Vogelzug, Zugunruhe, Mauser: Den Trieb zum Wandern auf der Suche nach Nahrung haben viele Tiere. Sie ziehen im Winter aus dem Gebirge in Täler oder in der heißen Jahreszeit aus der Steppe in feuchtere Gebiete. Bei Vögeln sind diese Züge sehr viel ausgeprägter. Oft beginnt der Zug bereits, wenn Nahrung noch reichlich vorhanden ist (Pirol, Mauersegler). Vor dem Zug werden sie unruhig (Zugunruhe). Beim Vogelzug werden von

Langstreckenziehern große Entfernungen zwischen den Winter- und Sommergebieten zurückgelegt. So zieht die Küstenseeschwalbe zwei mal im Jahr etwa 10 000 km. Die Rauchschwalbe zieht im Herbst nach Südafrika und im Frühjahr zurück. Auch kleine Vögel wie der Rubinkehlkolibri ziehen über weite Strecken. Dieser Vogel überquert den Golf von Mexiko. Er wiegt normalerweise nur 2g und legt vor dem Zug nochmals 2g an Gewicht zu. Während des Zuges orientieren sich viele Vögel nach Sonne und/oder Sternen (siehe Kapitel 10).

Erste Hinweise auf die jahresperiodische Kontrolle des Vogelzuges gaben Beobachtungen am Grünlaubsänger (*Phylloscopus trochilus*, [540]). Er hält sich lange in äquatorialen Gebieten auf. Im März beginnt er in die höheren nördlichen Breiten zu ziehen, im späten Juli und August zieht er wieder in die äquatorialen Gebiete. Wie viele kleine Zugvögel zieht auch er nachts, obwohl er normalerweise ein Tag-aktiver Vogel ist. Wird er in Käfigen gehalten, entwickelt er zu dieser Zeit Zugunruhe (Abbildung 12.17).

Für den Zug werden eine Reihe von Vorbereitungen getroffen: Das Federkleid wird gewechselt (Mauser). Fett wird abgelagert. Dadurch steigt das Körpergewicht stark an. Zunächst wurde vermutet, dass diese Vorgänge durch die Tageslänge in Gang gesetzt werden. Die Unterschiede in der Tageslänge sind aber für Vögel, die in der Nähe des Äquators leben, sehr gering. Deshalb war es nicht so verwunderlich, dass diese Änderungen in der Physiologie und im Verhalten auch eintraten, wenn die Tiere für längere Zeit im Labor unter immer gleichen Tageslängen (12:12h Licht-Dunkel-Wechsel) gehalten wurden. Nach 28 Monaten Registrierung ergab sich für die nächtliche Aktivität eine Kurve, wie

12 Jahresrhythmen

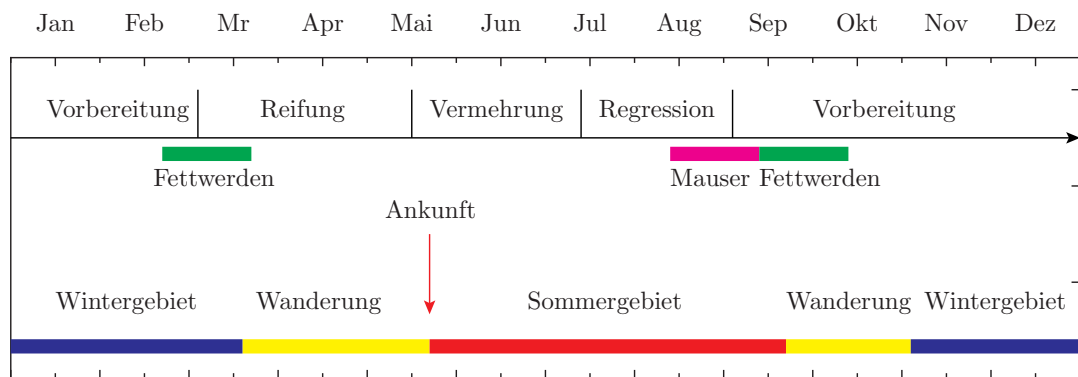


Abbildung 12.16: Typischer jährlicher Brut- und Zug-Zyklus von Vögeln der gemäßigten Breiten. Oberer Teil zeigt die Reihenfolge der Ereignisse, der untere Teil die Aufenthaltszeiten im Sommer- und Winterquartier (x-Achse Monate). Bei Kalendervögeln wird die Ankunftszeit im Sommerterritorium auf einige wenige Tage eines bestimmten Monats beschränkt. Nach [71]

sie in Abbildung 12.18 dargestellt ist. Man erkennt einen circannualen Rhythmus von 10 Monaten ([539]). Auch ohne äußere Zeitgeber läuft also in den Tieren ein endogenes Jahresprogramm ab, das die Vorbereitungen zum Zug und den Zug selbst steuert. Da die 'Freilaufperiode' deutlich von der Länge eines Jahres abweicht (10 statt 12 Monate), muss es sich um einen endogenen Rhythmus handeln.

Ähnliche Untersuchungen wurden auch an Grasmücken durchgeführt. Abbildung 12.19 zeigt die Änderungen der Gonadengröße von Gartengrasmücken (*Sylvia borin*) im Verlauf von 33 Monaten bei konstanter Temperatur von 20°C und in einem konstanten Licht-Dunkel-Wechsel von 12:12 Stunden im Vergleich mit einer unter Naturtag gehaltenen Gruppe ([100]). Mönchsgrasmücken (*Sylvia atricapilla*) wurden sogar über 8 Jahre in einem Licht-Dunkel-Wechsel 10:14 gehalten ([98]). Auch bei ihnen zeigte sich ein endogener Jahresrhythmus der Mauser. Die Periodenlänge betrug 10 Monate, sodaß in

den acht Jahren neun endogene Jahre abliefern.

Circannuale Rhythmen der Gonaden wurden eingehend an Staren (*Sturnus vulgaris*) untersucht ([541]). In Abbildung 12.20 ist das Ergebnis eines Experimentes gezeigt, in dem Tiere für 43 Monate entweder in einem 12:12h Licht-Dunkel-Wechsel (oberer Teil der Abbildung) oder in einem 11:11h Licht-Dunkel-Wechsel (unterer Teil der Abbildung) gehalten wurden. In beiden Fällen schwankten die Hodengrößen und die Zeiten der Mauser endogen jahresperiodisch. Die verschiedenen Tageslängen (24 beziehungsweise 22 Stunden) spielten keine Rolle.

Am Star wurde auch gezeigt, dass die Bedingungen, unter denen im Labor ein endogener Jahresrhythmus nachgewiesen werden kann, begrenzt sind: Weder im 11:13- noch im 13:11 Licht-Dunkel-Wechsel gibt es einen circannualen Rhythmus, wohl aber im 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel (Abbildung 12.21).

Werden die Tiere aus einem 11:13 Licht-

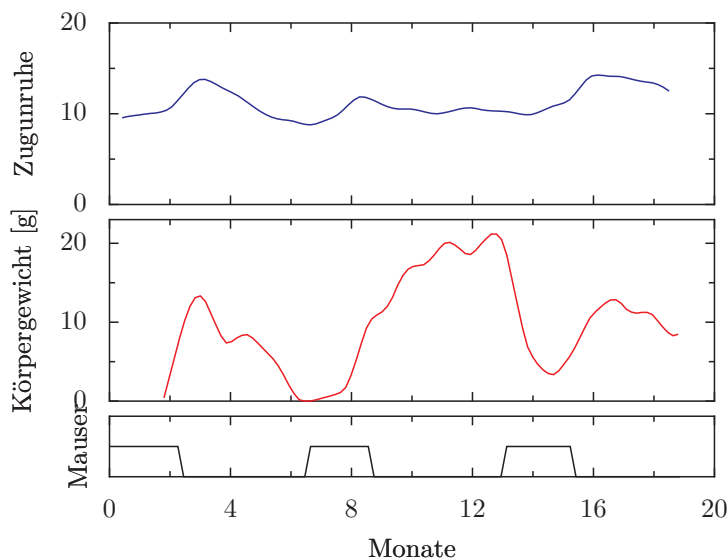


Abbildung 12.18: Circannualer Rhythmus des Körpergewichts, der nächtlichen Aktivität (Zugunruhe, blaue Kurve) und der Mauser (unten) eines Fitislaubsängers (*Phylloscopus trochilus*), der 18 Monate unter konstanter Temperatur und im 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel gehalten wurde. Zahl der nächtlichen zehn Minuten-Intervalle mit Aktivität aufgetragen gegen die Jahreszeit (Monate). Nach [539]

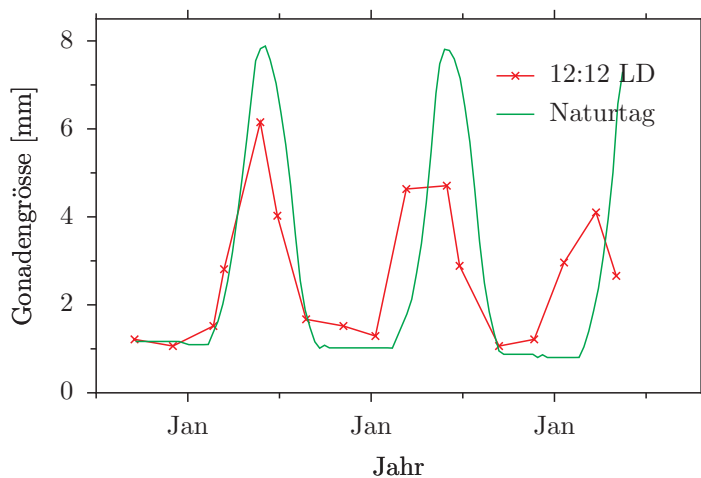


Abbildung 12.19: Jahresperiodische Änderungen des Körpergewichts, der Zugunruhe (dünne Balken) und der Mauser (dicke Balken) von Gartengrasmücken (*Sylvia borin*) im Verlauf von 33 Monaten bei konstanter Temperatur von 20°C . Eine Gruppe (grüne Kurve) wurde im Naturtag gehalten, eine zweite (rote Kurve) im 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel. Jeweils Januar beschriftet. Nach [100]

12 Jahresrhythmen

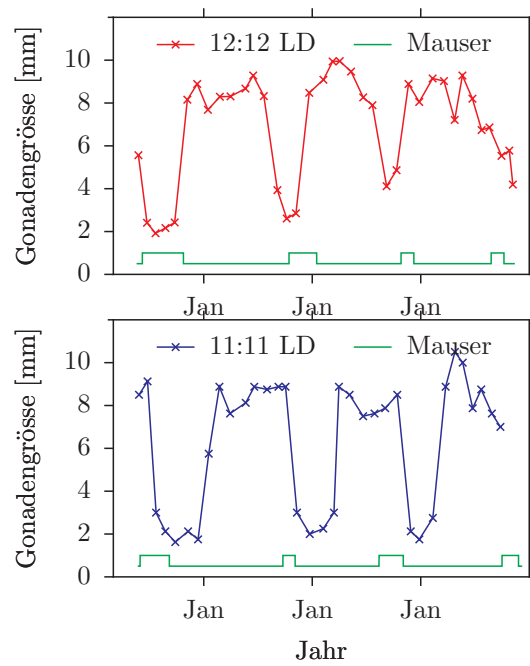


Abbildung 12.20: Circannualer Rhythmus der Gonadengröße (Kurve) und der Mauser (Balken) beim Star (*Sturnus vulgaris*). Das Tier wurde 43 Monate einzeln in einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Zyklus (obere Kurve, rot) oder in einem 11:11 stündigen Licht-Dunkel-Zyklus (untere Kurve, schwarz) gehalten. Nach [541]

12.4 Jahresrhythmen bei Tieren

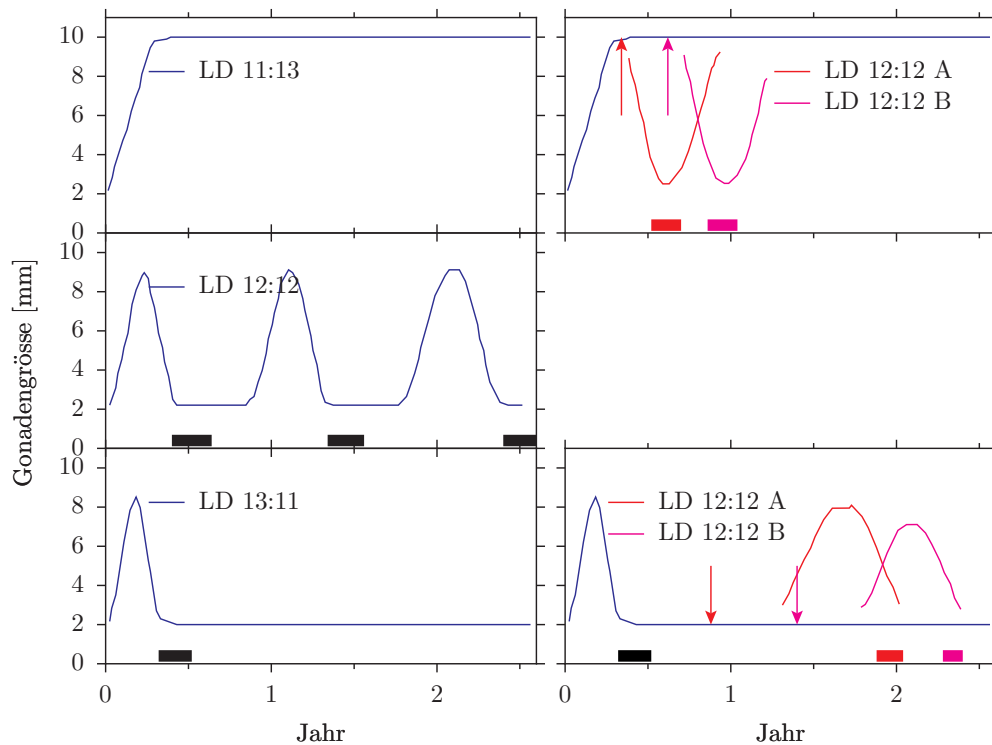


Abbildung 12.21: Schema des Jahresrhythmus eines Stares in verschiedenen Licht-Dunkel-Zyklen im 11:13-, 12:12- und 13:11 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel. Im Kurztag von 13:11 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel gibt es keinen Jahresrhythmus, weil das Refraktärstadium nur durch Langtag aufgehoben werden kann. Im 13:11 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel wird der Jahresrhythmus arretiert, weil dieser Langtag verhindert, dass die Tiere refraktär werden. Im 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel dagegen ist beides möglich: Induktion und Beendigung des Refraktärstadiums.

Werden die Tiere aus einem 11:13 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel zu zwei verschiedenen Zeiten (roter und magenta-Pfeil) in einen 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel gebracht (rote bzw. magenta Kurve, oben rechts) oder aus einem 13:11 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel (wiederum zu zwei Zeiten (rote bzw. magenta Kurve, unten rechts) in einen 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel überführt, entwickeln sich die Gonaden und die Mauser (roter bzw. magenta Balken) beginnt in einem bestimmten Abstand zum Übergang in den 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel. Jeweils Januar markiert. Nach [543]

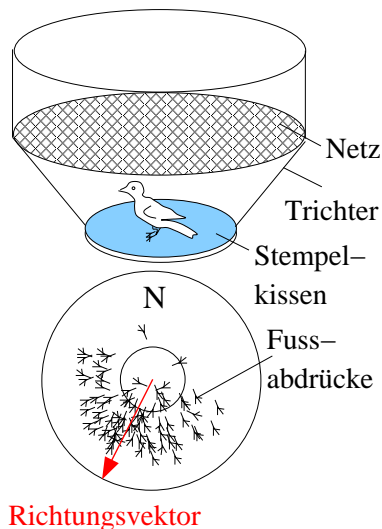


Abbildung 12.17: Ein Emlen-Käfig wird verwendet, um die Zugrichtung zu messen. Ein Stempelkissen unter dem Trichter färbt die Füße des Vogels. Bei Zugunruhe versucht er zu starten und schwärzt dabei das Papier im Trichter. Die Schwärzung des Filterpapiers kann ausgewertet werden und gibt die Vorzugsrichtung des Vogels wieder (unteres Bild). Das Netz über dem Trichter verhindert, dass der Vogel entkommt. Die Blende um den Trichter gibt nur den Himmel frei. Nach [371]

Dunkel-Wechsel in 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel oder aus einem 13:11 Licht-Dunkel-Wechsel in 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel überführt, beginnt die Gonadenentwicklung und die Mauser in einem bestimmten Abstand zum Übergang in 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel. Das zeigt, dass die circannuale Uhr wirklich stand und nicht nur ihr Zeiger vom Uhrwerk entkoppelt war oder ein Maskiereffekt den Jahresrhythmus überlagerte. Ursache für die Arretierung des Jahresrhythmus im 11:13 Licht-Dunkel-Wechsel ist der Kurztag: Nur durch Langtag kann das Refraktärstadium wieder aufgehoben werden, das durch den Kurztag induziert wurde. Ursache für die Arretierung des Jahresrhythmus im 13:11 Licht-Dunkel-Wechsel ist der Langtag-Charakter: Die Tiere können nicht in das Refraktärstadium eintreten, weil das nur im Kurztag geht. Im 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel ist jedoch beides möglich: Das Refraktärstadium kann induziert *und* beendet werden.

12.4.4 Beispiele für Winterschlaf

Tiere in den gemäßigten und höheren Breiten der Erde sind im Winter Kälte und Nahrungsmangel ausgesetzt. Sie müssen deshalb besondere Strategien benutzen, um ihn zu überdauern. Der Winterschlaf ist eine solche Strategie bestimmter Säuger. Im Winterschlaf wird von diesen Tieren viel Energie eingespart. Diese Einsparung war vielleicht eine ursprüngliche Eigenschaft und wurde auch unter milden klimatischen Bedingungen mit genügend Nahrung benutzt. Unter härteren klimatischen Bedingungen und unter Nahrungsmangel haben sich dann einige Säuger und Marsupialier im Verlauf der Evolution darauf spezialisiert, auf diese Weise zu überleben. Winterschlaf unter mil-

12.4 Jahresrhythmen bei Tieren

den klimatischen Bedingungen entspricht der Thermoregulation von Reptilien und wird auch bei einigen Vögeln (Mausvögel (*Coliiformes*, [978]), Marsupialiern (*Echidna*, [529] und [1084]) und Eutherischen Arten ([924]) gefunden.

Für Details verweise ich auf einen kürzlichen Bericht eines internationalen Symposiums ([595]) und einen Übersichtsartikel ([819]). Der Begriff 'Torpor' wird benutzt, um das Auftreten von Hypo-Stoffwechsel, Hypothermie und Einschränkungen im Verhalten zu beschreiben. Mit Winterschlaf und Sommerschlaf (im englischen aestivation) werden jahreszeitliche Aspekte beschrieben, während der tägliche Torpor (siehe Seite 235) circadianer Natur ist (siehe Abbildung 12.25).

Zu den Säugern mit Winterschlaf gehören *Chiroptera* (Fledermäuse), *Rodentia* (Hamster, Murmeltiere, Bilche und andere *Myoxidae*) und *Insektivoren* (zum Beispiel der Igel). An einigen Beispielen wird der Winterschlaf im folgenden vorgestellt. Wie er induziert wird, wie er abläuft, und wie er beendet wird, sind einige Fragen. Was sind die Kennzeichen, die inneren und äußeren Faktoren, die physiologischen Grundlagen dieses Zustandes? Welche Regulationszentren sind beteiligt? Es werden einige Theorien und Modelle zum Winterschlaf vorgestellt.

Das Goldmantel-Erdhörnchen *Spermophilus lateralis* lebt im westlichen Nordamerika von British Columbien bis Californien in 1500-3600m Höhe. Die Tiere halten unter natürlichen Bedingungen einen obligatorischen Winterschlaf (Abbildung 12.22). Sie verbringen in diesem Zustand viele Monate unterirdisch im Dauerdunkel und bei mehr oder weniger konstanter Temperatur. Eine endogene Jahresrhythmik sorgt dafür, dass die richtige Jahres-

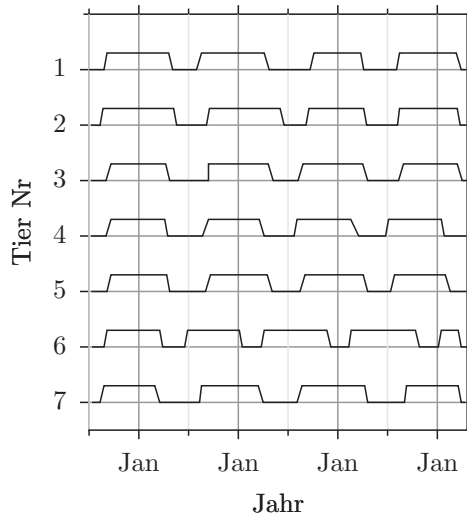


Abbildung 12.22: Erdhörnchen (*Spermophilus lateralis*, sieben gezeigt) wurden für drei Jahre bei 3°C im 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel gehalten. Die Balken geben die Zeit an, zu der die einzelnen Tiere sich in Winterschlaf befanden. Die mittlere Periodenlänge beträgt 11 statt 12 Monate, ein sicheres Zeichen für einen endogenen Jahresrhythmus. Nach [1147]

zeit nicht verpasst wird und der Winterschlaf rechtzeitig aufhört. Aber auch unter konstanten Bedingungen in einer Klimakammer zeigen sie weiterhin über mehrere Jahre hinweg Winterschlaf. Allerdings weicht die Periodenlänge von der Länge eines Jahres ab.² Es handelt sich also um eine endogene Jahresrhythmik (Abbildung 12.22).

Aber auch, wenn Zeitgeber wahrgenommen werden (Photoperiodismus, Aussentemperatur, Futter, Licht) und ein endogener Jahresrhythmus eigent-

²Sie kann beispielsweise nur 300 statt 365 Tage betragen. Von 61 Tieren hatten nur 13 einen Jahresrhythmus des Winterschlafes mit Periodenlängen, die länger als 365 d, waren. Die längste Periode war 445 Tage, die kürzeste 229 Tage.

lich nicht nötig ist, könnte eine innere Jahresuhr als Puffersystem zwischen Umwelt und Physiologie des Organismus dienen. Sie schützt gegen zum Beispiel Wetter-bedingte Umwelt-Störungen und baut eine gewisse Trägheit ein.

Aber nicht in allen Fällen wird der Winterschlaf durch einen endogenen Jahresrhythmus gesteuert. Man unterscheidet deshalb zwischen permissivem und obligatem Winterschlaf.

Warum Winterschlaf?

Ursprünglich waren Säuger kleine Insektivoren mit nächtlicher Lebensweise. Ihre Körpertemperatur betrug um die 30°C, der Stoffwechsel entsprach etwa dem der Reptilien (1/4 rezenter Säuger). Höhere Körpertemperaturen waren nicht ertragbar. Wegen der geringen Körpergröße wäre der Wasserverlust zu riskant. Mit zunehmender Körpergröße konnte aber die Körpertemperatur auf einem höheren Durchschnittswert gehalten werden. Dadurch leben die Säuger sozusagen intern in den Tropen. Dann wurde die Homöothermie 'erfunden'. Sie erlaubte den Säugern, auch am Tag bei hoher Umgebungstemperatur aktiv zu sein und sich so an alle klimatischen Bedingungen der Erde anzupassen. Der Körper kann ja nur durch Transpiration gekühlt werden, wenn seine Temperatur höher ist als die der Umgebung.

Die Homöothermie hat einen hohen Selektionswert: Schnellere Reaktionsfähigkeit, auch in der Nacht (in der bei poikilothermen Tieren die Körpertemperatur auf die der Umgebung absinkt), Lebensmöglichkeit auch in Gebieten mit extremen Bedingungen. Selbst in heißen Gebieten kann der Körper jetzt gekühlt werden, sodaß er nicht auf lethale Temperatu-

ren aufgeheizt wird (bei 45°C gerinnen die Proteine).

Im Winter erhöhen größere Säugetiere ihre thermische Isolation (Fett, Winterfell) und können dadurch der Kälte besser widerstehen. Oft suchen sie Schutz in der Erde und legen sich einen Futtermvorrat zu. Bei kleinen Säugern wie den Nagern können allerdings die Kosten zu hoch sein. Sie haben ein ungünstiges Verhältnis von Körpervolumen zu Körperoberfläche. Dadurch ist bei Kälte ein hoher Stoffwechsel nötig (bei der Maus 20 mal höher als beim Schaf). Kleine Säuger³ passen sich an den Winter an, indem sie den Stoffwechsel erhöhen. Andere geben im Winter den homöothermen Zustand (etwa 37°C) auf und gehen in Winterschlaf über. Die Körpertemperatur fällt auf oder in die Nähe der Aussentemperatur. 0°C ist dabei die untere Grenze. Wird diese Grenze erreicht, findet für eine Weile wieder die homöotherme Kontrolle statt. Säuger mit Winterschlaf könnten als heterotherme Tiere bezeichnet werden, da sie in diesem Zustand zwischen poikilothermen und homöothermen Tieren stehen: Sie können mit ihrer Körpertemperatur ein Sommer- und Winterprogramm fahren.

Äußere Faktoren:

Der Winterschlaf kann zu jeder Jahreszeit beginnen, aber im Frühjahr ist die Tendenz dazu viel geringer. In der Regel wird er durch Kurztag und niedrige Außentemperatur induziert. Bevor der Winterschlaf beginnt, gibt es mehr und mehr Phasen von Kältelethargie. Ein endogener Jahresrhythmus scheint das zu kon-

³sie können nicht leichter als 2.5 g sein, da sonst nicht genügend Futter beschaffbar wäre für den extrem hohen Stoffwechsel

trollieren. Fettreserven werden angelegt.⁴ Wichtigster äußerer Faktor für die Induktion des Winterschlafes ist die Photoperiode. Die photoperiodischen Signale des Kurztages werden über die Retina aufgenommen und über den retinohypothalamischen Trakt an den suprachiasmatischen Kern weitergeleitet. Von dort gelangt das Signal über das Cervikalganglion in das Pinealorgan, wo mehr Melatonin ausgeschüttet wird (Untersuchungen am sibirischen Hamster *Phodopus*, Abbildung 12.23). Im Winterschlaf fehlt die Melatoninschwankung, die sonst 1:20 zwischen Tag und Nacht beträgt. Nach Beginn des Winterschlafes nimmt die Melatoninkonzentration schnell zu. Das führt zur Kälteresistenz. Die Gonaden sind rückentwickelt. Melatonin ist somit ein Signal für Kurztag. Die thermotropen Reaktionen sind auf den Spätsommer und Herbst beschränkt.

Auch andere äußere Faktoren beeinflussen den Winterschlaf: Er ist bei Tieren im Norden stärker ausgeprägt. Bei diesen nördlichen Populationen ist es wichtig, rechtzeitig (aber nicht zu zeitig) den Winterschlaf zu beenden, um früh genug mit der Fortpflanzung zu beginnen, aber spät genug, um ungünstige Bedingungen zu meiden. Ein flexibler Zeitpunkt wäre hier nicht günstig, er muss präzise sein. In Trockengebieten dagegen sind Umweltbedingungen weniger voraussagbar, hier ist Flexibilität wichtiger. Ausgeprägte Winterschläfer haben längere Winterschlafperioden, die seltener unterbrochen sind.

⁴Im Kurztag wird beim Hamster die Menge an braunem Fett erhöht und die Mitosehäufigkeit in diesem Gewebe erhöht sich. Braunes Fett erhöht die Wärmeproduktion, sodaß kein Muskelzittern nötig ist. Die Mitochondrien haben ein entkoppelndes Protein, das die Leitfähigkeit der Mitochondrienmembran erhöht und damit die Atmung entkoppelt. Damit wird die Energie als Wärme frei statt als ATP.

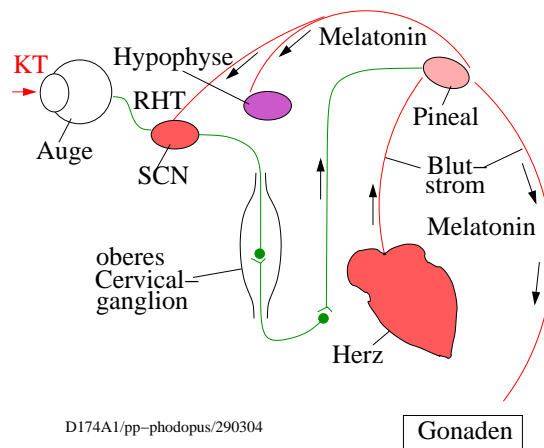


Abbildung 12.23: Photoperiodische Induktion des Winterschlafes bei *Phodopus*: Die Retina nimmt das photoperiodisch wirkende Licht des Kurztages (KT, rot) auf und leitet es über den hypothalamischen Trakt RHT an den suprachiasmatischen Kern SCN (Details: Abbildung 3.16). Von dort laufen Signale über das obere Cervikalganglion (grün) weiter zum Pinealorgan (Pineal, rosa). Dort wird mehr Melatonin als im Langtag ausgeschüttet (in den Blutstrom). Nach Beginn des Winterschlafes steigt die Melatoninkonzentration stark an und die normalerweise beobachteten Schwankungen zwischen Tag und Nacht (1:20) verschwinden. Die Tiere werden Kälteresistent. Die Gonaden sind zurückgebildet. Melatonin ist somit ein Signal für Kurztag. Diese thermotropen Reaktionen finden nur im Spätsommer und Herbst statt

Auch die Aussentemperatur ist wichtig. Gartenschläfer (*Eliomys quercinus*), die im 12:12 h Licht-Dunkel-Wechsel bei 12⁰ gehalten werden, gehen in den Winterschlaf. Bei 22⁰ dagegen fällt der Winterschlaf aus.

Nach Beginn des Winterschlafes bleibt der Winterschläfer nicht dauernd in diesem Zustand. Vielmehr bringt ein innerer Oszillator die Tiere ungefähr alle 14 Tage für weniger als 24 Stunden wieder in den euthermischen Bereich des Lebens ([456], [59], siehe Abbildung 12.24). Die Dauer des Torpors zwischen diesen Aufwachperioden hängt von der Umgebungstemperatur ab und ist bei höherer Temperatur kürzer. Der Zeitpunkt des Aufwachens wird offenbar durch die Umgebungstemperatur und die Stoffwechselrate während der vorausgegangenen Winterschlafperiode bestimmt. Die energetischen Kosten dieses Aufwachens sind hoch. Warum Winterschläfer aufwachen, wurde auf verschiedene Weise erklärt. Nach einer neueren Hypothese ([301]) leiden die Winterschläfer im Winterschlaf immer mehr unter slow-wave-sleep-Mangel und müssen diesen durch einen euthermischen nicht-REM-Schlaf abstellen. Nach dem Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation (siehe Abbildung 2.8) würde der Prozess S während des Winterschlafes asymptotisch ansteigen, bis er einen Schwellenwert erreicht, an dem das Tier aufwacht. Nach [570] soll hingegen Winterschlaf und Schlaf sich ähneln.

Winterschlaf, Torpor und circadiane Uhr:

Vor kurzem wurde berichtet, dass Torpor nicht nur dazu dient, Bedingungen mit niedrigen Umwelttemperaturen und Nahrungsmangel zu überdauern. Vielmehr wird er auch bei Vögeln, Marsupialiern

und Säugern unter sonst günstigen Bedingungen gefunden. Offenbar dient er dazu, Energie einzusparen ([595]). Diese Art Torpor kann mehrere Monate anhalten, aber auch einmal täglich stattfinden.

Bei *Cheirogaleus medius*, einem Lemur von Madagaskar, wurde Winterschlaf (englisch *Hibernation*, hier *Aestivation*, Sommerschlaf, da während der Trockenzeit) mit täglichem Torpor beobachtet. Das Tier hält sich dazu in Baumhöhlen auf. Der Verlauf der Körpertemperatur und des Sauerstoffverbrauchs wurde telemetrisch in einer Feldstudie von [292] registriert. Wie in Abbildung 12.25 gezeigt, sinkt die Körpertemperatur während der zweiten Hälfte der Nacht und bleibt für etwa 10 Stunden bis zum frühen Morgen niedrig. Auch im Sauerstoffverbrauch als Ausdruck des Stoffwechsels zeigt sich dieses Muster. Die Außentemperatur und -weniger ausgeprägt- die Temperatur in der Baumhöhle sinken im Vergleich zur Körpertemperatur einige Stunden früher ab. Trotz der relativ hohen Körpertemperatur während der frühen Nacht wacht das Tier während der Sommerschlaf-Periode nie völlig auf. Das steht im Gegensatz zu Winterschläfern, bei denen die Körpertemperatur während der meisten Zeit des Winterschlafes niedrig bleibt: Diese müssen periodisch aufwachen (siehe Abbildung 12.24). Wahrscheinlich ist die Energieeinsparung größer als bei Tieren, die täglichen Torpor ohne Winterschlaf besitzen.

Es ist nicht bekannt, ob der Torpor dieser Lemuren auch unter konstanten Temperaturen auftritt und ob ihm ein Jahresrhythmus zugrunde liegt.

Ergebnisse von Laborstudien zum Winterschlaf unterscheiden sich oft von solchen im Freiland. Telemetrisch übertragene Daten von Temperatursensoren zeigen, dass Torpor im

12.4 Jahresrhythmen bei Tieren

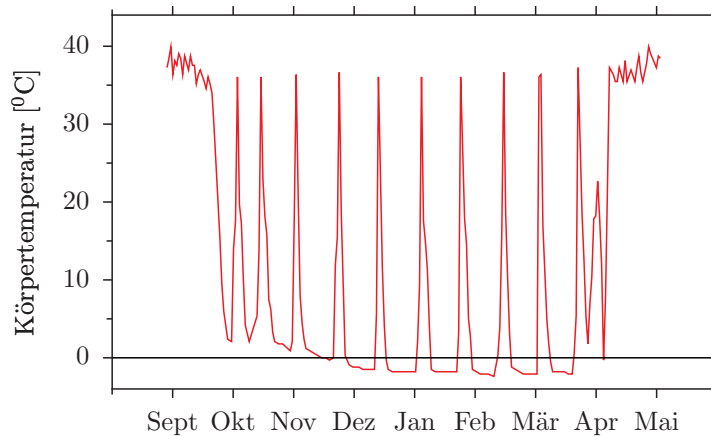


Abbildung 12.24: Telemetrische gemessene Körpertemperatur eines arktischen Erdhörnchens (*Spermophilus parryi*) während der Überwinterungszeit an einem nördlichen Hang eines Berges in Alaska. Nach [140]

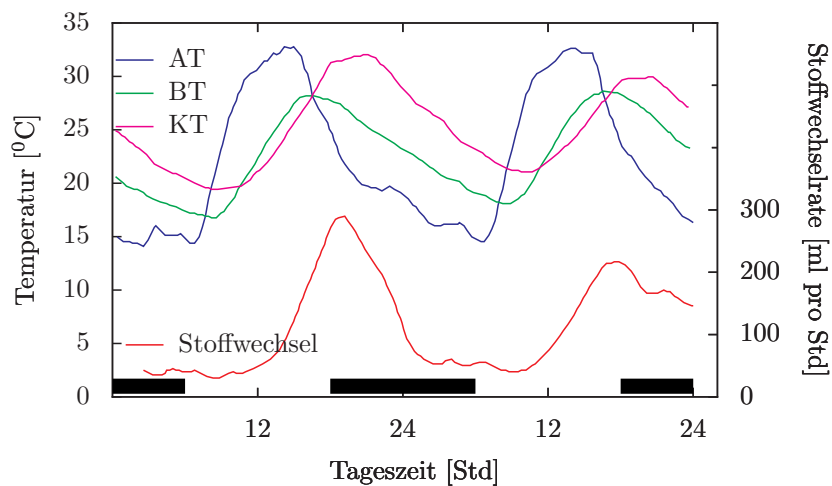


Abbildung 12.25: Täglicher Torpor bei *Cheirogaleus medius*, einem Lemur von Madagaskar. Körpertemperatur (magenta) und Sauerstoffverbrauch (rot, rechte y-Achse) wurden telemetrisch in einem Feldversuch gemessen. Zusätzlich wurde die Außentemperatur (blau) und die Temperatur in der Baumhöhle (grün) gemessen und zusammen mit dem täglichen Licht-Dunkel-Zyklus (schwarze Balken) dargestellt. Nach [292]

Freiland häufiger, tiefer und länger ist ([482]). Circadiane Rhythmen der Körpertemperatur werden bei Winterschläfern im Labor beobachtet, aber nicht bei Tieren in der Natur, die im Dauerdunkel und unter sehr ruhigen Bedingungen überwintern. Entweder ist die Körpertemperatur bei ihnen nicht an den circadianen Schrittmacher gekoppelt, oder ihre circadiane Uhr funktioniert nicht unter Freilandbedingungen ([436]).

Das zeitliche Muster der Aufwachschübe vom Winterschlaf wurde unter längerer niedriger Temperatur von 6°C bei homozygoten (-/-) und heterozygoten (+/-) *tau* Mutanten des Syrischen Hamsters gemessen und mit dem +/+ Genotyp verglichen. Obwohl die Periodenlänge des circadianen Aktivitätsrhythmus sich bei den Tieren außerhalb des Winterschlafes unterscheidet (20, 22 beziehungsweise 24 Stunden), war die Dauer zwischen einzelnen Aufwachzeiten während des Winterschlafes statistisch gleich (88.8, 94.2 und 86.9 Stunden). Demnach scheint die circadiane Uhr nicht das periodische Aufwachen im Winterschlaf zu kontrollieren. Sonst müssten sich die Zeiträume zwischen den Aufwachzeiten unterscheiden ([1105]). Allerdings könnte auch ein separater circadianer Oszillator das periodische Aufwachen kontrollieren, der durch die Mutation nicht beeinflusst wurde.

Physiologie des Winterschlafs:

Homöotherme Tiere halten ihre Körpertemperatur sehr konstant; bei Säugern sind das meistens Temperaturen um 37°C. Temperatur-Rezeptoren im Hypothalamus sorgen dafür, dass die Temperatur nachgeregelt wird, sobald sie um mehr als 0.5°C vom Sollwert abweicht. Das Körpertemperatur-regulierende Zentrum befindet sich im präoptischen hypothalamischen Gebiet (POAH). Ferner gibt es

periphere Zentren. Auch im Winterschlaf und in Kältestarre finden diese Regulationen statt, aber mit einem niedrigeren Sollwert.

Im Winterschlaf sinkt die Körpertemperatur ab (4 – 20°C), es wird nur wenig Wasser abgegeben und der Stoffwechsel beträgt nur noch 10 - 15 % des Normalwertes. Bei einer Körpertemperatur von 4°C sinkt der O₂ Verbrauch auf 1/15 bis 1/30 des normalen Wertes. Die Atemfrequenz und der Herzschlag sinken.

Winterschlaf ist jedoch nicht einfach ein Zustand, in dem Aktivität und Stoffwechsel reduziert sind. Verschiedene Zell- und Gewebebestandteile zeigen Änderungen zwischen einem aktiven und einem inaktiven Muster ([1601]).

Der Organismus ist auf 'Sparflamme' umgeschaltet. Im Gegensatz zur Hypothermie, bei der die abgesenkte Körpertemperatur nur durch externes Aufwärmen wieder auf den normalen Wert gebracht werden kann, ist die Körpertemperatur im Winterschlaf weiterhin unter genauer physiologischer Kontrolle, allerdings auf einem niedrigeren Sollwert. Der Winterschlaf ist nicht kontinuierlich. Auch während des Winterschlafes melden Wärme- und Kälte-Sensoren in der Haut ständig die Außentemperatur an den Hypothalamus.

Änderungen im Zentralnervensystem, im endokrinen System, in Physiologie und Stoffwechsel begleiten den Winterschlaf. Das Gedächtnis ist allerdings im Winterschlaf nicht stark beeinflusst: Die Tiere erinnern sich zum Beispiel an die Lage alter Höhlen.

Der Intermediärstoffwechsel ändert sich im Winterschlaf. Fett dient als Reserve und Energiequelle. Braunes Fett ist Wärmequelle. Im späteren Teil des Aufwachens wird Glykogen verwendet. Das weiße adipose Gewebe ist ein wichtiges sekretorisches und endokrines Organ. Es gibt unter anderem Leptin. Dieses ist ein kritisches Signal für die Kontrolle des Ener-

gieleichgewichtes und anderer Prozesse. Es könnte auch bei der Anpassung an Kälte und beim Winterschlaf eine Rolle spielen ([1485]).

Der Säure-Base-Zustand ist im Winterschlaf geändert. Durch die Kohlensäure der Atmung wird der pH erniedrigt. Dadurch werden die Aktivitäten der Enzyme verändert.⁵ Winterschlafende Tiere zeigen Bradykardie wie Säuger während des Tauchens.

Die DNA Synthese ist im Winterschlaf extrem niedrig, aber nicht völlig gehemmt. Rote Blutkörperchen reifen auch bei 8°C. Der Zellteilungszyklus ist unterbunden, und zwar in G2 und M (auch in G1?). Besonders gegen Ende des Winterschlafs, wenn die Tiere häufig erwachen, können sich die Zellen wieder teilen und werden ersetzt. Die Augen zeigen im Winterschlaf stärker degradierende Prozesse der Sehzellen. Nach dem Winterschlaf werden sie wieder restauriert ([1220]).

Die elektrische Gehirntätigkeit beträgt im Winterschlaf nur noch 26% der normalen. Im Unterschied zum natürlichen Schlaf ist das EEG flach und viel langsamer. Das Schlafmuster ist völlig geändert. Im tiefen Winterschlaf gibt es keine elektrische Gehirntätigkeit mehr und der Cerebralcortex ist im Winterschlaf beim Goldhamster inaktiv, nicht aber beim Murmeltier. Häufiges Aufwachen erfolgt durch das vegetative Nervensystem. Das parasympathische Nervensystem ist im Winterschlaf inaktiv. Es wird erst nach dem Aufwachen aktiv. Der Goldhamster wacht leicht auf, der türkische Hamster nicht.

Das SCN spielt bei der Induktion und der Beendigung des Winterschlafes eine prominente Rolle. Die Neuropeptide und Neurotransmitter, die Lichtsignale zum SCN übertragen (Glutamat, Hypophysen-Adenylatzyklase aktivierendes Peptid, Neuropeptid Y) sind während des Winterschlafes fast inaktiv. Signale von anderen Teilen des Gehirns zum SCN (Serotonin, Substanz P, Somatostatin,

Enkephalin) funktionieren noch während des Winterschlafes ([1098]).

Die Immunreaktion ist im Winterschlaf erniedrigt. Kranke Tiere halten keinen Winterschlaf. Wenn die Körpertemperatur sinkt, sterben sie.

Bei Störung oder auch spontan wachen Tiere auch ohne Kältereiz auf. Die Gründe dafür sind nicht bekannt. Es wird diskutiert, dass zu viele Ablagerungsprodukte sich angereichert haben, dass der Blutzuckerspiegel zu gering ist, dass ein endogener Rhythmus für das Aufwachen verantwortlich ist.

Die Gonaden können sich im Winterschlaf nicht entwickeln.

Männliche Erdhörnchen erwachen spontan aus dem Winterschlaf, Weibchen und Junge erst, wenn wieder Futter verfügbar ist.

Pinealektomie verhindert den Winterschlaf. Wird das SCN zerstört, dissoziieren der Jahresrhythmus der Reproduktion und der des Körpergewichts. Das spricht für mehrere circannuale Rhythmen. Welcher dieser circannalen Rhythmen für den Winterschlaf zuständig ist, ist unbekannt. Wie die Entfernung der SCN auf den Winterschlaf wirkt, wurde von [1272] bei niedriger Temperatur (6.5°C) im 5. bis 7. Jahr untersucht.

Vor kurzem wurden Genexpression und Proteinanpassungen zwischen Arten mit und ohne Winterschlaf und bei Tieren während und außerhalb des Winterschlafes verglichen ([1425], [958]).

Theorien des Winterschlafes:

Season-bedingter Winterschlaf ist ein Phänomen, das immer noch nicht gut verstanden ist. Es ist wenig bekannt, wie er induziert, erhalten und beendet wird. Verschiedene Theorien zum Winterschlaf wurden vorgeschlagen: (siehe [595], [483], [199], [612], [938], [1527]), unter ihnen:

1. Nach [1493] ist der Winterschlaf und das Erwachen aus dem Winterschlaf unabhängig von der Thermogenese-Regulation. Vielmehr regelt die

⁵Zum Beispiel sinkt die Aktivität der Phosphofruktokinase um 80%, wenn der pH um 0.1 Einheiten fällt.

parasympathisch-sympatische Aktivität den Winterschlaf. Es gibt eine autonome Winterschlaf-Erhaltungsreaktion. Das parasympathische System kontrolliert den Eintritt in den Winterschlaf und den späteren Teil des Aufwachens. Experimente mit Infusionen von Drogen ins Blut oder in spezifische Gehirngebiete sprechen für diese Hypothese.

Jedoch ist der parasympathische Einfluss nur Feinkontrolle, nicht grundlegender Prozess des Winterschlafs. Wenn Winterschlaf eingetreten ist, hat der Parasympathikus keinen Einfluss mehr. Temperatureffekte sind erst nach geändertem Stoffwechsel zu erwarten.

2. Nach [611] ist der Winterschlaf ein verlängerter Tiefschlaf (slow wave sleep). Dieser Teil des Schlafes zeichnet sich durch eine hohe Stoffwechsellersparnis aus.

Nach neueren Untersuchungen sind die Tiere allerdings während des Winterschlafs nicht in einem eigentlichen Schlaf. Vielmehr unterbrechen sie den Winterschlaf, weil sie ein hohes Schlafdefizit haben ([1484], [301]).

3. Nach [297] gibt es Winterschlaf-Trigger-Substanzen: Wird Blut von winterschlafenden Tieren bei normaler Temperatur mehrfach in Erdhörnchen injiziert, wird Winterschlaf induziert. Auch mit einem Dialysat durch Membranen, die Moleküle über 5000 Da nicht durchlassen, ergab sich Winterschlaf. Diese Substanz ist nicht Art-spezifisch. Selbst bei Tieren, die keinen Winterschlaf halten, wie Rhesus-Affen und Makakken, senkt sie die Herzfrequenz. Der Rückstand indu-

zierte keinen Winterschlaf. Es wurde versucht, diese Trigger-Substanz zu finden. Das braune Fett als 'Hibernating gland' kommt dafür nicht in Frage. Auch Pankreas, Insulin, Nebenniere, Corticotrope Hormone, Gehirnextrakte, Elektrolyte sind keine Winterschlaf-Trigger. Es ist unbekannt, ob es sich bei der Trigger-Substanz um ein Hormon handelt. Gibt es Antitrigger-Substanzen?

4. Kondo und Mitarbeiter ([804], [803], [1361]) untersuchten Blutproteine, die für den Winterschlaf von Säugern spezifisch waren. Am Eichhörnchen *Tamias asiaticus* wurden 4 HP-Proteine im Blutplasma und ihre Transkripte gefunden, die während des Winterschlafes eine geringe Konzentration zeigten. Das wurde auch im Freilauf bei 4°C im Dauerdunkel über 5 Jahre beobachtet, wobei die Periodenlänge 8-12 Monate betrug. Es handelt sich also um eine endogene Jahresrhythmik. Sie wurde auch an der mRNA gefunden. Dieser Rhythmus wurde auch bei Tieren gefunden, die sich im 12:12 h Licht-Dunkel-Wechsel bei 23°C befanden. Unter diesen Bedingungen findet normalerweise kein Winterschlaf statt. Die Proteine HP 20, 25 und 27 wurden auch bei anderen winterschlafenden Nagern, aber nicht bei Ratten gefunden. Thyroxine könnten an der Regulation der HP im Winterschlaf beteiligt sein.
5. Nach Beckman und Mitarbeitern ([74], [75]) stellen die Retikularformation des Mittelhirns (MRF) und des präoptischen vorderen Hypothalamus (POAH) einen Mechanismus dar, von dem neuronale Eingänge in

Hypothalamus und Hippocampus-Neurone gebahnt werden.

12.4.5 Eigenschaften der Jahresrhythmen

Wann liegt ein echter endogener Jahresrhythmus vor? Es könnten ja auch versteckte Zeitgeber den Rhythmus exogen steuern. Eine Reihe von **Kriterien** muss erfüllt sein, bevor man von einem circannualen Rhythmus sprechen kann:

1. Die Periodik muss über mehrere Zyklen verfolgbar sein
2. Die Periodenlänge sollte etwas von exakt 12 Monaten abweichen, also etwas kürzer oder länger sein.
3. Dieser endogene Jahresrhythmus muss durch jahreszeitliche Zeitgeber auf genau 12 Monate synchronisierbar sein.
4. Ein echter endogener Jahresrhythmus sollte robust und weitgehend Temperatur-kompensiert sein.

Jahresrhythmen haben folgende **Eigenschaften**:

1. Sie treten auch unter konstanten Bedingungen auf (das muss nicht Dauerlicht oder Dauerdunkel sein, sondern kann auch beispielsweise ein Licht-Dunkel-Wechsel von 12:12 Stunden sein, der dauernd gegeben wird).
2. Ihre Periodenlänge ist mehr oder weniger unabhängig von der Länge der Lichtperiode.
3. Ihre Periodenlänge weicht in aller Regel von 12 Monaten ab, meistens ist

sie kürzer als ein Jahr⁶.

4. Ihre Periodenlänge ist unabhängig von der Temperatur (die dauernd konstant gehalten wird, aber zum Beispiel in einem Versuch 15⁰, in einem anderen Versuch 25⁰C betragen kann).
5. Sie sind vererbbar.
6. Der Ziehbereich ist begrenzt.

Dazu einige Anmerkungen:

Voraussetzung dafür, circannuale Rhythmen zu finden, sind konstante Umweltbedingungen, wie sie selten in der Natur (Tropen) zu finden, aber gut in Klimakammern herzustellen sind. Temperatur und Lichtbedingungen (vor allem Photoperiode) müssen konstant sein.

Der Mitnahmebereich des circannualen Systems ist zwar begrenzt, wie es für alle endogenen Oszillatoren zu erwarten ist, aber im Vergleich zu circadianen Rhythmen erstaunlich groß. Beim Geweihwachstum von *Cervus nippon* zum Beispiel können noch 4 Monate, aber auch 24 Monate mit sinusförmig variierte Länge der Lichtperiode den Jahresrhythmus 'mitnehmen' (Abbildung 12.26).

Es gibt gut und weniger gut ausgeprägte Jahresrhythmen, zum Teil in der gleichen Tierart und Population. Ist der endogene Jahresrhythmus weniger gut ausgeprägt, können die Tiere besser auf Umweltfaktoren reagieren. Langanhaltende (lebenslange) circannuale Rhythmen besitzen das Goldmantel-Erdhörnchen *Spermophilus lateralis* (Winterschlaf), das Eichhörnchen *Tamias striatus* (Körpergewicht), Garten- und Mönchsgrasmücke (Mauser).

⁶Wenn die Periodenlänge genau 12 Monate beträgt, ist möglicherweise ein nicht erkannter Zeitgeber im Spiel.

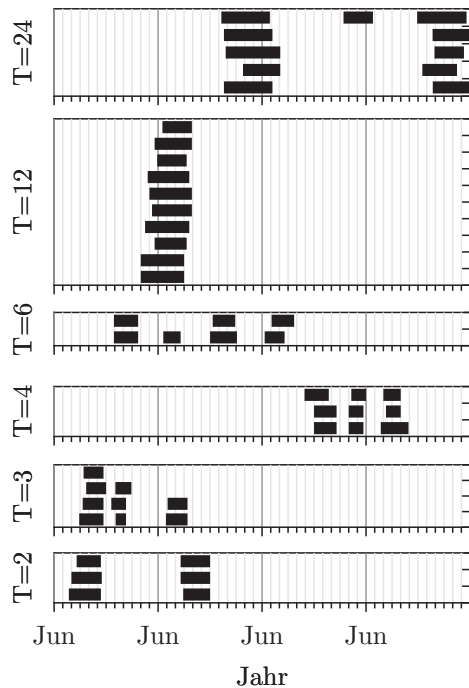


Abbildung 12.26: Mitnahmebereich des Jahresrhythmus des Geweihwachstums (Balken) vom japanischen Sikka-Hirsch *Cervus nippon* in künstlichen 'Jahren' mit sinusförmig variiertem Länge der Lichtperiode (von $T=24$ bis $T=2$ Monate). Nach [515]

In anderen Fällen ist der Jahresrhythmus gedämpft. Das gilt für den Jahresrhythmus des Körpergewichtes bei einem amerikanischen Ziesel (*Spiza americana*) und der Mauser und Zugunruhe bei *Phylloscopus collybita* und *Sylvia communis*.

12.4.6 Zeitgeber der Jahresrhythmen, Synchronisation

Wichtigster Zeitgeber der circannualen Rhythmen ist in der Regel die Photoperiode. Das Geweih von *Cervus nippon* wächst im April bis Juni, wenn die Länge der Lichtperiode zunimmt ([516]). Auch bei *Sylvia borin* wurde nachgewiesen, dass die Dauer der Lichtperiode Zeitgeber des Jahresrhythmus ist. In Abbildung 12.27 wird der natürliche Jahresrhythmus der Östrus-Aktivität bei 'Southdown'-Schafen dargestellt. Er ist im Winter (der Südhalbkugel, daher Mai/Juni) am höchsten. Durch einen künstlichen Jahresgang der Photoperiode (um 6 Monate gegen den natürlichen verschoben, größere Amplitude der Tageslängen) lässt er sich verschieben. Die höchsten Werte liegen jetzt im Januar.

Murmeltiere (*Marmota monax*) wurden aus natürlichen Bedingungen von Pennsylvania (40°N) nach Sydney (34°S) verfrachtet und auch dort im Freien gehalten. Drei Jahre später war ihr Jahresrhythmus um 6 Monate verschoben (Abbildung 12.28 und [294]). Es ist nicht bekannt, welche Zeitgeber in diesem Fall für die Synchronisation verantwortlich sind. Vermutlich ist es die Tageslänge.

Andere Zeitgeber können Jahresrhythmen synchronisieren, wie zum Beispiel Nahrungsangebot (Nahrungsmangel, [1043]), Monsun (Niederschläge), soziale Zeitgeber ([1041]). Aber auch ein Temperaturwechsel kann den Jahresrhythmus verschieben ([1148], [1043]).

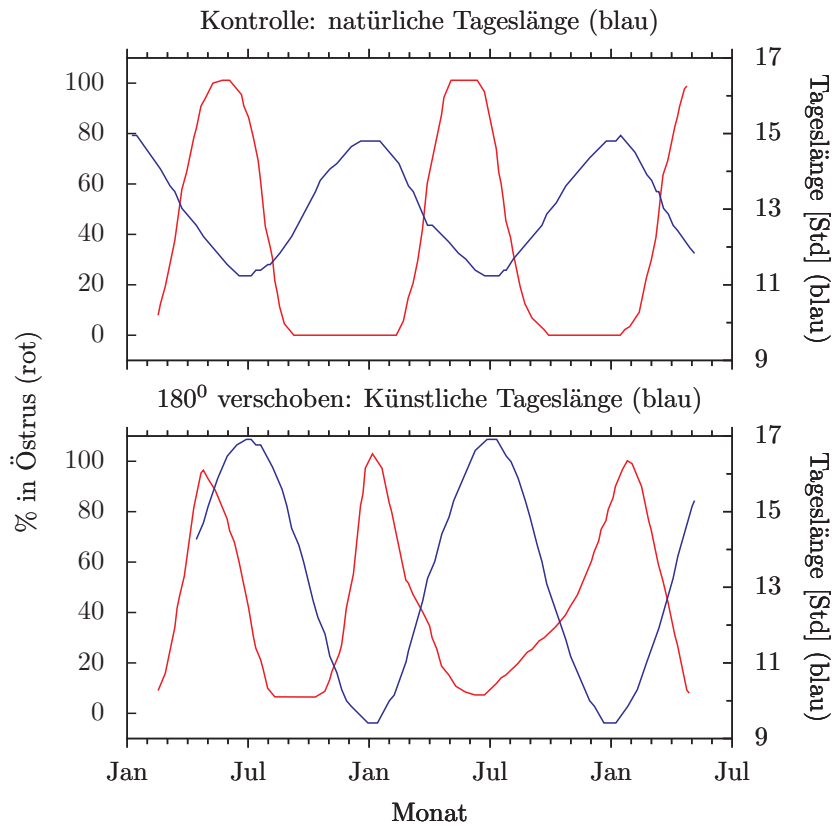


Abbildung 12.27: Im oberen Teil der Abbildung (rote Kurve) ist der natürliche Jahresrhythmus der Östrusaktivität des 'Southdown'-Schafes zusammen mit dem Verlauf der natürlichen Tageslänge für eine geografische Breite von $30^{\circ}30'$ Süd (blaue Kurve, Tageslängen ändern sich zwischen 11 und 15 Stunden) gezeigt. Die ausgeprägteste Östrusaktivität findet sich im Winter (der Südhalbkugel, deshalb Mai/Juni). Sie kann um 6 Monate im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Photoperiode verschoben werden (unterer Teil, rote Kurve), wenn ein künstlicher Jahreswechsel der Photoperiode (unterer Teil, blaue Kurve) sich um 180° von dem des natürlichen unterscheidet (Tageslängen ändern sich zwischen 9 und 17 Stunden, blaue Kurve im unteren Teil). Die höchsten Werte der Östrusaktivität finden sich jetzt im Januar. Nach [1474]

12 Jahresrhythmen

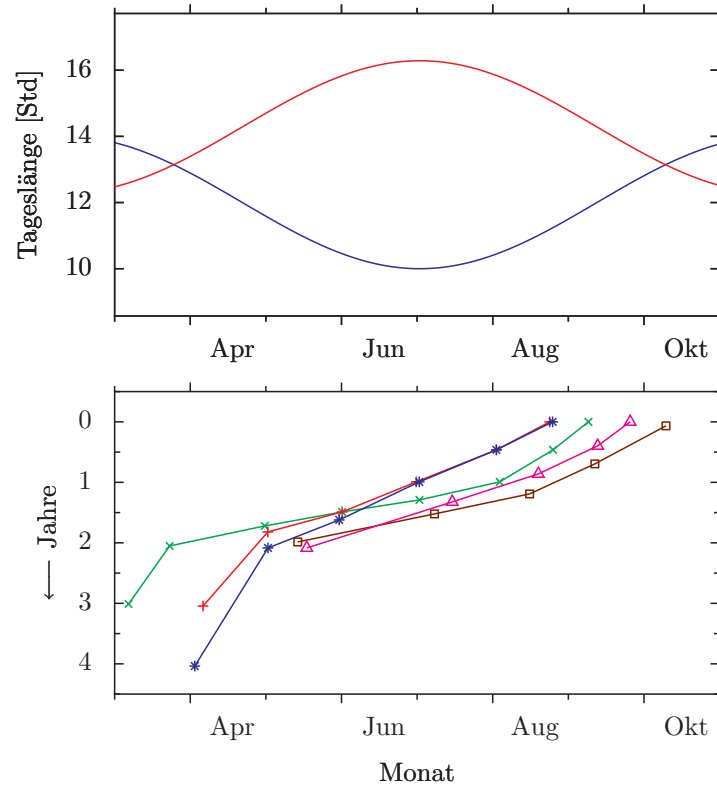


Abbildung 12.28: Sieben Murmeltiere (*Marmota monax*, verschiedene Farben) wurden im ersten Jahr von Pennsylvanien (40°N) nach Sydney (34°S) verfrachtet und im Freien gehalten. Die Tageslänge für Pennsylvanien und Sydney ist als Funktion der Jahreszeit in der oberen Kurve gezeigt. Drei Jahre später war der Jahresrhythmus des Körpergewichtes der Tiere um sechs Monate verschoben und zeigte jetzt die gleiche Phasenbeziehung zur Jahreszeit (und Tageslänge) wie in Pennsylvanien. Nach [294]

Die Photorezeptoren für photoperiodische Zeitgeber des Jahresrhythmus sind unbekannt.

12.4.7 Physiologische Grundlagen, Lokalisation, Modelle des Jahresrhythmus

Wo liegen die Generatoren für Jahresrhythmen? Nach [1421] und [833] scheint der Hypothalamus beteiligt zu sein. Als neuroendokrine Achse fungieren Auge, Hypothalamus, Gonaden.

Ist eine interne Koinzidenz zwischen Neurotransmitter-Rhythmen Grundlage des circannualen Rhythmus? Und können circannuale Rhythmen durch Neurotransmitter neu angestoßen werden? Wie funktioniert die Zeitmessung?

Ob Hormone für den Jahresrhythmus eine Rolle spielen, kann untersucht werden, indem man sie eliminiert oder zufügt.

Die Gonaden der Vögel und Säuger scheinen nicht am circannualen System beteiligt zu sein, da auch kastrierte Tiere noch Jahresrhythmen besitzen. Beginn und Ende der Gonadotrophinsekretion durch das Hypophysen-Hypothalamus-System wird durch einen circannualen Rhythmus bestimmt. Der Rhythmus funktioniert aber unabhängig von der Sekretion der Gonadenhormone. Das wurde an weiblichen Erdhörnchen ([1616]) und an männlichen Staren gezeigt ([543]).

Auch das Pinealorgan beeinflusst den circannualen Rhythmus kaum. Allerdings zeigen pinealektomierte Stare einen klareren Jahresrhythmus als Kontrolltiere. Das Pinealorgan ist jedoch für die photoperiodische Wirkung nötig. Auch bei Säugern wirkt Pinealektomie nicht auf den circannualen Rhythmus. Ohne Pinealorgan ist wie bei Staren der Jahresrhythmus klarer, die Periodenlänge bei *Mustela* et-

was länger, beim Erdhörnchen etwas kürzer als bei nichtoperierten Tieren. Pinealektomie hat dagegen einen starken Effekt auf die Synchronisation des Jahresrhythmus. Bei *Mustela* und beim Schaf wird der Östrus im natürlichen Licht-Dunkel-Wechsel stark verzögert.

Weder der ventromediale Hypothalamus noch der paraventrale Kern noch die zentrale graue Zone des Mittelhirns sind für das Entstehen eines Jahresrhythmus verantwortlich. Das SCN beeinflusst unter bestimmten Bedingungen die Kopplung der circannualen Rhythmen von Körpergewicht und Reproduktion.

12.5 Genetik der Jahresrhythmen

Jahresrhythmen sind genetisch verankert: Jungtiere von *Citellus lateralis*, die unter Konstantbedingungen geboren wurden, besitzen einen Jahresrhythmus. Mönchsgasmücken (*Sylvia atricapilla*) brüten in Europa einmal pro Jahr. Die afrikanische Rasse von den Kap Verde Inseln brütet dagegen zweimal pro Jahr. Kreuzungen zwischen beiden zeigen ein intermediäres Verhalten dieser unterschiedlichen jahresperiodischen Muster (Abbildung 12.29, [101]).

12.6 Adaptive Bedeutung von Jahresrhythmen

Jahresrhythmus sind unter Organismen weit verbreitet. Welche Bedeutung könnten sie haben? Wenn jahresperiodische Zeitgeber fehlen, wie in den Tropen oder am Boden des Meeres (siehe *Alexandrium*), ist eine Jahresuhr sicherlich von Vorteil. Außerdem können sich Organismen mit einer Jahresuhr gegen unzuverlässi-

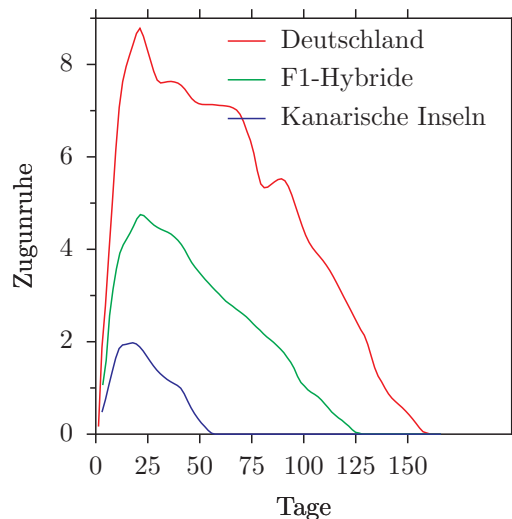


Abbildung 12.29: Stärke und Dauer der Zugunruhe (Zahl der nächtlichen 0.5 Stunden-Intervalle mit Aktivität) unterscheiden sich bei Mönchsgrasmücken (*Sylvia atricapilla*) von Deutschland (durchgezogene Kurve) und einer afrikanischen Varietät von den Kanarischen Inseln beträchtlich (Punktkurve). Die Nachkommen (F1-Hybriden, gestrichelte Kurve) zeigen ein intermediäres Verhalten. Nach [101]

ge Reize der Umwelt wie Temperatur und Feuchtigkeit absichern. Jahreszeiten können antizipiert werden, zum Beispiel im Samen der Pflanzen.

Ein innerer Jahreskalender ist auch von Vorteil, wenn Tiere unter konstanten Bedingungen leben, aber zu bestimmten Zeiten des Jahres bestimmte Vorgänge oder Verhaltensweisen initiieren müssen. Das gilt zum Beispiel für das Beenden des Winterschlafes oder für den Zug in die Brutgebiete bei Zugvögeln, die in den Tropen überwintern. Ohne circannuale Uhr wären diese Organismen Spielball der Umweltbedingungen, und eine vorübergehende Unregelmäßigkeit in der Periodik der Umwelt könnte verheerende Folgen haben. Ein innerer Kalender erlaubt dagegen zeitgerechtes Verhalten. Die Tiere werden nicht überrascht, sondern sind auf die Änderungen der Umwelt 'innerlich' vorbereitet. Das ist vielleicht auch der Grund dafür, warum die meisten endogenen Jahresrhythmen kürzer als 12 Monate sind. Die innere Jahresuhr 'läutet' dann schon vor Beginn der zu erwartenden Ereignisse und die Tiere können sich beizeiten darauf vorbereiten (siehe Diskussion bei [542]). Dadurch können beispielsweise Fortpflanzung und Winterschlaf in die richtige Jahreszeit gelegt werden, die Geschlechter können zu Beginn der Fortpflanzungszeit synchronisiert werden, spezifische Zeitprogramme können als Handlungsketten ablaufen.

Die circannuale Uhr steuert auch die Dauer und Amplitude von Vorgängen (Abbildung 12.30). Das bedeutet, dass in dem abgebildeten Fall auch die Höhe des Fettdepots für die einzelnen Phasen des Winterschlafes vorprogrammiert ist. Bei sechs verschiedenen *Sylvia*-Arten (*Sylvia borin*, *cantillans*, *communis*, *atricapillata*, *melanocephala* und *sarda*) ist die Dauer, Men-

12.6 Adaptive Bedeutung von Jahresrhythmen

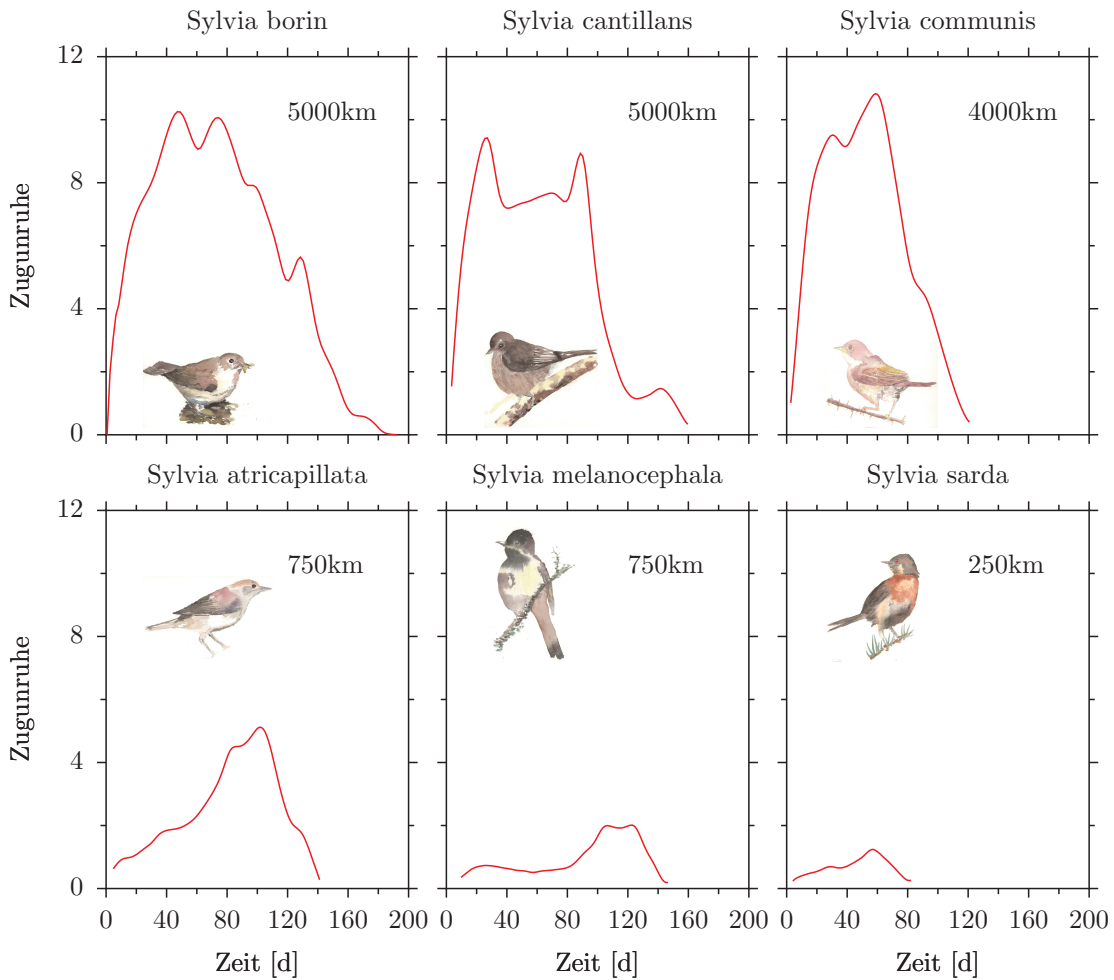


Abbildung 12.30: Eine Jahresuhr kontrolliert die Dauer und Amplitude der nächtlichen Aktivität. Bei den *Sylvia*-Arten *borin*, *cantillans*, *communis*, *atricapillata*, *melanocephala* und *sarda* sind Dauer, Menge und Zeitmuster der Zugunruhe vorprogrammiert. Die nächtliche Aktivität (Zahl der nächtlichen 0.5 Stunden-Intervalle mit Aktivität) ist bei den Langstreckenfliegern am höchsten und längsten. Nach [97]

12 Jahresrhythmen

ge und das zeitliche Muster der Zugunruhe vorprogrammiert. Durch die Vektornavigation finden auch unerfahrene Zugvögel automatisch ihr Zug-Ziel.

13 Photoperiodismus

Damit der Jahresrhythmus mit dem Jahreslauf synchronisiert wird, müssen Zeitgeber der Umwelt perzipiert werden und auf den endogenen Jahresrhythmus einwirken. Der zuverlässigste Zeitgeber für die Jahreszeit ist die Photoperiode. Deshalb werden photoperiodische Informationen von zahlreichen Organismen benutzt, um ihren Jahresoszillator mit der Umwelt zu synchronisieren. Andererseits gibt es aber auch viele Organismen, die photoperiodische Reaktionen zeigen, ohne einen Jahresrhythmus zu besitzen. Im folgenden werden wir Beispiele photoperiodischer Reaktionen kennen lernen. Als erstes Beispiel dient ein Einzeller, *Lingulodinium*. Danach werden photoperiodische Reaktionen von Pflanzen vorgestellt (Speicherorgane, Samen, Blühinduktion). Die Diapause von Insekten, ein Ruhestadium, wird sehr häufig photoperiodisch kontrolliert. Auch die Reproduktion der Säuger ist in den meisten Fällen durch die Tageslänge geregelt. Als Beispiel für Photoperiodismus bei Vögeln dient die Steuerung der Reproduktion bei der Wachtel.

13.1 Photoperiodismus bei einer Alge

Wir hatten bereits den Dinoflagellaten *Lingulodinium polyedrum* kennen gelernt: Er zeigt einen tagesperiodischen Rhythmus der Biolumineszenz. Um zu überwintern, bildet diese Alge Zysten. Sie sinkt dazu auf den Boden, wirft die Panzerschale ab und bildet eine neue Hülle (Zyste). Die Enzystierung von *Lingulodinium polyedrum* wird photoperiodisch gesteuert

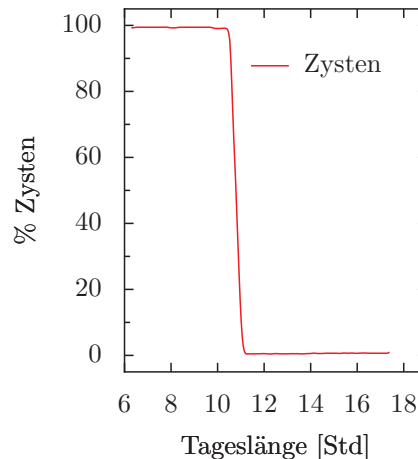


Abbildung 13.1: Im Kurztag (bis zu einer Tageslänge von 10.5 Stunden) bildet *Lingulodinium polyedrum* Zysten. Ist die tägliche Lichtperiode 11 Stunden oder länger, werden keine Zysten gebildet. Der Prozentsatz gebildeter Zysten ist als Funktion der Tageslänge dargestellt. Nach [48]

([48]). Bei einer Wassertemperatur unter 16°C bilden diese Algen im Kurztag asexuelle Zysten als Ruhestadium aus. Abbildung 13.1 ([49]) zeigt den Prozentsatz Zysten in der Population als Funktion der Länge der Lichtperiode. Bei 11 Stunden Licht pro Tag sind keine Zysten zu finden, bei 10.5 Stunden Licht sind alle Zellen enzystiert. Von photoperiodischen Reaktionen ist bekannt, dass ein Kurztageeffekt durch Licht in der Mitte der Dunkelperiode aufgehoben wird und eine Langtagreaktion stattfindet. So auch hier: Die Zystenbildung kann durch eine zweistündige Belichtung während der Mitte der Dunkel-

periode unterbunden werden. Es handelt sich also um eine echte photoperiodische Reaktion und nicht um eine Reaktion, die durch die Lichtmenge bedingt ist.

Allerdings müssen die Temperaturen 16°C oder tiefer sein (linker Teil der Abbildung 13.2, grüne Kurve Kurztagbedingung 10:14 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus, vergleiche mit nicht-induktiven Bedingungen 11:13 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus, blaue Kurve). Bei höheren Temperaturen findet trotz Kurztag keine Zystenbildung statt (rechter Teil der Abbildung (12:12 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus, grüne Kurve).

Asexuelle Zysten werden aber auch im Langtag gebildet, wenn dem Medium Melatonin oder, noch wirksamer, das Melatonin-Analogon 5-Methoxytryptamin zugegeben wird (Abbildung 13.2, linker Teil, rote Kurve, [49]). Mit 5-Methoxytryptamin kann die Enzystierung sogar im Dauerlicht bei 20°C induziert werden.

Bei Vertebraten werden photoperiodische Signale der Umwelt ebenfalls durch Melatonin (im Pinealorgan) dem Organismus mitgeteilt (siehe Abschnitt 20.8). Melatonin ist in *Lingulodinium* in höherer Konzentration enthalten als im Pinealorgan. Wie bei Vertebraten schwankt auch bei *Lingulodinium* die Melatoninkonzentration tagesperiodisch und circadian ([51], Abbildung 13.3). In beiden Fällen liegt das Maximum der Synthese kurz nach Beginn der Dunkelperiode ([1168]

Melatonin ist ein Indolamin und bei Tieren weit verbreitet. Es ist ein Radikalfänger: Durch Licht gebildete Superoxidationen werden durch Melatonin mit Hämin als Katalysator zu Kynuramin (AFMK) abgebaut ([564]). Während Melatonin den Organismen als Information für Dunkelheit dient, ist AFMK ein Indika-

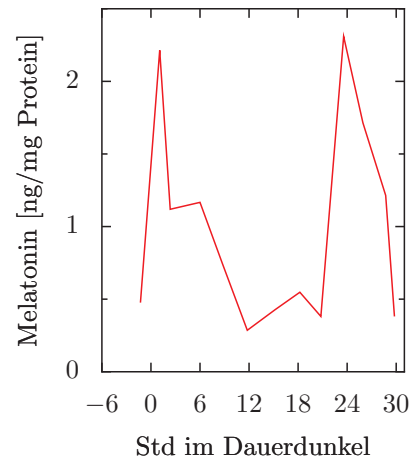


Abbildung 13.3: Circadianer Rhythmus der Melatoninbildung (ng/mg Protein) bei *Lingulodinium polyedrum* nach Übertragen der Kultur aus einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel in Dauerdunkel (zum Zeitpunkt 0, Abszisse). Nach [51]

tor für Licht. Diese Vorgänge scheinen bei dem Einzeller und bei Säugern ganz ähnlich zu sein und deuten auf einen gemeinsamen Ursprung in der Evolution hin.

Photoperiodische Reaktionen sind auch von anderen Algen bekannt (Conchiosporen von *Ulva*, Monosporenbildung bei *Porphyra*, siehe [1226], [321], Übersicht [932] und [335]).

13.2 Photoperiodismus bei Pflanzen

Bei vielen Pflanzen stehen bestimmte Entwicklungsschritte und physiologische Vorgänge unter photoperiodischer Kontrolle. In diesem Abschnitt werden einige Beispiele vorgestellt. Zunächst werden photoperiodische Reaktionen der Knollen- und Zwiebelbildung besprochen. Dann lernen wir Induktionen der Samenruhe und Samenkeimung durch die Photoperi-

13.2 Photoperiodismus bei Pflanzen

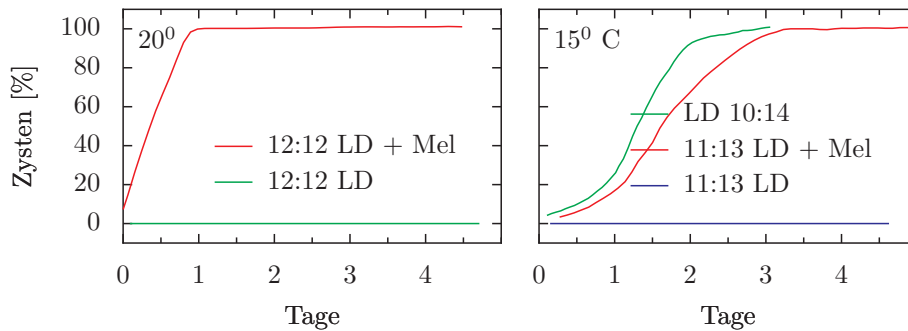


Abbildung 13.2: Im Kurztag von 10:14 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel (linker Teil, grüne Kurve) bilden sich nach wenigen Tagen Zysten (Prozentsatz Ordinate), während im Langtag von 11:13 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel keine Zysten zu finden sind (linker Teil, blaue Kurve). Bei Temperaturen über 15°C werden auch im Kurztag keine Zysten gebildet (rechter Teil, 12:12 stündiger Licht-Dunkel-Wechsel, grüne Kurve). Wird dem Medium jedoch Methoxytryptamin ($2 \times 10^{-5} M$) im Kurztag zugegeben (linker Teil, rote Kurve), bilden sich in den nächsten Tagen (Abszisse) trotz Langtag-Bedingungen Zysten (rote Kurve im linken Teil) und sogar bei höherer Temperatur (rote Kurve im rechten Teil). Nach [49]

ode kennen. Schließlich beschäftigen wir uns mit einigen Beispielen für photoperiodische Blühinduktion.

Die photoperiodische Reaktion kann durch Langtag oder durch Kurztag gefördert werden. Wichtig ist dabei nicht die absolute Länge der Lichtperiode (oder Dunkelperiode). Ausschlaggebend ist vielmehr, ob eine kritische Länge unter- oder überschritten werden muss, damit es zur photoperiodischen Reaktion kommt (Abbildung 13.11). Außerdem können während der Entwicklung einer Pflanze häufig mehrfach photoperiodische Weichen gestellt werden, die auch zu unterschiedlichen Typen (Langtag, Kurztag) gehören können (Beispiel: *Zea mays*).

Eine ausführliche ältere Zusammenstellung findet sich in [1514]. Neuere Übersichten sind in [1468] zu finden.

13.2.1 Photoperiodische Kontrolle von Speicherorganen.

Speicherorgane entstehen durch Schwellen verschiedener Gewebe wie Stängel (ergibt Knollen und Rhizome), Wurzeln (ergibt knollige Wurzeln und Wurzelknollen), Blätter (Brutknollen). Mit diesen Speicherorganen können Pflanzen ungünstige Bedingungen überdauern und Material speichern (Tabelle 13.1). Wie bei der photoperiodischen Blühinduktion ist auch bei Speicherorganen das Blatt Aufnahmeorgan des photoperiodischen Reizes. Die Dunkelperiode ist für die Reaktion verantwortlich. Die Induktion geschieht über das Pigmentsystem Phytochrom (siehe 467). Nach der Induktion wird der Reiz an den Reaktionsort weitergeleitet.

Tabelle 13.1: Speicherorgane von Pflanzen.

begünstigt durch Kurztag		
Erdnuss (<i>Apios tuberosa</i>)	Wurzelknollen	[479]
<i>Begonia evansiana</i>	oberirdische Stängelknollen	[404]
<i>Begonia socotrana</i>	oberirdische Stängelknollen	[1093]
<i>Begonia tuberhybrida</i> cv <i>Camelliflora</i>	unterirdische Stängelknollen	[887]
cv <i>Multiflora</i>	unter- und oberirdische Stängelknollen	[887]
<i>Dahlia hybrida</i>	Wurzelknollen	[1093]
<i>Discora divaricata</i>	oberirdische Achselknollen	[479]
Yams (<i>Discora alata</i>)	Wurzelknollen	[479]
<i>Gladiolus spec.</i>	cornels	[29]
Topinambur (<i>Helianthus tuberosus</i>)	unterirdische Stängelknollen	[556]
Kartoffel (<i>Solanum tuberosum</i>)	unterirdische Stängelknollen	[1529]
begünstigt durch Langtag		
Lauch (<i>Allium ascallonicum</i>)	Zwiebeln	[696]
Zwiebel (<i>Allium cepa</i>)	Zwiebeln	[947]
Knoblauch (<i>Allium proliferum sativum</i>)	unter- und oberirdische Knollen	[1212]
<i>Brodiaea laxa</i>	Corme	[447]

Bei *Begonia evansiana* genügen bereits ein bis zwei Kurztage zur Induktion der Luftknollen. In anderen Fällen wie beispielsweise den Zwiebeln sind mehrere photoperiodische Zyklen nötig und ein photoperiodischer Zähler ist beteiligt.

Einige Beispiele photoperiodischer Steuerung bei Speicherorganen werden im folgenden vorgestellt:

Kartoffelknolle

Die Knollenbildung bei der Kartoffel wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Temperatur, Stickstoffgehalt, physiologisches Alter der Pflanzen und vor allem Photoperiode. Bei den ursprünglichen Kartoffelsorten von Südamerika werden die Knollen im Kurztag induziert. Langtag hemmt die Knollenbildung. Auch südamerikanische Kulturformen wie *Solanum demissum* und *Solanum tuberosum* ssp. *andigena* bilden nur im Kurztag Knollen. In Lichtperioden oberhalb der kritischen Tageslänge unterbleibt die Knollenbildung ([415]). Entscheidend ist dabei die Länge der Dunkelperiode. Wird die Nacht von einem Lichtpuls unterbrochen, bilden sich keine Knollen. Rotes Licht ist am wirksamsten. Dunkelrotes Licht hebt den Rotlichteffekt wieder auf. Phytochrom (siehe Abschnitt 20.13.1) ist demnach der Photorezeptor für das photoperiodisch wirkende Licht ([68]), und zwar Phytochrom B, wie Versuche mit Antisense-Pflanzen zeigen (siehe [690]). Die meisten europäischen und nordamerikanischen Kulturformen zeigen nur noch eine schwache photoperiodische Reaktion oder bekommen auch im Langtag Knollen (Frühkartoffeln!).

Die Perzeption des photoperiodisch wirkenden Lichtes geschieht in den Blättern. Die Länge der Dunkelperiode wird

von einem circadianen Mess-System ermittelt. Ist die Dunkelperiode länger als eine kritische Dauer, wird ein Signal gebildet¹ und zu den unterirdischen Sprossen (Stolonen) geleitet. Wahrscheinlich besteht das Signal aus einer induzierenden Substanz, die unter induktiven Bedingungen zunimmt, und einer hemmenden Substanz, die unter induktiven Bedingungen abnimmt. Als hemmende Substanzen kommen Gibberelline in Frage ([1477]). Jasmonsäure sowie Tuberonsäure sind möglicherweise fördernde Substanzen ([798], Abbildung 13.4). Jasmonat wird über Lipoxygenase (LOX) gebildet. Die Aktivität der LOX wird durch Kurztag erhöht. Es ist ferner bekannt, dass die Synthese von Gibberellinsäure photoperiodisch beeinflusst wird ([500], Abbildung 13.5).

Kartoffelknollen werden gebildet, indem sich die Stolonen an ihren Spitzen verdicken (Abbildung 13.6). Dabei strecken sich die Zellen quer zur Längsachse und lagern Stärke ein.² Die kleinen Schuppenblättchen der Kartoffelknolle fallen frühzeitig ab. Die Blattnarben sind noch zu erkennen. In ihnen sind die Achselknospen als Augen eingesenkt. Sie treiben später zu Seitentrieben aus.

¹Dieses Signal lässt sich durch Pfropfen nachweisen. Induzierte Blätter der Kartoffel bringen auch im Langtag gehaltene Pflanzen zur Knollenbildung, wenn sie erfolgreich aufgepfropft worden sind. Im Kurztag induzierte Blätter von Tabakpflanzen können Kartoffeln im Langtag ebenfalls dazu bringen, Knollen zu bilden ([222], [956])

²Methyljasmonat unterbindet das Längenwachstum und fördert die Streckung in radialer Richtung.

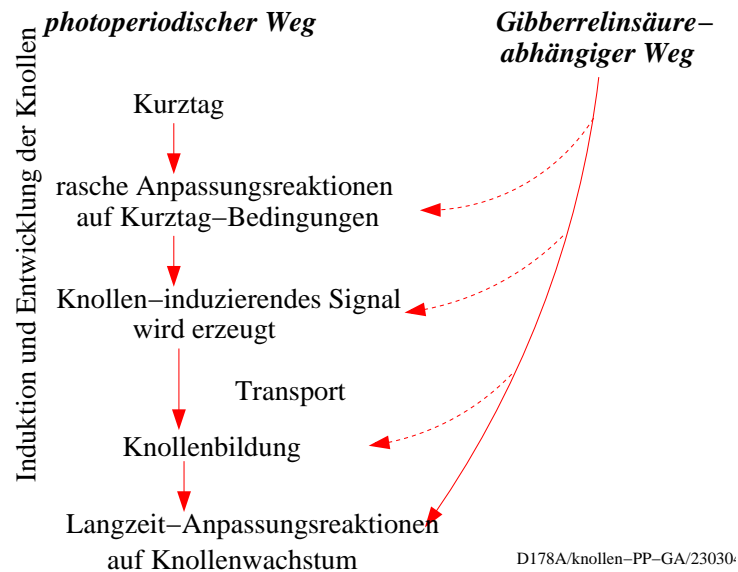


Abbildung 13.5: Wie die Entwicklung der Knollen durch einen photoperiodischen Weg gesteuert wird (rote Pfeile links) und dabei Gibberelinsäure auf spezielle Stadien des photoperiodischen Weges hemmend einwirken (rote Pfeile rechts)

Zwiebeln

Zwiebeln werden im Gegensatz zu den Knollen der Kartoffel in den meisten Fällen im Langtag gebildet. Die Küchenzwiebel *Allium cepa* und der Knoblauch *Allium proliferum* sind Beispiele (Abbildung 13.7). Die gelbe Zittauer Zwiebel braucht mindestens 14 Stunden Langtag. In südlicheren Breiten sind Stämme verbreitet wie die süße spanische Zwiebel, die auch in kürzeren Tageslängen (12-13 Stunden) Zwiebeln ansetzt. Ihre kritische Tageslänge ist also kürzer. Um Zwiebeln zu bilden, sind bei *Allium ascalonicum* 7 bis 28 Langtage nötig ([405]).

13.2.2 Photoperiodische Kontrolle der Sukkulenz

Bei zahlreichen Sukkulenten wird die Sukkulenz der Blätter photoperiodisch gesteuert. Bei *Kalanchoe blossfeldiana* werden

im Kurztag kleine, rigide, sukkulente Blätter gebildet. Im Langtag dagegen sind die Blätter dünn, flexibel und groß (Abbildung 13.8). Auch ausgewachsene Blätter werden noch im Kurztag sukkulent und sind dann dreimal dicker als die Langtagblätter. Die Sukkulenz der Blätter kommt zustande, indem sich die Zellen quer zur Blattfläche vergrößern und Wasser aufnehmen (Abbildung 13.9). Der dafür im Kurztag gebildete Reiz lässt sich durch Pfropfen übertragen.

13.2.3 Andere photoperiodische Wirkungen

Auch andere photoperiodische Wirkungen sind bei Pflanzen bekannt. Wurzelbildung, Blattfall, Knospenbildung und Knospenruhe bei Bäumen und Sträuchern, Stängelstreckung, vegetatives Wachstum, Kambiumaktivität, Gewebedifferenzierung, Kälteresistenz,

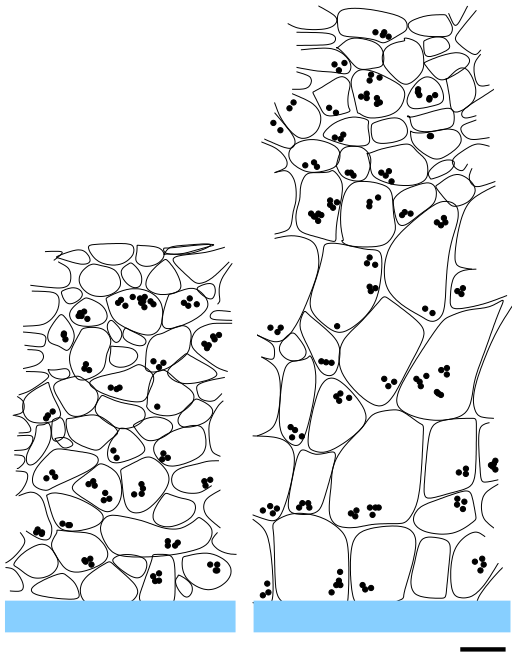


Abbildung 13.4: Werden Kartoffelscheiben auf Agar gelegt, dem $10^{-4}M$ Jasmonsäure zugefügt wurde, strecken sich die Zellen (rechter Teil der Abbildung). Kontrolle ohne Jasmonat links. Nach [1451]

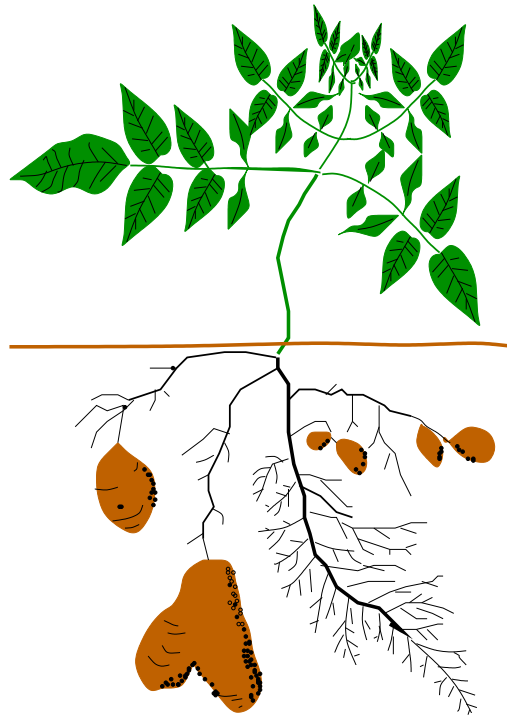


Abbildung 13.6: Im Kurztag bilden sich an den Enden der unterirdischen Stolonen der Kartoffelpflanze Knollen, die sich senkrecht zur Längsachse verdicken. Die horizontale Linie deutet die Oberfläche des Bodens an. Wurzelsystem unter den Stolonen

13 Photoperiodismus

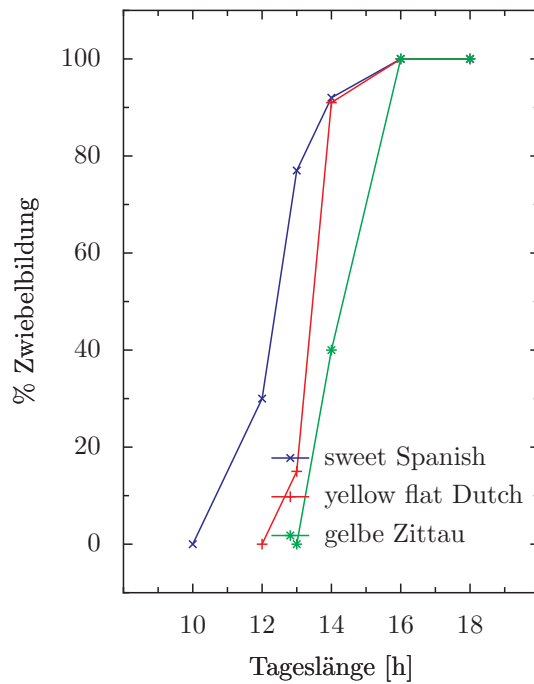


Abbildung 13.7: Abhängigkeit der Zwiebelbildung (Prozentsatz) bei drei verschiedenen *Allium cepa* Kultursorten von der Tageslänge (Stunden). Nach [947]

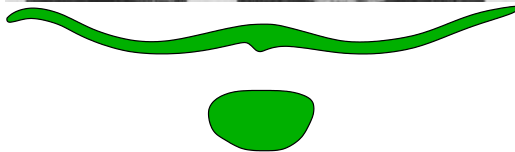


Abbildung 13.8: Blätter von *Kalanchoe blossfeldiana* im Langtag (links) und im Kurztag (rechts). Darunter: Querschnitt durch Langtagblatt (links) und Kurztagblatt (rechts). Nach [567].

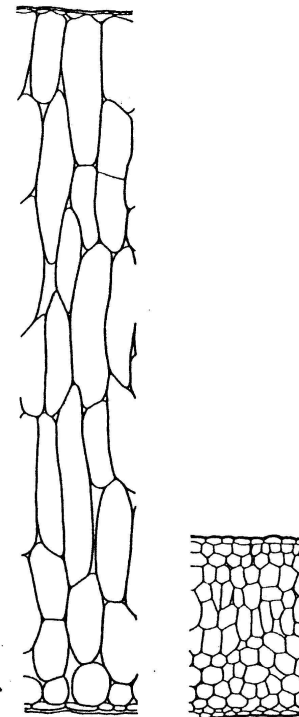


Abbildung 13.9: Anatomie der Blätter von *Kalanchoe* im Kurztag (links, K) und Langtag (rechts, L) bei gleicher Vergrößerung. Nach [567].

Fertilität, Geschlechtsbestimmung und -Ausprägung sind einige Stichworte ([1514]).

13.2.4 Photoperiodische Reaktionen bei Samenruhe und Samenkeimung

Der Entwicklungsgang einer Samenpflanze war in Abbildung 12.1 dargestellt. Der Embryo im Samen einer Pflanze enthält typischerweise bereits alle Gewebe der vegetativen Pflanze. Bevor er sich aber weiterentwickelt, geht er in eine Stoffwechsellage über. Dadurch wird der Samen geschützt und kann ungünstige Umweltbedingungen überdauern. Dieser Stopp der Entwicklung ist nicht eine automatische Folge der Embryogenese, da es auch Ausnahmen gibt (Mangroveembryo). Bei vielen Pflanzen keimen die Samen, wenn Wasser zur Verfügung steht und dadurch Gasaustausch möglich wird. Bei anderen dagegen sind zusätzlich noch photoperiodische Signale oder niedrige Temperatur (Vernalisation) nötig, um den Entwicklungsstopp zu beenden. In wiederum anderen Fällen wird die Samenruhe durch einen endogenen Jahresrhythmus kontrolliert (Abschnitt 12.1.1).

Beispiele für photoperiodische Kontrolle der Samenkeimung sind *Lactuca sativa*, *Betula pubescens* (Abbildung 13.10) und *Betula pendula* ([1505]). Auch die Samenruhe kann photoperiodisch gesteuert sein, so bei *Desmodium barbatum*. Samen, die an Pflanzen im Kurztag reifen (8 Stunden Lichtperiode), haben eine höhere Keimrate als Samen von Pflanzen, die im Langtag reifen (18 Stunden Lichtperiode) ([1390]).

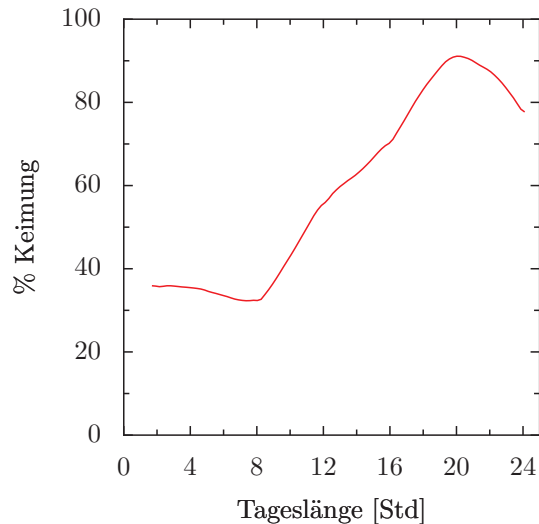


Abbildung 13.10: Die Samen der Birke *Betula pubescens* zeigen im Kurztag (2 bis 8 Stunden Licht pro Tag) eine niedrige Keimrate, während im Langtag (20:4 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus) 90% keimen (15°C). Nach [106].

13.2.5 Photoperiodismus und Blüten

Damit Blüten gebildet werden und Samen zur richtigen Zeit reifen, benutzen Pflanzen ein kompliziertes Regelsystem. Es kontrolliert den Übergang vom vegetativen zum reproduktiven Zustand des Apex. Ein Teil dieses Regelsystems berücksichtigt den Entwicklungszustand: erst wenn die Pflanze eine Jugendphase durchlaufen und ein gewisses Alter erreicht hat, kommt es zur Blütenbildung. Das ist der **autonome Weg** der Blühkontrolle. Ein anderer Teil des Regelsystems nimmt Umweltsignale wie Tageslänge, Temperatur und Bodenfeuchte wahr. Erst, wenn dieser **Umwelt-reaktive Weg** richtige Bedingungen meldet, können sie blühen. Ob der autonome oder der Umwelt-reaktive Weg überwiegt, hängt von den

13 Photoperiodismus

Pflanzen ab und variiert stark ([38]). Zu den Umwelt-Bedingungen, die das Blühen steuern, gehört bei vielen Pflanzen die Tageslänge. Ihr Blühen wird also erst durch bestimmte photoperiodische Bedingungen induziert. Ein neueres Buch über Photoperiodismus ist von [1469].

An der Blühinduktion wurde der Photoperiodismus entdeckt und der Begriff kreiert ([478]). Kurztagpflanzen blühen, wenn eine kritische Lichtperiode *unterschritten* wird, Langtagpflanzen, wenn eine kritische Lichtperiode *überschritten* wird (Abbildung 13.11). Für Untersuchungen werden oft folgende Objekte verwendet: Die Kurztagpflanzen *Pharbitis nil* (Kaiserwinde), *Chenopodium rubrum* (Gänsekraut), *Kalanchoe blossfeldiana* (feuriges Käthchen), *Glycine max* (Sojabohne), *Xanthium pennsylvanicum* (Spitzklette), die Langtagpflanzen *Lolium perenne* (ein Gras) und *Arabidopsis thaliana* (Ackererschmalwand), um nur einige zu nennen (Abbildung 13.12). Unter den photoperiodisch reagierenden Pflanzen gibt es aber auch Pflanzen, die erst blühen, wenn sie zunächst im Kurztag waren und dann in Langtag kommen (so genannte Kurz-Langtagpflanzen). Bei den Lang-Kurztagpflanzen ist das gerade umgekehrt ([411]). Tag-neutrale Pflanzen blühen unabhängig von der Tageslänge im Kurz- und Langtag.

Photoperiodische Blühinduktion ist enorm wichtig für Landwirtschaft und Gartenbau (Übersicht: [1300]).

Die photoperiodische Steuerung der Blütenbildung ist ein komplexer Vorgang und recht vielfältig. Untersuchungen dieser Prozesse sind interessant und wichtig, wenn man die Induktion und Entwicklung von Blüten verstehen will. Wenn man dagegen mehr an der photoperiodischen Steuerung interessiert ist, sollte man

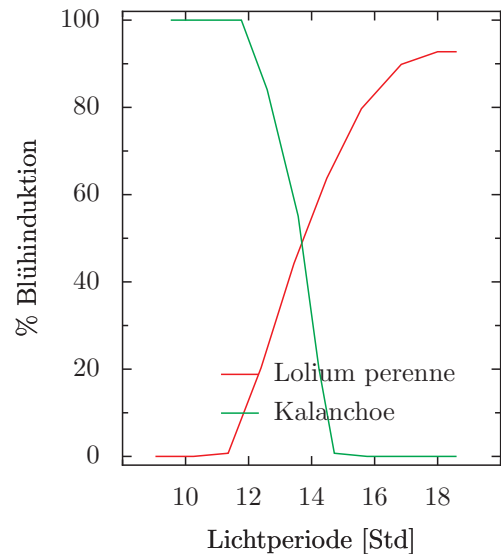


Abbildung 13.11: Kurztagpflanzen blühen, wenn eine kritische Lichtperiode unterschritten wird, Langtagpflanzen, wenn eine kritische Lichtperiode überschritten wird. Grüne Kurve: *Pharbitis nil* Stamm violett (Kurztagpflanze). Rote Kurve: *Lolium perenne* (Langtagpflanze). Nach [672] (*Pharbitis*) und nach [94] (*Sinapis*)



Abbildung 13.12: Kurztagpflanzen a: *Pharbitis nil* (Kaiserwinde), b: *Chenopodium rubrum* (Gänsekraut), c: *Kalanchoe blossfeldiana* (feuriges Käthchen), d: *Glycine max* (Sojabohne), und e: *Xanthium pennsylvanicum* (Spitzklette). Langtagpflanzen f: *Lolium perenne* (ein Gras) und g: *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand)

besser einen einfacheren photoperiodisch gesteuerten Vorgang untersuchen: Wenn zum Beispiel durch Kurztag das Wachsen in die Längen durch Breitenwachstum abgelöst wird oder wenn Knollenbildung induziert wird.

Vom photoperiodischen Reiz zur Blüte: photoperiodische Induktion

Zunächst muss der photoperiodische Reiz perzipiert werden. Das findet im Blatt statt. In Mesophyll und der Epidermis des Blattes sind Rezeptoren für das photoperiodisch wirkende Licht. Sie sind bei den verschiedenen Pflanzen unterschiedlich. Phytochrome sind die wichtigsten Rezeptoren bei der Blühinduktion (siehe Unterabschnitt 20.13.1). Bei Kreuzblütlern sind zusätzlich noch Blaulicht-Rezeptoren beteiligt. Ein Zeitmeßsystem und ein photoperiodischer Zähler spielen eine wichtige Rolle (Abbildung 13.13). Die Zeitmessung erfolgt durch ein circadianes System (siehe Abschnitt 20.16). Dabei scheint bei Langtagpflanzen eine kritische Tageslänge (Lichtperiode), bei Kurztagpflanzen eine kritische Dunkelperiode gemessen zu werden. Deshalb spricht man auch von Licht-dominanten und Dunkel-dominanten Pflanzen. Wird eine kritische Dunkelperiode überschritten (Kurztagpflanzen) oder unterschritten (Langtagpflanzen), werden von den Zellen im Blatt Substanzen gebildet, die über das Transportsystem zum Apex gelangen und diesen von vegetativer auf reproduktive Entwicklung umschalten. Die Pflanze wird zum Blühen induziert.

Es sind also verschiedene Vorgänge, mit denen wir uns im Folgenden etwas genauer beschäftigen müssen, um die Blühinduktion zu verstehen:

1. Im Blatt wird das photoperiodisch wirkende Licht durch Photorezeptoren perzipiert.
2. Im Blatt wird die Tageslänge gemessen.
3. Bei geeigneter Tageslänge und bei genügend vielen induktiven Zyklen werden im Blatt Substanzen gebildet, die letztlich zur Blütenbildung führen.
4. Diese Substanzen ('Florigen') werden zum Apex transportiert.
5. Florigen stimmt den Apex um, sodass er nicht mehr vegetativ wächst, sondern letztlich Blüten bildet (Blühinduktion).
6. Im umgestimmten Apex kommt es über Änderungen in Genaktivitäten zur Blütenbildung.

Temperaturunabhängigkeit der photoperiodischen Blühinduktion

Wie die Periodenlänge circadianer Rhythmen fast unabhängig von der Temperatur ist ('Temperatur-Kompensation', siehe Seite 38), so wird auch die photoperiodische Blühinduktion von der Umgebungstemperatur kaum beeinflusst. Abbildung 13.14 zeigt ein Beispiel. *Kalanchoe blossfeldiana* Pflanzen wurden bei zwei verschiedenen Temperaturen (28° und 18°C) gehalten und Gruppen mit verschiedenen Tageslängen behandelt. Da das feurige Käthchen eine Kurztagpflanze ist, wurden die Gruppen zum Blühen induziert, die unter Tageslängen mit weniger als 11 Stunden standen, wohingegen längere Lichtperioden das Blühen unterbanden. Die Zahl der induzierten Blüten schwankte jedoch stark (40 mal mehr Blüten

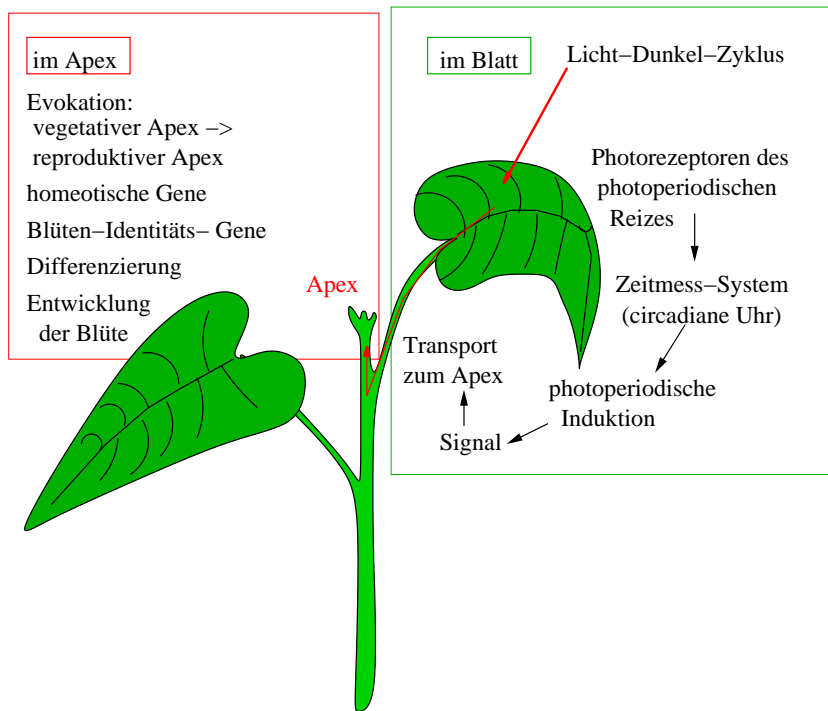


Abbildung 13.13: Im Blatt wird das photoperiodische Signal der Umwelt (der Licht-Dunkel-Wechsel) über Photorezeptoren wahrgenommen. In einem Zeitmeßsystem (circadiane Uhr) wird die Tageslänge (Nachtlänge) ermittelt. Bei geeigneter Länge (zum Beispiel Kurztage bei Kurztagepflanzen) findet photoperiodische Induktion im Blatt statt. Ein Signal wird gebildet und (gestrichelte Linie) zum Apex transportiert. Es stimmt den Apex um: statt vegetativem Wachstum kommt es zur Blütenbildung ('Evokation'). Dabei spielen homeotische Gene, 'Floral Identity Gene' und Blühzeit-Gene eine Rolle. Der Apex differenziert sich zu einer Blüte oder einem Blütenstand und die Blüte(n) entwickelt sich. Nach [95]

13 Photoperiodismus

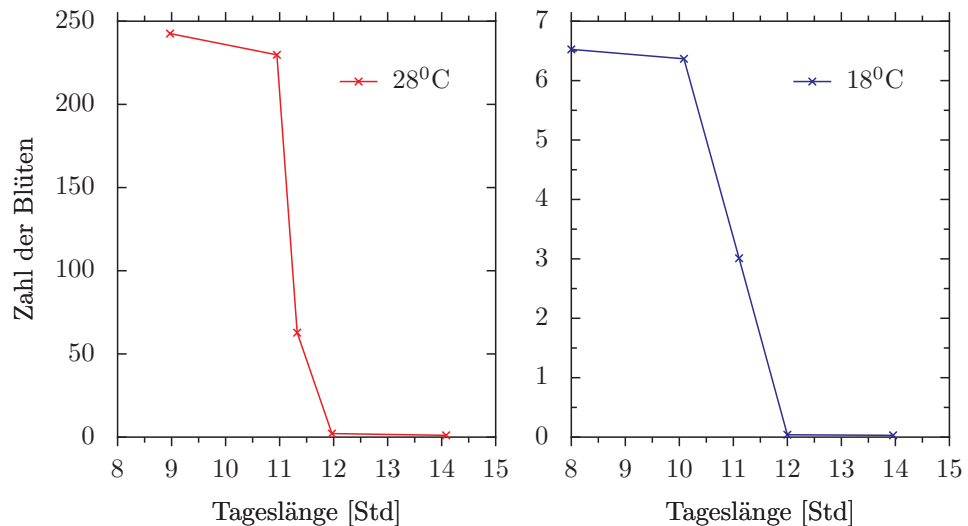


Abbildung 13.14: Photoperiodische Induktion des Blühens bei *Kalanchoe blossfeldiana* bei 28°C (links) und 18°C (rechts). Obwohl die kritische Tageslänge gleich geblieben ist (um 11 Stunden), ist die Zahl der gebildeten Blüten sehr unterschiedlich (über 200 bei 28°C, unter 7 bei 18°C). Nach [184]

bei der höheren Temperatur). Temperatur-Kompensation der kritischen Tageslänge gibt es nicht nur bei der Blühinduktion, sondern auch bei anderen photoperiodischen Reaktionen.

Photorezeptoren der Tageslänge

Welche Photorezeptoren nehmen die photoperiodischen Signale der Umwelt wahr? Bei der Erbse ist Phytochrom (siehe Unterabschnitt 20.13.1) dafür verantwortlich ([1547]). Bei *Arabidopsis thaliana* dagegen ist neben Phytochrom auch ein Blaulicht-Rezeptor, Cryptochrom, an der Wahrnehmung der Tageslänge beteiligt ([707], [1205], [537]). Genaueres auf Seite 270.

Florigen

Wenn die kritische Tageslänge überschritten (Langtagpflanzen) oder unterschritten (Kurztagpflanze) ist, soll im Blatt nach

[217] ein Blühormon (‘Florigen’) gebildet werden. Nach anderen Hypothesen handelt es sich dabei um mehrere Hormone, die konzertiert zusammenwirken ([96]) oder es wird ein Blühhemmstoff abgebaut. Die Vorgänge sind komplex und man beginnt erst jetzt, mit Mutanten mehr Licht in sie zu bringen (siehe Seite 270).

Gibt es ein universelles Blühormon? Dafür sprechen folgende Befunde:

- Wird eine photoperiodisch reagierende Pflanze in nicht-induktiven Bedingungen gehalten und nur ein Blatt oder wenige Blätter photoperiodisch behandelt, kommt die Pflanze zum Blühen ([1602]).
- Wird ein Spross oder Blatt photoperiodisch induziert und auf eine nicht-induzierte Pflanze unter nicht-induktiven Bedingungen gepfropft, wird Blühen induziert.

13.2 Photoperiodismus bei Pflanzen

- Wird ein Blatt photoperiodisch induziert und auf eine Pflanze gepfropft, die photoperiodisch unempfindlich ist, kommt diese verfrüht zum Blühen ([857]).
- Auch Pfropfungen zwischen photoperiodisch unempfindlichen Pflanzen führen zu verfrühter Blühinduktion des Empfängers ([976]).
- Pfropfungen zwischen Arten und Gattungen können ebenfalls Blütenbildung unter nicht-induktiven photoperiodischen Bedingungen im Rezeptor bewirken, wenn der Donor photoperiodisch induziert wurde.

So wurde die Kurztagpflanze *Xanthium* auf die Langtagpflanzen *Rudbeckia*, *Erigeron* und *Centaurea* gepfropft und brachte diese erfolgreich zum Blühen (Abbildung 13.15). Das gleiche wurde beim Pfropfen der Kurztagpflanze *Nicotiana* auf die Langtagpflanze *Hyoscyamus* und beim Pfropfen der Langtagpflanze *Sedum* auf die Kurztagpflanze *Kalanchoe* gefunden ([858]). Es gibt aber auch Gegenbeispiele (*Cestrum diurnum* auf *Cestrum nocturnum*, *Phaseolus* auf Soja) [411]).

Nach dem von [1294] und [217] geforderten Blühhormon wurde intensiv gesucht. Trotz zahlreicher und langjähriger Untersuchungen haben diese physiologischen Untersuchungen bisher keine überzeugenden Fortschritte gebracht. Viele Fragen bleiben unbeantwortet wie: Welche Gene sind an der Blühinduktion beteiligt? Welche Signale benutzt die Pflanze für die Blühinduktion?

Neuere Untersuchungen mit Mutanten scheinen erfolgversprechender zu sein (siehe Minireview von [38] und Seite 270). Beim Mais wurde kürzlich ein Gen gefunden, das bei der Produktion oder dem Transport eines Blühsignals beteiligt ist ([239]). ID1 (IN-

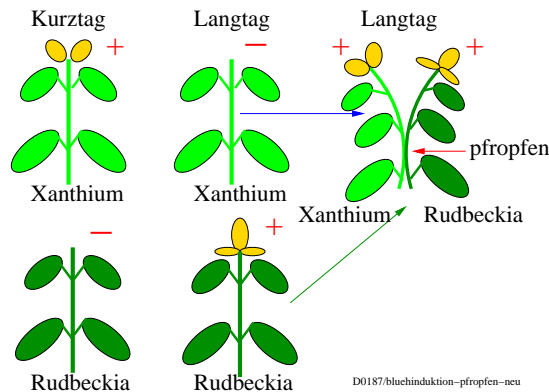


Abbildung 13.15: Pfropfen eines photoperiodisch induzierten Kurztag-Reises der Kurztagpflanze *Xanthium* auf eine nicht-induzierte Langtag-Wirtspflanze *Rudbeckia* induziert Blüten. Die *Rudbeckia* Pflanze bleibt unter Kurztag-Bedingungen vegetativ. Nach [1106]

DETERMINATE1) schaltet beim Mais von einem indeterminierten (vegetativen) zu einem determinierten Zustand (reproduktiv). Bei der Mutante *id1* bleibt das Sprossende viel länger vegetativ (undeterminiert) als beim Wildtyp. Zwar bilden sich auch bei der Mutante schließlich Infloreszenzen. Sie zeigen aber vegetative Eigenschaften. ID1 wird also für den Übergang vom vegetativen zum reproduktiven Wachstum benötigt. Es findet sich nur in den Blättern und nicht in dem aktiven Meristem des Sprosses (dort, wo die Blüten gebildet werden). SD1 ist also ein Teil des Signals, welches vom Blatt zum Apex gelangt. Nur reife Blätter exprimieren ID1. Chimären für ID1 blühen früher als die *id1*-Mutante, obwohl die aktiven Meristeme dieser Chimären mutiert waren. ID1 wirkt also nicht Zell-autonom, sondern ist an der Übertragung des Signals vom Blatt beteiligt, das im Meristem die Umstimmung bewirkt.

Es wäre interessant, herauszufinden, ob in *id1*-Mutanten auch andere molekulare Unterschiede zum Wildtyp zu finden sind. Die Blüh-kontrollierenden Signale könnten durchaus aus fördernden **und** hem-

menden Komponenten bestehen.

Transport des Florigens

Anschließend werden die Blüh-induzierenden Substanzen zum Apex transportiert. Es ist nicht bekannt, ob diese bei Kurztagpflanzen und Langtagpflanzen gleich sind. Möglicherweise handelt es sich dabei um Organ-bildende Substanzen (Inducer, [1295]) oder Stoffe, die Blühgene anstellen ([1602]). Beim Mais könnte ID1-mRNA oder -Protein als Blühsignal im Leitsystem der Pflanzen von Zelle zu Zelle übertragen werden. Oder aber ID1 aktiviert andere Gene, die dann Signale der Blätter exprimieren (siehe Seite 270).

Umstimmung des Apex

Beim Umstimmen des Meristems des Apex spielen Blütenmeristem Identity-Gene ([1104]) und Blühzeit-Gene ([1187]) eine Rolle. Auf jeden Fall ändert sich der Stoffwechsel im Meristem des Apex. Innerhalb von Stunden nach der Translokation hat sich das Differenzierungsmuster am Apex geändert. Er ist jetzt stabil auf Blütenbildung determiniert ('Evokation') (Apex-Unterschiede nach photoperiodischer Induktion siehe Abbildung 13.16).

Blütenbildung

Danach wird der Apex sich zu einer Blüte differenzieren und diese sich entwickeln. Abbildung 13.16 zeigt die Unterschiede im photoperiodisch induktiven Kurztag und nicht-induktiven Langtag an Hand von makroskopischen (oben) und mikroskopischen (Mitte, unten) Bildern des vegetativen (links) und reproduktiven (rechts)



Abbildung 13.16: Entwicklung des Apex von *Pharbitis nil* unter nicht-induktiver Photoperiode (Langtag, links) und nach photoperiodischer Induktion durch Kurztag (rechts). Die Unterschiede werden an Hand von makroskopischen (oben) und mikroskopischen (Mitte, unten) Bildern des Apex verdeutlicht. Nach [671]

Apex von *Pharbitis nil*.

Beispiele für Kurztagpflanzen: *Pharbitis nil*

Im folgenden werden einige Beispiele für Kurz- und Langtagpflanzen vorgestellt. Sie wurden und werden bei photoperiodischen Untersuchungen häufig verwendet, weil sie gewisse Vorteile haben. Darüber mehr bei den einzelnen Beispielen.

Die Kaiserwinde *Pharbitis nil* (Abbildung 13.17) kann bereits durch einen einzigen Kurztag zum Blühen gebracht werden (Abbildung 13.18). Außerdem kann man zum Induzieren bereits sehr junge Pflanzen im Keimlingsstadium verwenden. Die Umstimmungen am Apex lassen sich unter dem Binokular schon we-



Abbildung 13.17: Kaiserwinde *Pharbitis nil*. Links vegetative Pflanze im Langtag, rechts blühende Pflanze im Kurztag

nige Tage nach der Induktion erkennen. Auf diese Weise können Versuche in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden. Für besondere Fälle sind aber auch ältere Pflanzen geeignet. So zeigen Folgeblätter eine tagesperiodische Bewegung, die bei Keimblättern fehlt. Damit können photoperiodische Blühinduktion und tagesperiodische Vorgänge parallel untersucht werden ([125]). Näheres zur Anzucht in [387]. Die Blühreaktion wird bei *Pharbitis* gemessen, indem der Prozentsatz blühender Pflanzen, der Prozentsatz von Pflanzen mit Terminalblüten oder die mittlere Zahl der Blütenknospen pro Pflanze bestimmt wird.

Die anatomischen Veränderungen des Apex im Langtag und nach der Induktion der Blüten durch Kurztag sind in Abbildung 13.19 dargestellt.

Die Stämme von *Pharbitis nil* sind je nach der geographischen Breite, in der sie vorkommen, unterschiedlich empfindlich

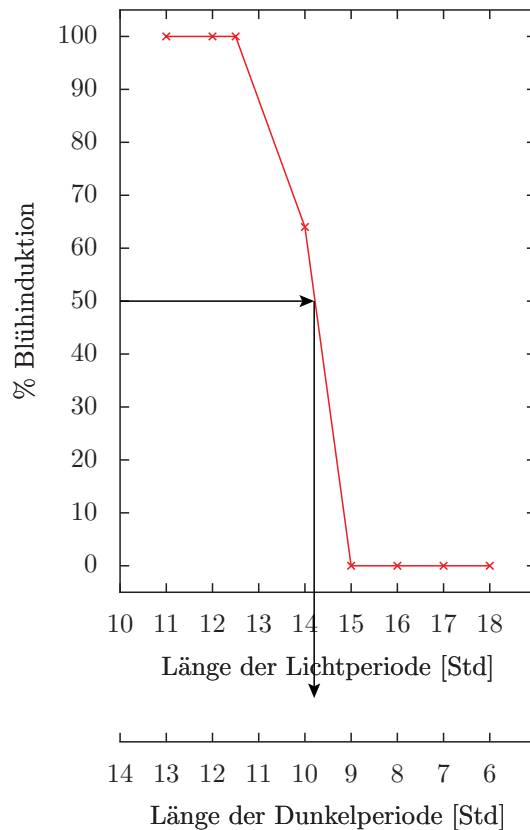


Abbildung 13.18: Wirkung einer unterschiedlich langen Licht- bzw. Dunkelperiode auf die Induktion der Blütenbildung der Kaiserwinde *Pharbitis nil*. Nach [1452]

13 Photoperiodismus

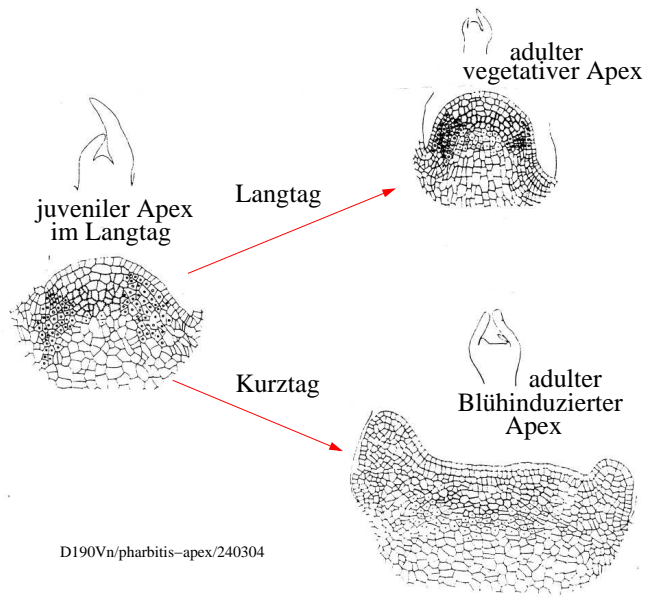


Abbildung 13.19: Anatomische Veränderungen des jungen Apex (links) nach Langtag (adulte vegetativer Apex, rechts oben) und nach Kurztag (Blütenapex: rechts unten). Niedrigere und höhere Vergrößerung gezeigt. Nach [671]

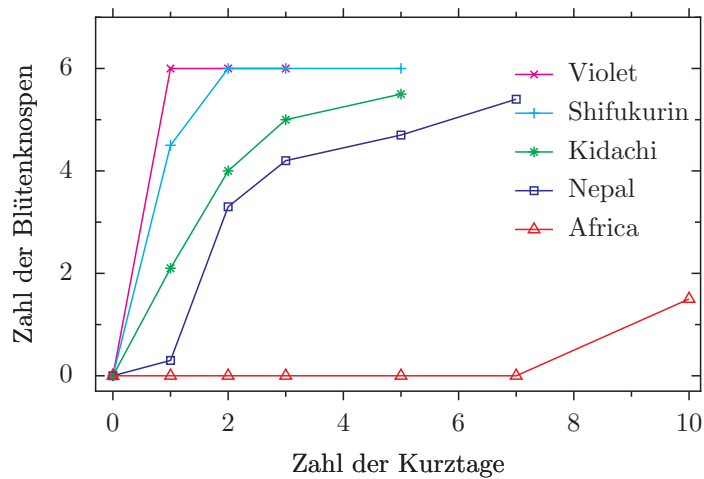


Abbildung 13.20: Blühreaktion auf verschiedene Zahl von 8:16-stündigen Kurztagen (x-Achse) von fünf Varietäten (Violet, Shifukurin, Kidachi, Nepal, Africa) von Pharbitis nil. Nach [672]

13.2 Photoperiodismus bei Pflanzen

(Abbildung 13.20). Das hängt davon ab, wie viel Blühormon in den Blättern gebildet wird und wie empfindlich der Apex auf das Blühormon reagiert. Bei *Pharbitis nil* Stamm violett induziert ein einziger Kurztag mit einer 16 stündigen Dunkelperiode die Blütenbildung. Auch kürzere Dunkelperioden induzieren. Die kritische Dunkelperiode beträgt für Keimlinge 9-10 h, für ältere Pflanzen 8-9 h.

Die Physiologie der Blühinduktion bei *Pharbitis* ist zusammenfassend von Takimoto in [411] und [673] beschrieben worden. Lumsden hat diese Pflanze in den letzten Jahren intensiv untersucht ([930]). Bei der Induktion der Blütenbildung durch Kurztag spielt die Dunkelperiode die entscheidende Rolle. Aber die Länge der Lichtperiode vor der Dunkelperiode, die Intensität des Lichtes und seine Wellenlänge beeinflussen ebenfalls die Blühinduktion. Ferner ist das Alter der Pflanzen von Bedeutung: Mit zunehmendem Alter blühen die Pflanzen leichter.

Wie auch bei anderen photoperiodisch reagierenden Pflanzen ist die Induktion *per se* immer noch nicht verstanden: Welches Signal wird photoperiodisch im Blatt induziert und von dort zum Apex transportiert?

Als allgemeines Modell wird für die Induktion vorgeschlagen, dass Photorezeptoren das Licht wahrnehmen und nach Änderungen im Photorezeptor photoperiodische Signale in einem Zeitmess-System verarbeitet werden (siehe Abbildung 13.21). Dabei spielt ein photoperiodischer Response Rhythmus (PPRR) eine wichtige Rolle, der Eingänge hat, synchronisierbar ist, Ausgänge besitzt und mit anderen Vorgängen gekoppelt sein kann. Ein externes Koinzidenzmodell (siehe 'Modelle' 20.16 und Abbildung 20.25) wird favorisiert.

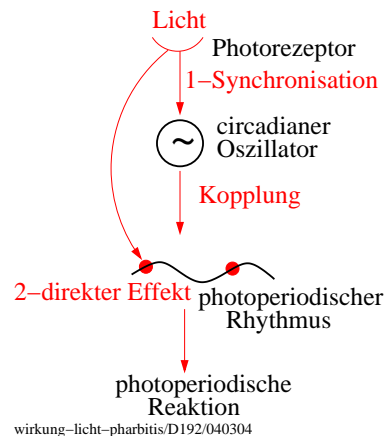


Abbildung 13.22: Licht hat eine Doppelwirkung: Es stellt (1) die Phase des Oszillators (~), der an den photoperiodischen Rhythmus gekoppelt ist, und es hat (2) eine akute Wirkung auf den photoperiodischen Vorgang, indem es mit einer Licht-empfindlichen Phase interferiert (rote Kreise). Die beiden Wirkungen des Lichtes zeigen sich durch unterschiedliche Dosis-Effekt-Kurven. Nach [930]

Als Photorezeptor fungiert Phytochrom oder mehrere Phytochromarten (siehe Unterabschnitt 20.13.1). Licht stellt die Phase des Oszillators ein und es hat eine akute Wirkung auf den photoperiodischen Vorgang. Die beiden Wirkungen des Lichtes lassen sich durch unterschiedliche Dosis-Effekt-Kurven trennen (Abbildung 13.22).

Um zu verstehen, was bei der Blühinduktion durch die Dunkelperiode in den Blättern molekularbiologisch passiert, wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt ([774]). Auch die Ereignisse nach der Induktion, wenn das induktive Signal zum Apex transportiert wird, wurden untersucht ([1603]). Ferner war Ziel von Experimenten, die Wirkung von Hormonen auf die Blühinduktion von *Pharbitis nil* zu ermitteln ([1100]).

Photoperiodische Experimente an *Phar-*

13 Photoperiodismus

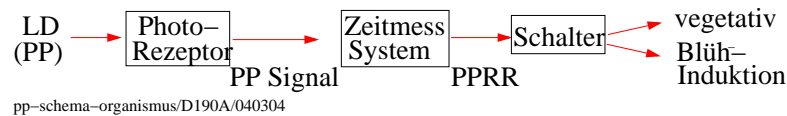
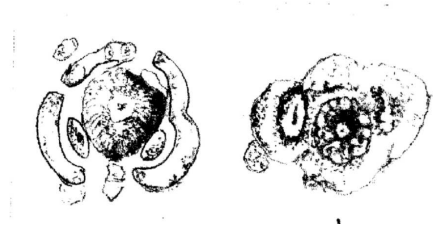


Abbildung 13.21: Modell für die photoperiodische Induktion von Blüten: Photorezeptoren nehmen das Licht wahr. Nach Änderungen im Photorezeptor entsteht ein photoperiodisches Signal. Es wird in einem Zeitmess-System verarbeitet. Je nach dem Ergebnis dieser Verarbeitung kommt es zu physiologischen Folgeprozessen, nämlich einem photoperiodischen Response Rhythmus (PPRR), der einen Schalter so beeinflusst, dass es entweder zur Blühinduktion oder zu vegetativem Wachstum kommt

bitis nil sind in einem Praktikumsbuch ([380]) beschrieben.



Beispiele für Kurztagpflanzen: *Chenopodium rubrum*

Chenopodium rubrum ist eine Ruderalpflanze, die sehr schnell zur Blütenbildung kommt. Sie wächst an feuchten und zum Teil auch salzigen Stellen. Als 'Bauchpflanze' (die man nur sieht, wenn man auf dem Bauch liegt, [271]) lässt sie sich für Untersuchungen auch in Petrischalen anziehen, photoperiodisch induzieren und auswerten (Abbildung 13.23). Ein Stamm vom Yukonfluß in Alaska kann bereits im Keimlingsstadium durch einen einzigen Kurztag zum Blühen induziert werden (Abbildung 13.24, [271]). Ob die Induktion erfolgreich war, lässt sich schon einen Tag nach der Induktion feststellen.

Mit *Chenopodium rubrum* lassen sich leicht photoperiodische Versuche in Praktika und Schulen durchführen ([380]).

Es wurde vermutet, dass der Blühimpuls elektrischer Natur sein könnte. Das konnte aber in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden ([2]). Demnach ist der Blühimpuls eher chemischer Natur.

Abbildung 13.23: Apex von *Chenopodium rubrum* im vegetativen (links, im Langtag gehalten, mit Blattprimordien und Achselknospenprimordien) und im reproduktiven Zustand (rechts, im Kurztag gehalten, ovariale Primordien, Antherenprimordien, Perianthprimordien, Blattanlagen) von oben gesehen. Skala 0.1 mm. Nach [271]

Beispiele für Langtagpflanzen

Zu den Langtagpflanzen gehören *Hyoscyamus niger*, *Arabidopsis thaliana*, *Avena sativa* (Frühjahrssorten), *Lemna gibba* G3, *Nicotiana silvestris*, *Rudbeckia hirta*, *Sedum spectabile*, *Sinapis alba* und *Trifolium pratense*. Quantitative Langtagpflanzen sind *Brassica campestris* und *rapa* c.v. *Ceves*, *Hordeum vulgare*, *Lolium temulentum*, *Secale cereale* (Frühlingsformen), *Oenothera rosea* und *Trifolium pratense* cv. *Americ. Medium*.

Die Zahl induktiver Zyklen für Blühinduktion ist unterschiedlich: Durch einen einzigen Langtag werden *Anagallis arvensis*, *Sinapis alba*, *Brassica campestris* cv. *Ce-*

13.2 Photoperiodismus bei Pflanzen

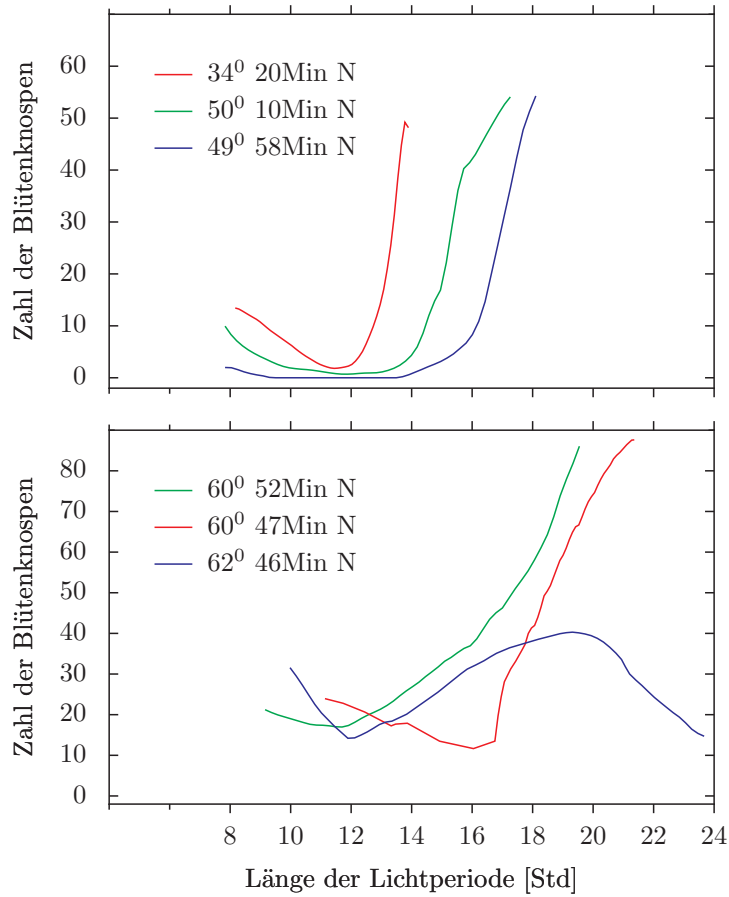


Abbildung 13.24: Abhängigkeit der photoperiodischen Blühinduktion von der Tageslänge bei 6 verschiedenen *Chenopodium rubrum* Stämmen von unterschiedlichen geographischen Breiten. Nach [271]

ves, *Lemna gibba* und *Lolium temulentum* zur Blütenbildung induziert. Zwei bis drei Tage braucht *Hyoscyamus niger*, 4 Tage *Arabidopsis thaliana* und 6 Tage *Silene armeria*.

Wir werden näher auf den Photoperiodismus der Blühinduktion der Langtagpflanze *Arabidopsis thaliana* eingehen.

Arabidopsis thaliana

Arabidopsis thaliana wurde 1905 von Laibach (siehe [840]) als geeignetes Untersuchungsobjekt in die Botanik eingeführt ([1060]). Diese Pflanze hat eine Reihe von Vorteilen, vor allem eine kurze Generationszeit von nur 3 Wochen. *Arabidopsis thaliana* ist klein und anspruchslos, hat ein kleines Genom und ist Selbstbestäuber.

Arabidopsis thaliana ist eine fakultative Langtagpflanze: Langtag beschleunigt das Blühen, Kurztag verzögert es, kann aber das Blühen nicht unterbinden (Abbildung 13.25). Es gibt verschiedene Rassen, deren photoperiodische Reaktionen auf Langtag sich unterscheiden. Es gibt frühe, mittlere und späte Sommer-Einjährige und Winter-Einjährige. Die frühesten (Wa) blühen bereits 11 Tage nach der Keimung, die spätesten 112 Tage danach. Für die Induktion der Blütenbildung genügen 4 Tage Dauerlicht. Während der photoperiodischen Induktion von *Arabidopsis thaliana* spielt nicht nur die Länge der Lichtperiode eine Rolle, sondern auch die Wellenlänge und die Intensität. Blaues Dauerlicht induziert Blühen. Rotes Dauerlicht ist bei *Arabidopsis* ohne Wirkung. Die kritische Tageslänge beträgt für die Varietät Wa nur 4 h, für die Varietät Gr 5 h. Um den photoperiodischen Effekt zu messen, kann die Sichtbarkeit der ersten Blütenprimordien, die Zeit des Öffnens der ersten Blüten oder die Zahl der Rosetten- und Stängelblätter be-

nutzt werden.

Während physiologische Studien an dieser Pflanze bisher nicht viel dazu beigetragen haben, die Vorgänge bei der Induktion der Blütenbildung zu verstehen, sind Mutanten und molekularbiologische Untersuchungen in neuester Zeit sehr hilfreich gewesen. Für Zusammenfassungen siehe [267], [816], [1385], [1186]. Es gibt eine ganze Reihe von Mutanten, in denen die photoperiodische Reaktion von *Arabidopsis thaliana* geändert ist. Über 80 Gene beeinflussen die Blühzeit (*flowering time genes*). Andere betreffen die Photorezeptoren des photoperiodischen Reizes. So wurden einige Gene identifiziert, die durch Blaulicht aktiviert werden und auf dem Weg zur Blühinduktion das morphogenetische Programm starten ([732]). Außerdem gibt es Mutanten, bei denen die Übertragung des Signals beeinflusst ist, das den photoperiodischen Reiz nach der Perzeption weiterleitet.

Es hat sich folgendes Bild ergeben, das sich sicherlich noch im Einzelnen ändern wird: Bei *Arabidopsis thaliana* wird der Übergang vom vegetativen zum reproduktiven Wachstum durch verschiedene Faktoren verzögert. Auf diese Weise erreicht die Pflanze eine gewisse Größe, bevor sie Blüten bildet. Zu diesen Faktoren gehört EMF1 und EMF2. Die Mutanten *emf1* und *emf2* beginnen schon sehr früh zu blühen. Die normale Hemmung der Blütenbildung wird durch drei Wege aufgehoben: ein autonomer Weg, ein Langtag-Weg, und ein Gibberellinsäure-Weg (Abbildung 13.26). Bei einigen Stämmen ist ein vierter Weg beteiligt, nämlich Vernalisation. Eine längere Periode niedriger Temperatur während des Winters ist nötig, damit die Pflanzen im nächsten blühen.

Es gibt also eine Redundanz von Wegen

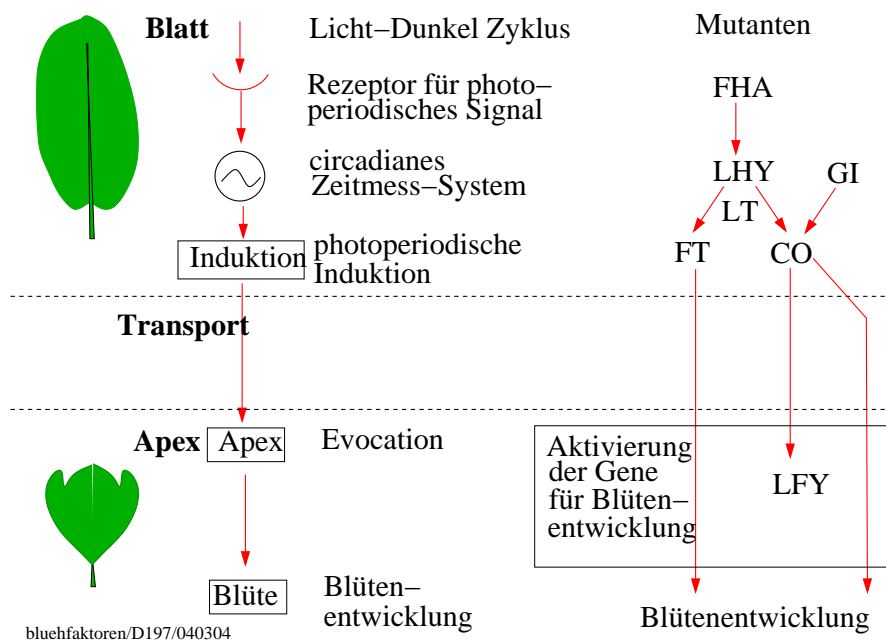


Abbildung 13.27: Modell der Interaktionen von Genen, die das Blühen von Arabidopsis im Langtag fördern. Mutationen in *FHA*, *LHY*, *GI*, *CO* und *FT*-Genen verzögern das Blühen im Langtag. Das *FHA* Gen kodiert einen Blaulicht-Rezeptor und wirkt am Anfang des photoperiodisch induzierenden Vorgangs. Fehlt *LHY*, fällt der circadiane Rhythmus aus. Das Gen wird demnach für das Funktionieren der circadianen Uhr benötigt. Im Langtag wird mehr *CO* gebildet und dadurch Gene wie *LFY* aktiviert, die für die Blütenentwicklung wichtig sind. *GI* liegt im gleichen Pfad und oberhalb von *CO*. Auch *FT* liegt auf dem Langtag-Weg, aber auf einem Nebenpfad, durch den andere Gene der Blütenentwicklung als *LFY* aktiviert werden. Nach [267]



Abbildung 13.25: *Arabidopsis* als fakultative Langtagpflanze. Oben blühend, unten vegetativ

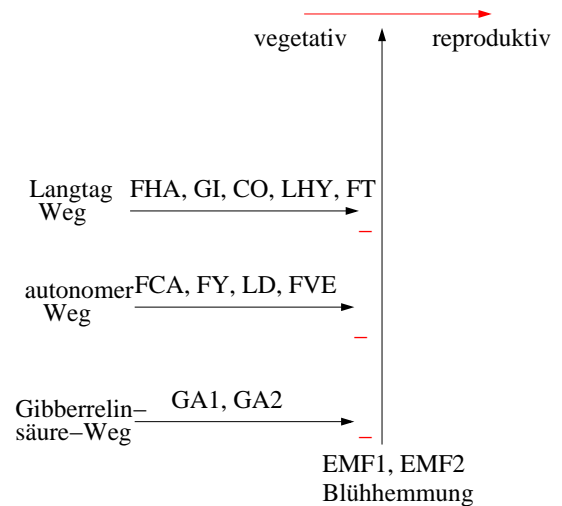


Abbildung 13.26: Schema der verschiedenen Wege, mit denen bei *Arabidopsis thaliana* die Hemmung der Blühinduktion aufgehoben werden kann: ein autonomer Weg, ein Langtag-Weg, und ein Gibberellinsäure-Weg. Nach [267] auf Grund von Vorschlägen von [816], [817] und [963]

und Genen, die die Blühinduktion steuern (die Repression des Blühens aufheben). Der autonome Weg wird eingeschlagen, wenn lange Zeit Kurztag herrscht. Er führt dann trotz ungünstiger photoperiodischer Bedingungen zum Blühen, wenn die Pflanzen alt genug sind. Die Redundanz ist wohl auch der Grund, warum man keine Mutante gefunden hat, die im Kurztag nie blüht. Der Gibberellinsäure-Weg kommt zum Tragen, wenn *Arabidopsis thaliana* unter Kurztagbedingungen stehen. Gibberellinsäure ist dann zum Blühen nötig. Der Langtag-Weg wird eingeschlagen, wenn die Pflanzen in Langtag kommen. Den bisher bekannten Mutanten, die diesen Weg beeinträchtigen, fehlen Gene, die beim Übertragen des photoperiodischen Signals eine Rolle spielen. Wie diese zwischen der Aufnahme des pho-

toperiodischen Reizes und der photoperiodischen Reaktion, nämlich der Umstimmung zum Blühen, angeordnet sind, zeigt Abbildung 13.27.

Wie die Tageslänge wahrgenommen wird:

Verschiedene Modelle in Abschnitt 20.16 diskutieren, wie die Photoperiode durch Organismen gemessen wird. Die wichtigsten sind das externe und das interne Koinzidenzmodell. In beiden wird angenommen, dass circadiane Uhren bei der Tageslängenmessung beteiligt sind. Allerdings sind bei Langtagpflanzen auch die Dauer, Intensität und Wellenlänge des Lichtes für die Blühinduktion wichtig. Ein abgewandeltes externes Koinzidenzmodell wurde für Langtagpflanzen vorgeschlagen. Der Licht-Dunkel-Wechsel interagiert direkt oder indirekt mit einem internen Rhythmus der Dunkelrot-Empfindlichkeit oder verschiebt dessen Phase. Dadurch fallen maximale Dunkelrot-Empfindlichkeit und Lichtperiode zusammen und Blühen wird gefördert ([517], [1469]).

Mutanten, die die Perzeption des Lichtes beeinflussen, wurden untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass bei *Arabidopsis* Phytochrome und Cryptochrome daran beteiligt sind, die photoperiodische Umwelt zu erkennen. CRY2 scheint Blühen zu fördern, PHYB zu hemmen (Übersicht: [896]). Somit fördern Dunkelrot und blaues Licht die Blühinduktion, während Rotlicht hemmt. CRY2 könnte Blühen fördern, indem es die hemmende Wirkung des PHYB im Rotlicht aufhebt. Auch PHYA ist an der photoperiodischen Blühinduktion beteiligt. Es könnte direkt die Expression oder Aktivität von Genen beeinflussen, die mit der Blühzeit zu tun haben, oder die Phase der circadianen Uhr verschieben.

Neben Mutanten, bei denen die Funktion der Photorezeptoren betroffen ist, sind auch solche bekannt, bei denen die Weiterleitung der durch das Licht bedingten Signale verändert ist. Solche Mutanten sind sowohl für das Phytochrom (siehe Abschnitt 20.13.1) als auch für den Blaulichtrezeptor bekannt.

Letztlich werden durch alle diese Pfade die *floral identity genes* hochreguliert, die für die Entwicklung der Blüten benötigt werden.

Die meisten Mutanten, bei denen die Blühzeit gegenüber dem Wildtyp geändert ist, deren photoperiodische Reaktion also anormal ist, haben einen normalen circadianen Rhythmus. Es gibt aber drei Mutanten, bei denen auch die circadiane Uhr beeinflusst ist: die Mutante *esd4* (kürzere Periode, [1384]), *elf3* (arrhythmisch, [1600]) und *lhy* (arrhythmisch, unveröffentlicht). Als Zeiger für die circadiane Uhr wurde die Blattbewegung benutzt und ein Luciferase-Konstrukt (CAB:LUC), das der Pflanze ein periodisches Leuchten vermittelt. Obwohl *elf3* und *lhy* beide arrhythmisch sind, blüht erstere früher (auch im Kurztag), letztere später. Es ist also kein direkter Zusammenhang zwischen der circadianen Uhr und der photoperiodischen Anormalität (Arrhythmie) zu beobachten ([202]). Es gibt dafür verschiedene Erklärungen:

1. *elf3* wirkt nicht direkt auf die circadiane Uhr, sondern auf den Eingang Lichtsignal-Uhr. Es ist bekannt (*phyB*), dass Änderungen im Lichttransduktionsweg das Blühen beschleunigen können. Es würde sich also um eine Wirkung handeln, die unabhängig ist von der auf den circadianen Rhythmus.
2. da die Uhr von *elf3* im Licht-Dunkel-

Wechsel noch funktioniert, könnte sie unterschiedlich auf Licht empfindlich sein und damit auch die photoperiodische Zeitmessung geändert sein.

3. *elf3* und *lhy* stoppen beide die Uhr, aber zu unterschiedlichen Phasen. Bei *elf3* ist sie in einer Phase gestoppt, in der die photoperiodische Reaktion gerade Licht-empfindlich ist. Es kommt zu einer verfrühten Blütenbildung, weil ja diese Phase dauernd anhält. Bei *lhy* dagegen ist die Uhr in einer Phase gestoppt, in der das photoperiodische System nicht Licht-empfindlich ist. Es kommt deshalb zu einem verspäteten Blühen.

Eine frühblühende Mutante ist *elf3*. Sie blüht auch im Kurztag früh und reagiert nicht auf die Tageslänge. Diese Mutante ist außerdem im Dauerlicht arrhythmisch in Bezug auf circadiane Blattbewegung und CAB-Expression. Da aber der Rhythmus im Licht-Dunkel-Wechsel noch zu beobachten ist und auch im Dauerdunkel auftritt, kann *ELF3* nicht Teil des circadianen Oszillators sein. Es scheint vielmehr eine Komponente zu sein, die sich zwischen dem Lichtrezeptor und der Uhr befindet.

Um die photoperiodische Kontrolle des Blühens bei *Arabidopsis thaliana* besser zu verstehen, müssten durch Mutanten die beiden anderen Wege zur Unterdrückung der Blühinduktion, der GA-Weg und der autonome Weg, ausgeschaltet werden (zum Beispiel durch eine Doppelmutante *ga1;fca*). Dann bliebe nur noch der Langtag-Weg übrig, und man könnte jetzt gezielt nach Mutanten suchen, die in diesem Weg eingreifen. Es müsste dann bestimmt werden, an welchen Stellen die so gefundenen Mutationen eingreifen (siehe die Abbildung 13.27). Außerdem müsste festgestellt werden, wo die so gefun-

denen Gene in der Pflanze funktionieren. Das lässt sich durch genetische Sektoren in transgenen Pflanzen oder in bestrahlten Pflanzen erreichen ([466]).

13.3 Diapause

Photoperiodischen Wirkungen sind auch bei Insekten weit verbreitet. Das Wachstum, die Entwicklung, die Gestalt (Morphen) und das Verhalten der Tiere (zum Beispiel Wanderungen) werden beeinflusst. Besonders gut untersucht sind photoperiodische Unterbrechungen der Entwicklung. In diesem 'Diapause'-Zustand können ungünstige Bedingungen wie niedrige Temperatur und Trockenheit besser überdauert werden. Zwar gibt es eine ganze Reihe von Umweltfaktoren wie Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Qualität des Futters, die ungünstige Jahreszeiten ankündigen. Aber die Photoperiode ist der zuverlässigste und genaueste Informant und wird deshalb auch von vielen Insekten als Jahreskalender benutzt. Bereits 10 bis 15 Minuten Unterschied in der Tageslänge kann darüber entscheiden, ob Diapause eintritt oder die Entwicklung weitergeht. Wie die Tageslänge gemessen wird, ist in verschiedenen Modellen vorgeschlagen worden (Unterabschnitt 13.3.15).

Wir werden Beispiele kennen lernen, wie bei Insekten die Entwicklung photoperiodisch kontrolliert wird. Diapause kann in allen Stadien eines Insekts auftreten, also im Ei-, Larven-, Puppen- und Adultstadium. Sie ist aber Art-spezifisch, also genetisch kontrolliert. Die dabei von den Insekten benutzten Photorezeptoren sind in einigen Fällen bekannt. Wie die Entwicklung durch Diapause unterbrochen wird und welche physiologischen

und neuroendokrinen Mechanismen dabei beteiligt sind, ist ebenfalls in einigen Fällen untersucht.

Während der Diapause ist der Stoffwechsel niedrig, der Wassergehalt gering, das Verhalten geändert und die Spermatogenese und Vitellogenese gedrosselt. Im Unterschied zur Diapause ist die *Quieszenz* eine unmittelbare Reaktion auf ungünstige Bedingungen. Sie wird wieder beendet, sobald die Bedingungen günstig sind. Ein Beispiel für Quieszenz bietet die Chironomide *Polypedilum vanderplanki*. Die Larven leben in Wasseransammlungen von exponierten Felsen in Teilen West- und Ostafrikas. Während der Trockenzeit trocknen die Vertiefungen aus und die Larven dehydrieren fast völlig ([637]). Sie können aber in diesem Zustand über viele Jahre überleben und alle möglichen brutalen Behandlungen ertragen wie kurze Erhitzung auf etwas über 100°C, flüssiges Helium, einen Tag absoluten Alkohol, eine Woche reines Glycerol.

Mehr Informationen zur Diapause in [1318].

13.3.1 Kannenpflanzen-Zuckmücken

In Mooren und Sümpfen Michigans und anderer Staaten der USA und Kanadas findet man pitcher plants. Ihre Blätter sind Kannen-artig und teilweise mit Wasser gefüllt. Leert man den Inhalt eines solchen Blattes in eine flache Schale, sieht man sofort, warum sie diesen seltsamen Namen bekommen haben: In der Flüssigkeit sind hunderte ertrunkener Insekten oder Teile von ihnen. Wenn wir ein Blatt aufschneiden und uns die innere Oberfläche genauer ansehen, erkennen wir Zellen, deren Kutikula Dachziegel-artig die darunter liegenden Zellen überdecken. Außer-

dem ist die Kutikula glatt. Es ist ein idealer Mechanismus, um zu verhindern, dass die Insekten und anderen kleinen Tiere wieder aus der Kannenfalle herauskommen, nachdem sie hineingefallen sind. (Abbildung 13.28). Sie ertrinken schließlich, zerfallen und dienen der Pflanze als Stickstoffquelle. Stickstoff ist in diesem Biotop knapp.

Mit etwas Glück findet man Larven der 'pitcher plant Mücken', zum Beispiel die der Art *Metriocnemus knabi*. Sie gehören zu den Chironomiden. Sie leben im Wasser der Kannen, ernähren sich von den ertrunkenen Tiere und durchlaufen vier Larvenstadien. Nach etwa vier Wochen (bei 23°C) bilden die Vorpuppen einen gelatineartigen Kokon, eine Art Puppenwiege, dicht über der Wasseroberfläche an der Innenseite der Kannen. In ihm wird die Puppe gebildet. Nach 2-3 Tagen (23°C) schlüpfen die Imagines. Sie sind beflügelt, paaren sich und die Weibchen legen ihre Eier als Paket auf die Wasseroberfläche in den Kannen ab (Abbildung 13.28). Ab September (35°N) werden keine Vorpuppen mehr gebildet. Stattdessen gehen die Tiere im letzten (vierten) Larvenstadium im Wasser der Kannenblätter in Diapause über. Der Stoffwechsel wird abgesenkt und die Larven werden frostresistent. Ab Februar/März wird die Diapause beendet (Abbildung 13.29). Die Tiere kriechen aus dem Wasser und verpuppen sich an den Innenwänden der Kannen. Nach der Metamorphose schlüpfen die Adulttiere, paaren sich, legen Eier ab und der Entwicklungszyklus beginnt von neuem. Im Sommer gibt es keine Diapause: Die Larven verpuppen sich ohne Entwicklungsstop.

Bei diesem Insekt wird die Diapause photoperiodisch induziert und beendet. Die kritische Tageslänge liegt bei 13.5 Stunden (Abbildung 13.30, [1138]). Sie ist

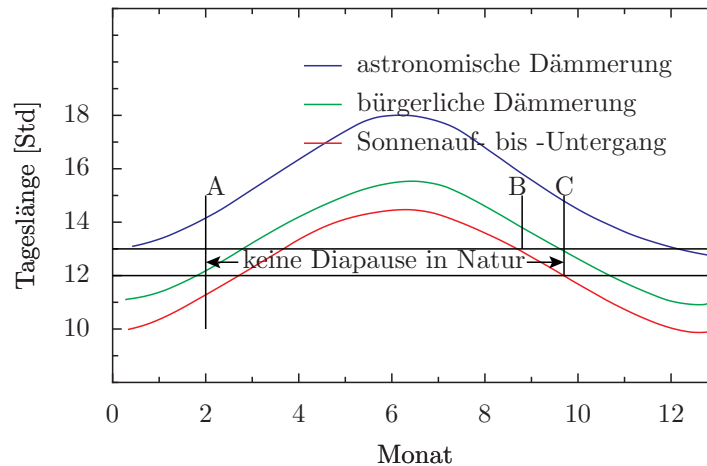


Abbildung 13.29: Ab Ende Februar/Anfang März werden im Freiland die ersten Puppen beobachtet (A mit senkrechter Markierung). Das ist also der Termin, zu dem die Diapause beendet wird. Puppen finden sich noch bis Mitte September (B mit senkrechter Markierung). Ende September (C mit senkrechter Markierung) wurden keine Puppen mehr beobachtet. Zwischen B und C liegt also der Zeitpunkt, zu dem die Diapause stattfindet. Nach [1138]

temperaturunabhängig. 10 bis 14 induzierende Kurztage sind nötig. Die photoperiodische Lichtempfindlichkeit der Tiere ist extrem groß: 0.00025 Lux wirken noch induzierend. Wahrscheinlich ist das eine Anpassung an die Licht-arme Umgebung im Inneren der Kannenblätter, die noch zusätzlich durch einen Blattdeckel überdeckt werden und von *Sphagnum* Moosen und anderen Pflanzen umgeben sind. Diapause bei anderen Kannenpflanzen-Mücken wurde von Bradshaw und Mitarbeitern ([145], [146], [146], [559]) untersucht. Zahlreiche andere Beispiele für Diapause könnten gegeben werden. Um zu vermeiden, dass das Buch zu dick wird und der Leser nicht mehr weiter liest, werden nur ein paar weitere Beispiele unter verschiedenem Gesichtswinkel gebracht. Für spezielle Literatur siehe [1318], [72], [867], [915], [1454]; [1508] und [831] über Spinnmilben.

13.3.2 Photoperiodismus und Polymorphismus bei Blattläusen (*Hemiptera*)

Blattläuse gehören zur Ordnung der Schnabelkerfe (*Hemiptera*), der Überfamilie der *Aphidoidea* und der Familie der *Aphididae* (Blattläuse im engeren Sinn). Sie finden sich vor allem in den gemäßigten Breiten. Sie sind klein, unansehnlich und haben eine hohe Individuendichte (bis zu 50 000 Tiere pro Hektar). Kulturpflanzen und Bäume können durch den Massenbefall geschädigt werden. Es gibt mehrere Generationen pro Jahr mit einem komplizierten Entwicklungszyklus. Die hemimetabolen Tiere häuten sich vier mal. Die Weibchen sind vivipar (lebendgebärend, wobei die Larven bereits im Mutterleib aus den Eischalen schlüpfen) und in einigen Generationen parthenogenetisch (aber diploid). Es treten mehrere Morphen auf, geflügelte (*Alatae*) und ungeflügelte (*Apterae*): Sie

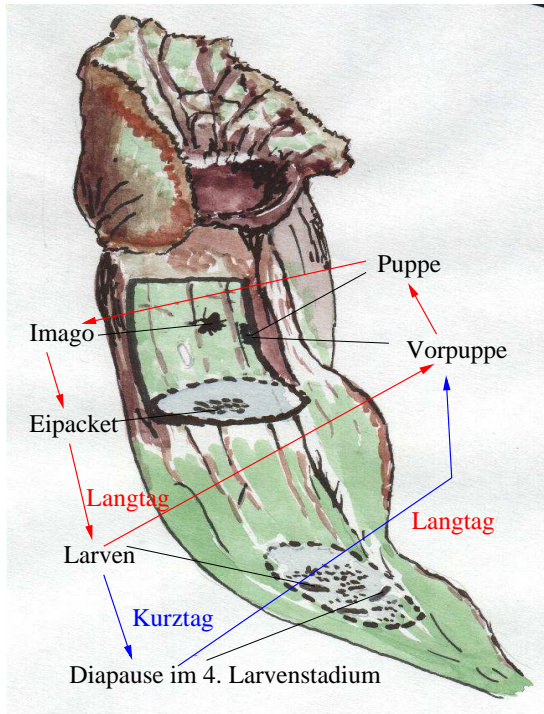


Abbildung 13.28: Die Larven der Kannenpflanzmücke *Metriocnemus knabi* leben im Wasser der Blätter der Kannenpflanz *Saracenia purpurea*. Nach vier Larvenstadien in der Flüssigkeit der Kannen bilden die Vorpuppen einen gelatineartigen Kokon dicht über der Wasseroberfläche an der Innenseite der Kannen. In ihm wird die Puppe gebildet. Nach 2-3 Tagen (23°C) schlüpfen die Imagines. Sie sind beflügelt, paaren sich und die Weibchen legen ihre Eier als Paket auf die Wasseroberfläche in den Kannen ab. Nach [1138]

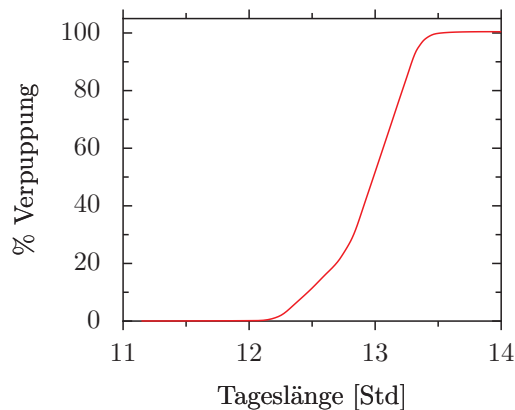


Abbildung 13.30: Im Labor wurde untersucht, wie die Puppenbildung (also keine Diapause) von der Tageslänge abhängt. Nach 40 Tagen bei 12 stündiger Lichtperiode waren noch alle Tiere in Diapause, bei 13 stündiger Lichtperiode hatten sich alle Tiere verpuppt (Diapause beendet). Die kritische Tageslänge liegt demnach zwischen 12 und 13 Stunden. Nach [1138]

zeigen Polymorphismus.

Wir wollen uns den gesamten Generationszyklus ansehen (Abbildung 13.31). Im Kurztag des Herbstes treten 'Sexuales' auf mit Männchen und oviparen Weibchen, die Eier ablegen. Diese überwintern. Im Frühjahr schlüpfen Larven und entwickeln sich zur Fundatrix. Im Langtag des Sommers werden mehrere Generationen flügellosen 'Virginoparae' gebildet. Sie pflanzen sich parthenogenetisch fort. Wenn im Herbst die Tage kürzer werden, entwickeln sich flügellose 'Oviparae' (Abbildung 13.31). Geflügelte Formen treten unter ungünstigen Bedingungen wie zum Beispiel bei Überbevölkerung oder bei gilbenden Blättern auf. Die geflügelten Formen können bis zu 1300 km Entfernungen zurücklegen.

[955] entdeckte bei der Erdbeerlaus *Aphis forbesi* die photoperiodische Steue-

13 Photoperiodismus

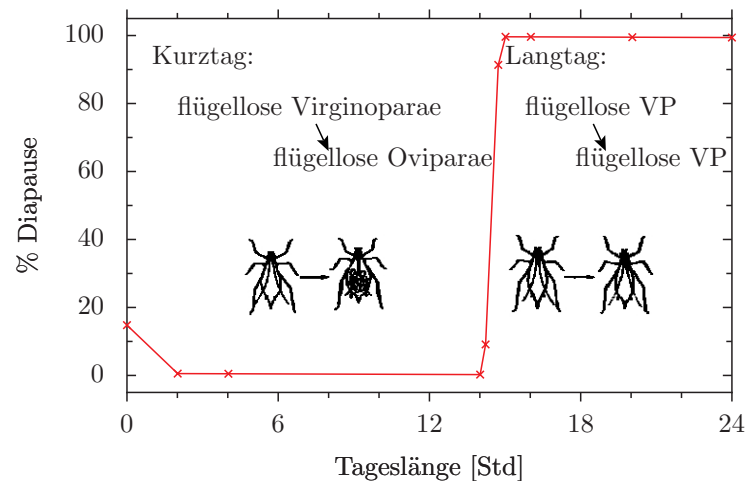


Abbildung 13.31: Photoperiodische Steuerung des Generationswechsels bei der Blattlaus *Megoura viciae*. Aus den überwinterten Eiern der oviparen Weibchen schlüpfen im Frühjahr Larven und entwickeln sich zur 'Fundatrix'. Diese flügellosen 'Virginoparae' erzeugen im Langtag mehrere parthenogenetische Generationen von weiteren Virginoparae (rechter Teil der Abbildung). Im Kurztag werden flügellose 'Oviparae' erzeugt (linker Teil der Abbildung). Die kritische Tageslänge für diese beiden Alternativ-Reaktionen liegt bei 14 Stunden 55 Minuten. Nach [870]

zung des Polymorphismus. Die Tageslänge wird über Photorezeptoren wahrgenommen, die sich im Gehirn befinden und wahrscheinlich neurosekretorische Zellen sind (Abbildung 13.32, [869]). Diese Zellen sind auch Effektoren und steuern die photoperiodische Reaktion. Das wirksamste Licht für die photoperiodische Reaktion von *Megoura viciae* ist blau (Wellenlängen von 440 bis 510 nm, Abbildung 13.33). Die kritische Tageslänge ist zum Teil sehr genau (10 Minuten!).

13.3.3 Kartoffelkäfer

Käfer bilden die größte Ordnung der Käfer und aller Tiere überhaupt. Es gibt mindestens 500000 Arten. Nur bei 10% sind die Larvenstadien und die Lebensweise bekannt. Sie sind auf der gesamten Erde verbreitet und kommen in allen Kontinen-

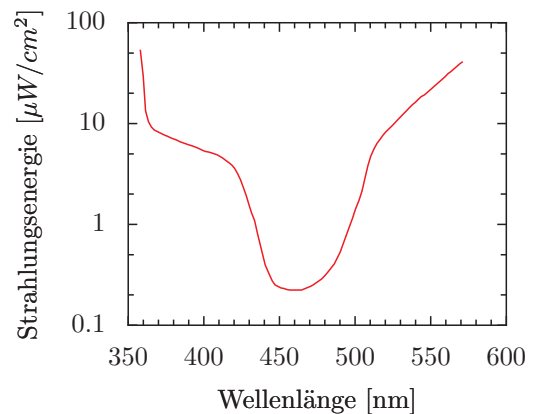
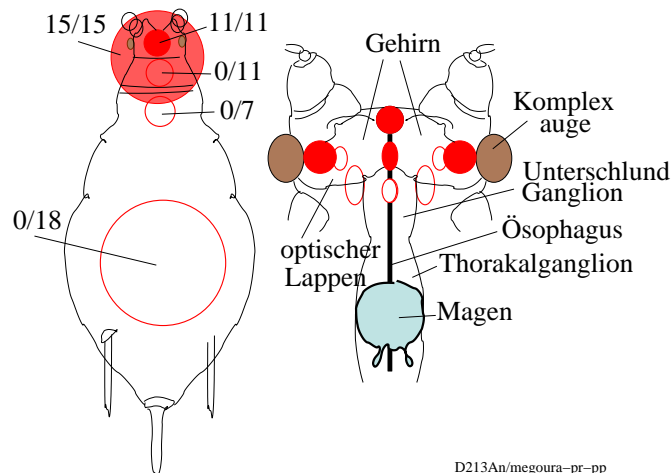


Abbildung 13.33: Aktionsspektrum der photoperiodischen Induktion bei *Megoura viciae*: Am wirksamsten ist Blaulicht (Wellenlängen von 440 bis 510 nm). Nach [872].



D213An/megoura-pr-pp

Abbildung 13.32: Photorezeptoren für die photoperiodische Kontrolle der Bildung von 'Virginoparae' im Langtag oder der 'Oviparae' im Kurztag bei *Megoura viciae*. Einzeltieren wurde zunächst ein Kurztag von 13,5 Stunden gegeben. Dieser wurde durch eine Stunde Farblicht 1,5 Stunden nach Beginn der Dunkelperiode zu einem Langtag, wenn die Wellenlänge des Lichtes photoperiodisch wirksam war. Das Zusatzlicht wurde mit einer Injektionskanüle auf verschiedene Teile des Körpers gerichtet. Die Belichtungsstellen sind durch rot umrandete Kreise/Ellipsen angedeutet. Bei photoperiodisch erfolgreicher Belichtung sind diese rot ausgefüllt. Links: Bestrahlung des Vorderteils: 15 von 15 Tieren (15/15) reagierten photoperiodisch. Bestrahlung der Mitte des Abdomens: Keins von 18 Tieren reagierte photoperiodisch). Nur bei Bestrahlung des Kopfes tritt die photoperiodische Reaktion ein. Rechts: Detaillierte Bestrahlung von Teilen der Kopfregion zeigt, dass das Gehirn und der optische Lappen empfindlich sind. Nach [869]

13 Photoperiodismus



Abbildung 13.34: Kartoffelkäfer *Leptinotarsa decemlineata* auf einer Kartoffelpflanze

ten vor. Selbst im Wasser, auf Gletschern, in Höhlen und Wüsten findet man sie.

Der Kartoffelkäfer *Leptinotarsa decemlineata* hat sich erst vor etwa 120 Jahren auf die Kartoffel umgestellt. Der Kartoffelkäfer ist durch etwa 10 schwarze Längsstreifen leicht erkennbar (Abbildung 13.34). Die Weibchen legen Eier ab, aus denen sich wieder eine Generation entwickelt. Beim Welken der Blätter im Spätsommer und Frühherbst (Kurztag) werden die Adultiere negativ phototaktisch, kriechen in den Boden und machen eine Diapause durch:

In mehreren Untersuchungen wurden die biochemischen und hormonellen Änderungen vor und während der Diapause untersucht. Die Atmung sinkt, Fett- und Glykogenreserven steigen, die Tiere fressen nicht mehr und die Gonaden werden rückgebildet. Nach der Überwinterung kommen die Kartoffelkäfer im Frühjahr wieder an die Erdoberfläche und suchen neue Futterpflanzen. Fressen, Wachstum, Fortpflanzung und Diapause sind mit der Entwicklung der Futterpflanzen synchronisiert.

Endokrinologisch wurde gezeigt, dass Kurztag über das Gehirn die Juvenilhormonproduktion und -abgabe der *Corpora allata* hemmt (Abbildung 13.35). Diapause kann bei nicht-diapausierenden Tieren

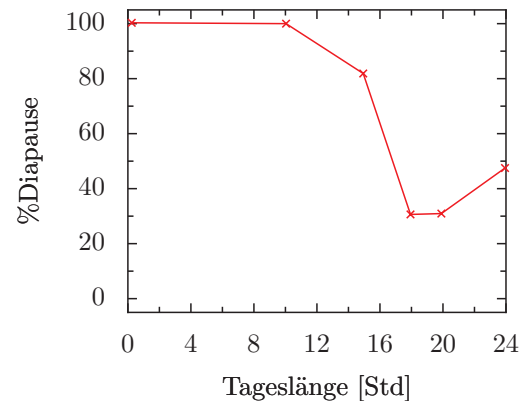


Abbildung 13.35: Kurztag induziert Diapause im Adultstadium des Kartoffelkäfers. Die kritische Tageslänge liegt bei einer Lichtperiode von etwa 16 Stunden. Nach [319]

induziert werden, indem die *Corpora allata* entfernt werden. Wiedereinpflanzung der *Corpora allata* bricht die Diapause.

Wegen der Schädigung im Kartoffelanbau wurde auch das Verhalten der Tiere intensiv untersucht.

Eine ganze Reihe anderer Insekten, die Schädlinge in der Landwirtschaft sind, besitzen Diapause. Um nur einige zu nennen: Die Baumwollmotte *Pectinophora gossypiella*, ein Schädling der Baumwolle, der Maiszünzler *Ostrinia nubilalis*, der 1912 von Europa nach USA gekommen ist, der Kiefernspinner *Dendrolimus pini*, ein gefährlicher Schädling von Kiefern.

13.3.4 Fleischfliege *Sarcophaga*

Die Fleischfliege *Sarcophaga argyrostoma* ist ein weiteres Beispiel für ein Insekt mit Diapause. Sie legt keine Eier ab, sondern Larven, die sich intrauterin entwickelt haben. Nach dem Schlüpfen durchlaufen sie drei Larvenstadien, verpuppen sich und beginnen die Metamorphose (Abbildung 13.36). Im Kurztag (kritische Tageslänge

14.5 bis 15 Stunden) wird die Entwicklung unterbrochen, bevor sich die Kutikula der Adulttiere im Puparium pigmentiert hat. Die Tiere gehen in Diapause über. Die photoperiodisch empfindliche Periode der Entwicklung betrifft die (intrauterinen) Embryonen (nach der Vitellogenese) und die drei Larvenstadien, vor allem aber das zweite und dritte. Eine bestimmte Zahl von Kurztagen ist nötig, damit es zur Diapause kommt (photoperiodischer Zähler). Die Lichtrezeptoren befinden sich im Gehirn. Im Kurztag kommt es zu Hormonmangel und damit zur Diapause ([311], [312]). Im Langtag wird die Metamorphose nicht durch Diapause unterbrochen. Die adulten Tiere schlüpfen, die Weibchen paaren sich und eine neue Generation kann entstehen.

Ob die Tiere sich in Diapause befinden, lässt sich leicht feststellen: Öffnet man das Puparium, sind Tiere in Diapause hell, pigmentierte Tiere haben keine Diapause ([1315]). Ein Praktikumsversuch dazu ist in [380] beschrieben.

Sarcophaga ist ein gutes Beispiel für das Modell der externen Koinzidenz ([1317], siehe Seite 485).

13.3.5 Fruchtfliege *Drosophila*

Mehrere Fälle von Diapause wurden bei *Drosophila*-Arten beschrieben. Diapause kann je nach Art im Adultstadium (*Drosophila robusta*, *Drosophila obscura*, *Drosophila phalerata*, *Drosophila littoralis*, *Drosophila transversa* und *Drosophila subobscura*), im Puppenstadium (*Drosophila alpina*) oder im Larvenstadium (*Drosophila deflexa*) stattfinden. *Drosophila deflexa* bleibt im Winter im Larvenstadium und verpuppt sich erst im Frühjahr ([62]). Eine Diapause im Adultstadium wurde während des Winters für *Drosophila nitens*

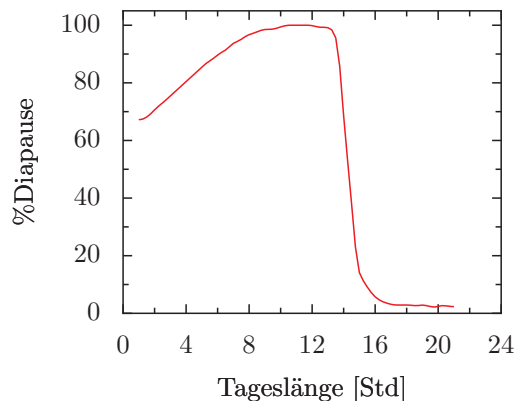


Abbildung 13.36: Die Fleischfliege *Sarcophaga argyrostoma* durchläuft drei Larvenstadien, verpuppt sich und die Metamorphose findet statt. Im Kurztag wird die Entwicklung der Fliege vor der Pigmentierung der Kutikula angehalten und eine Diapause beginnt. Dieses Stadium erkennt man an der unpigmentierten hellen Kutikula des Tieres. Im Langtag (kritische Tageslänge 14.5 bis 15 Stunden) findet keine Diapause statt. Das ist an den pigmentierten Fliegen im Puparium zu erkennen. Nach 311 und [312]

13 Photoperiodismus

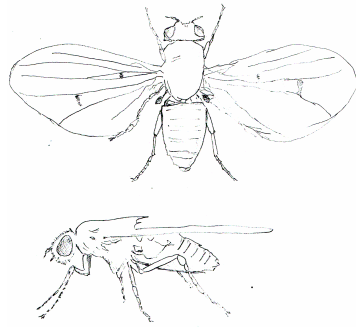


Abbildung 13.37: Weibchen der Fruchtfliege *Drosophila littoralis*. Vom Autor gezeichnet

([188]), *Drosophila robusta* ([204]), *Drosophila subobscura* ([62]) beschrieben. In Japan wurden zahlreiche Arten von Toda ([1479], [88]) und auch verschiedene *aurelia*-Arten auf ihre photoperiodische Reaktion hin untersucht. Die geographischen Rassen von den verschiedenen japanischen Inseln unterscheiden sich durch ihre Temperaturabhängigkeit ([1164]). Wahrscheinlich ist Diapause bei *Drosophila*-Arten in gemäßigten und vor allem in höheren Breiten weiter verbreitet als bisher bekannt.

Als Beispiel für Diapause bei *Drosophila* wird *Drosophila littoralis* vorgestellt (Abbildung 13.37). Die Weibchen sind photoperiodisch empfindlich. Bei Kurztag werden keine Eier gebildet. Die Gonaden bleiben klein. Es handelt sich also um eine Diapause im Adultstadium. Im Langtag wird die Diapause beendet (5 bis 10 Tage nötig). Die Art kommt in Europa in verschiedenen geographischen Rassen von Nordfinnland bis Italien vor. Je nach der geographischen Breite unterscheidet sich die kritische Tageslänge (Abbildung 13.38). Sie beträgt bei Tieren von Oulu (Stamm 1036, 65.0°N) 20 Stunden, 18.8 Stunden bei Tieren von Inari (68.8°N), 18 Stunden bei Tieren von Paltaamo (65.0°N), 12.3 Stunden bei Tieren von

Batumi (Stamm 1052, 41.6°N). Tiere vom Tessin (Stamm 1008, 46.2°N) haben keine Diapause ([860]).

Eine Diapause wird bei weiblichen *Drosophila melanogaster* durch Kurztag im Ovarstadium induziert. Wie in den meisten Fällen wird auch hier die Nachtlänge und nicht die Tageslänge gemessen und dafür ein circadianes System benutzt. [1321] zeigten, dass auch bei arrhythmischen Mutanten mit fehlender DNA des *per* Locus Diapause induziert wird (siehe Abbildung 13.39). Das zeigt erstens, dass bei der photoperiodischen Induktion und der lokomotorischen Aktivität sowohl auf molekularer als auch neuronaler Ebene verschiedene circadiane Mechanismen beteiligt sind. Zweitens wird damit klar, dass das *per* Gen nicht kausal beim Messen der Nachtlänge durch die photoperiodische Uhr beteiligt ist. Das *per* Gen beeinflusst aber die photoperiodische Zeitmessung, da bei Fliegen mit defektem (*per*⁰¹) oder fehlendem (*per*⁻) *per* Locus die kritische Dunkelperiode geändert ist. Bei diesen arrhythmischen Mutanten ist die kritische Lichtperiode bei *per*⁰¹ um 3 Stunden und bei *per*⁻ um 5 Stunden kürzer. Es gab aber keine Unterschiede in der kritischen Tageslänge zwischen Wildtyp einerseits und den kurz-periodischen (*per*^s) und lang-periodischen Mutanten (*per*^{L2}) andererseits.

Sowohl für die Synchronisation der circadianen Uhr als auch für die photoperiodische Zeitmessung sind die Komplexaugen und Ozellen weder essentiell noch nötig. Die verantwortlichen extraretinalen Rezeptoren und die circadiane Uhr befinden sich nicht in den optischen Lappen, sondern vielmehr im Zentralgehirn. Laterale neurosekretorische Zellen dienen als Schrittmacher und als Photorezeptoren. Die zellulären Grundlagen des photoperi-

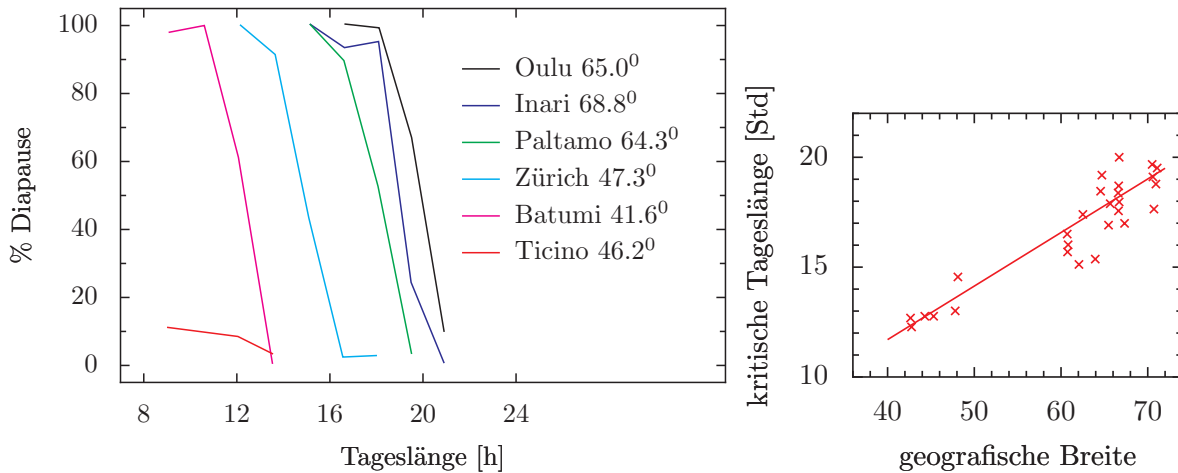


Abbildung 13.38: Die kritische Tageslänge nimmt bei verschiedenen geographischen Rassen (linke Kurven) von *Drosophila littoralis* mit höherem Breitengrad zu (40 bis 70°N, rechter Teil). Zur Lokalisation der Orte siehe auch die Karte im rechten Teil der Abbildung 13.55). Nach [860]

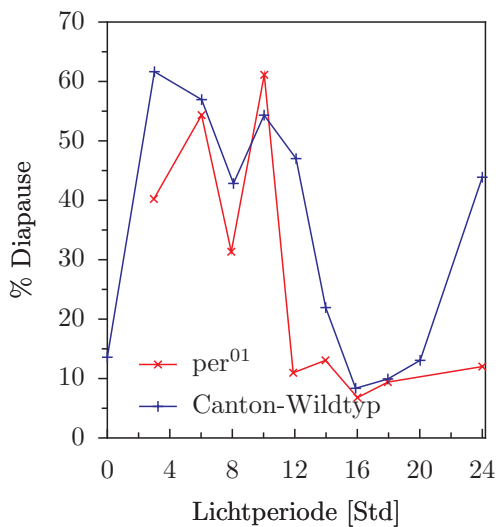


Abbildung 13.39: Das *per* Gen beeinflusst die photoperiodische Zeitmessung: Fliegen mit defektem *per*-Locus (*per*⁰¹) besitzen eine kritische Tageslänge, die um 3 Stunden kürzer als die des Wildtyps ist. Nach [1321]

odischen Mechanismus haben möglicherweise mit der pars intercerebralis des Mittelhirns zu tun.

Die Genetik der Diapause verschiedener Stämme von *Drosophila littoralis* wurde von einer Gruppe in Oulu (Finnland) untersucht ([860]). Der Faktor für Diapause segregiert wie eine einzelne Mendelsche Einheit (x-Chromosom, in der Nähe des *white*-Locus). Er ist variabel genug, um die unterschiedlichen kritischen Tageslängen (12 bis 18 Stunden) der verschiedenen geographischen Rassen zu erklären. Diapause ist dominant über nicht-Diapause ([929]). Bei der Tageslängenmessung sind neuronale und hormonelle Ereignisse beteiligt, wie an *Drosophila grisea* gezeigt wurde ([735]).

13.3.6 Diapause beim Seidenspinner

Als letztes Beispiel für Diapause wird der chinesische Seidenspinner *Bombyx mori*

ri vorgestellt. Er gehört zur Insektenordnung der *Lepidopteren* und dort zur Familie der echten Spinner (*Bombycidae*). Er kommt in den tropischen und subtropischen Regionen vor allem in Asien vor.

Der Lebenszyklus der Tiere und die photoperiodische Steuerung sind in Abbildung 13.40 dargestellt. *Bombyx mori* weist eine Diapause im Eistadium auf. Diese Seidenspinner sind Langtag-Tiere, im Gegensatz zu vielen anderen Insekten mit Diapause. Die Weibchen legen im Frühjahr, also unter Kurztagen, Eier ab. Sie entwickeln sich ohne Diapause. Weibchen im Langtag legen hingegen Diapause-Eier ab ([981]). Diapause beginnt in einem bestimmten embryonalen Stadium und hält so lange an, bis die Umgebungstemperatur für mindestens 14 Tage auf 5°C abgesunken ist. Die niedrige Temperatur beendet die Diapause. Während der Diapause findet keine Zellteilung statt (sie wird in der G-2 Phase gestoppt) und die Entwicklung des Embryos wird unterbrochen.

Unterschiede zwischen Kurztag- und Langtag-Tieren wurden gesucht und gefunden: Langtag³ induziert bei *Bombyx mori*-Weibchen in den neurosekretorischen Zellen des Gehirns ein Signal. Es gelangt auf neuronalem Weg zum Unterschlundganglion. Dort wird ein Diapause-Hormon produziert und ausgeschüttet (Abbildung 13.41). Über die Hämolymphe gelangt es zu den Ovarien und verhindert, dass sich die Embryonen entwickeln. Stattdessen gehen diese in Diapause ([1050]). Das Diapause-Hormon ist ein Neuropeptid aus 24 Aminosäuren. Es wurde kloniert ([1585], charakterisiert ([1588]) und synthetisiert ([667], [1299]).

³Die Kopfkapsel von *Bombyx mori* besitzt im Puppenstadium ein durchsichtiges Dreieck. Dadurch kann Licht leichter zu den Photorezeptoren im Gehirn gelangen ([138])

Das Diapause-Hormon-Gen wird im Subösophagalganglion von Puppen und pharaten Adulttieren exprimiert, aber nicht in anderen Geweben. Es konnte in 12 neurosekretorischen Zellen in der Nähe der ventralen Mittellinie des Subösophagalganglions lokalisiert werden. Diese Zellen sind in drei Gruppen angeordnet ([1311]). Sie produzieren das Diapause-Hormon und projizieren zum Corpus cardiacum ([665]). Diapause-Hormon, auch das synthetische, induziert die Expression des Trehalase-Gens in den sich entwickelnden Ovarien. Die Trehalase-mRNA stieg 4 Stunden nach der Injektion um das 6fache an ([667], [1431]).

Die Reaktionen während der Kühlperiode (5°C, Überwinterung) und danach sind durch die Arbeiten von Kai und Mitarbeitern biochemisch gut bekannt ([731]). Die Länge der Kühlperiode wird durch eine Esterase EA4 (Time-interval-measuring-esterase, eine ATPase) gemessen. Nach 14 Tagen niedriger Temperatur wird die EA4 sowohl in vivo als auch in vitro aktiviert. Dadurch läuft die Embryogenese wieder weiter ([730]). EA4 stellt also eine Art molekularen Zeitmesser dar (Abbildung 13.42).

Die Diapause der Embryonen in den Eiern wird durch eine Kälteperiode (5°C, Überwinterung) beendet. Die Zellen gehen dann rasch in die S-Phase über. Dabei misst ein Enzym die Dauer der Kühlung. Nach einer zweiwöchigen Kälteperiode wird die Embryonalentwicklung wieder in Gang gesetzt.

Parallel dazu wird auch eine Esterase (EA4=TIME, Time-Interval-Measuring-Esterase) aktiviert, und zwar in vivo und in vitro ([730]). EA4 besitzt eine Art Zeitmess-Aktivität, ist also ein molekularer Zeitmesser (Abbildung 13.42).

Welcher Mechanismus aktiviert diese Zeit-

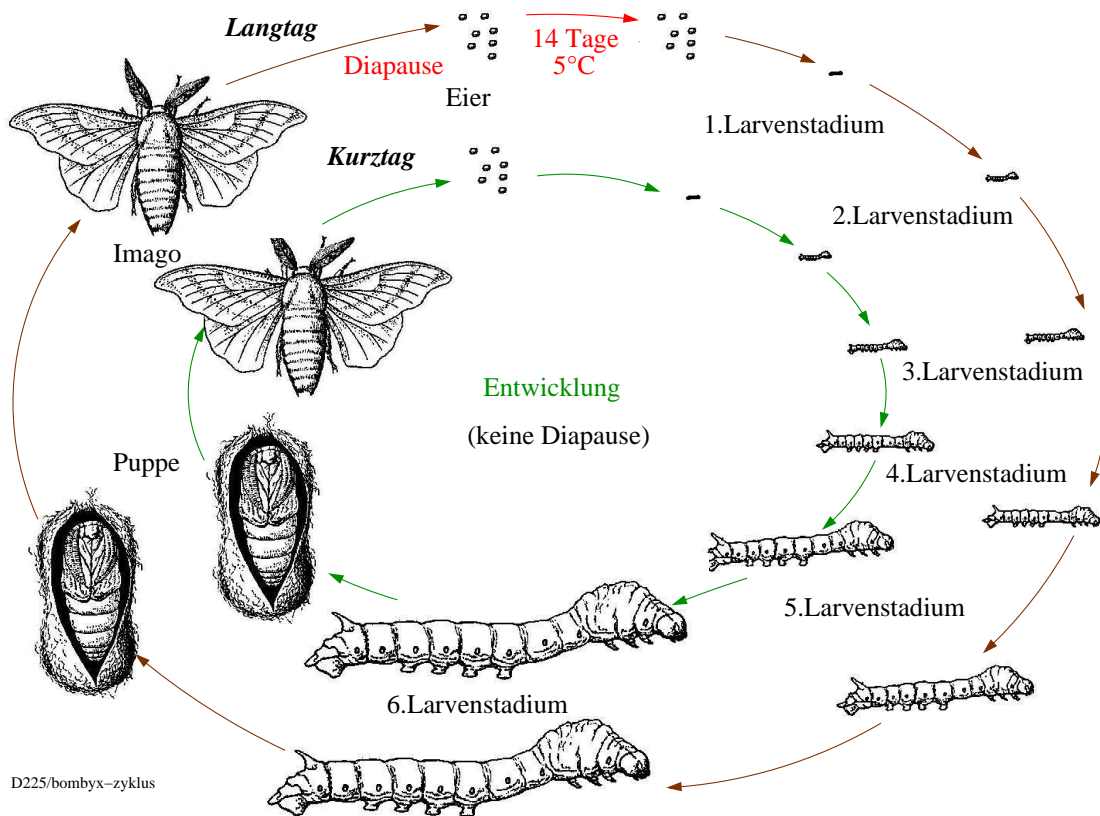


Abbildung 13.40: Die Weibchen des Seidenspinners legen im Kurztag Eier ab, die sich ohne Diapause entwickeln (innerer Kreis mit grünen Pfeilen). Aus den Eiern schlüpfen Larven, die sich vier mal häuten. Nach der letzten Häutung verpuppen sich die Tiere in einem aus Seide gesponnenen Kokon. Im Langtag entwickeln sich Weibchen, die Diapause-Eier produzieren (äußerer Kreis mit braunen Pfeilen). Sie überdauern den Winter. Diapause tritt in einem bestimmten Embryonalstadium auf. Zur Weiterentwicklung müssen die Embryonen für zwölf bis vierzehn Tage auf mindestens 5°C abgekühlt werden. Das setzt einen Prozess in Gang ('Weckeruhr'), der bei höherer Temperatur die Diapause beendet und die Entwicklung reaktiviert. Nach [677]

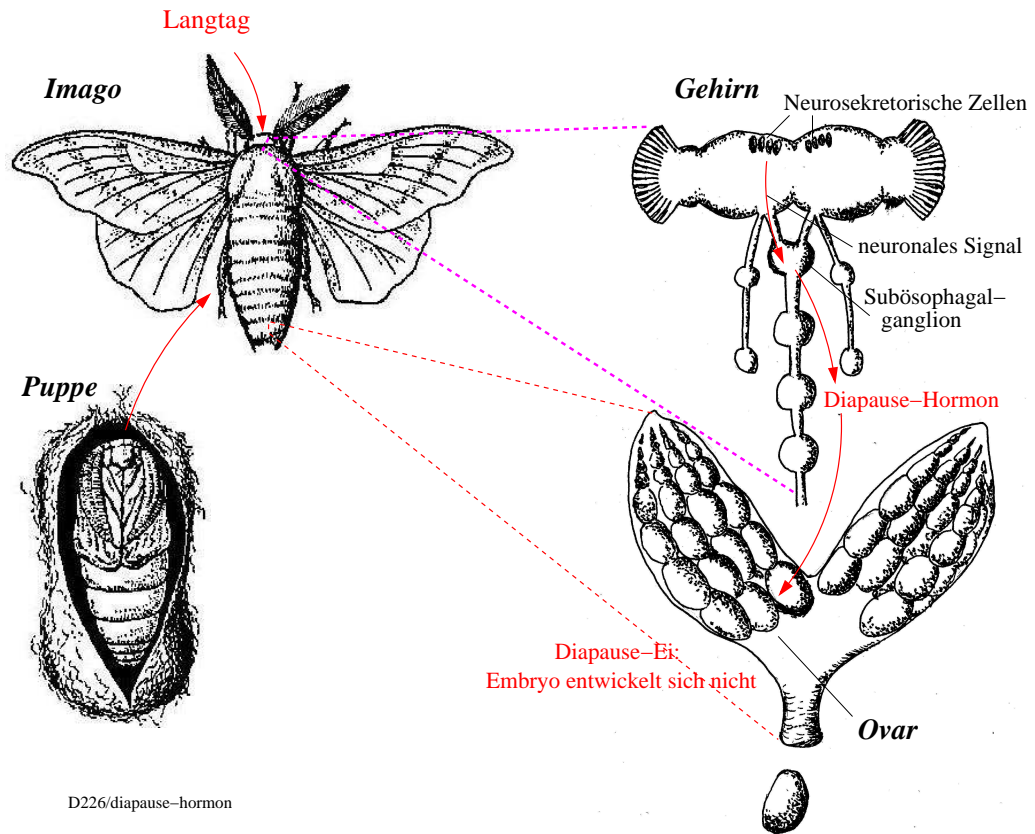


Abbildung 13.41: Geschlüpfte und noch in Puppen befindliche Weibchen von *Bombyx mori* werden im Langtag über neurosekretorische Zellen im Gehirn dazu induziert, Diapause-Eier abzulegen. Von den neurosekretorischen Zellen gelangt ein Signal über Nervenbahnen zum Unterschlundganglion. Im lateralen Teil des Unterschlundganglions befinden sich Diapause-Hormon-produzierende Zellen ([1311]). Von hier gelangt das Diapause-Hormon (ein Neuropeptid aus 24 Aminosäuren, [1586], [1311]) über die Hämolymphe zum Ovar. Es stimuliert die Trehalase (die für die Glykogensynthese zuständig ist), hemmt die Esterase A4 (die Dotterproteine für die Embryonalentwicklung aktiviert) und erhöht die Permeabilität für 3-Hydroxy-Kynurenin (welches die Bildung von Ommochromen und damit die Pigmentierung der Diapause-Eier bewirkt). Letztlich wird durch das Diapause-Hormon die Embryonalentwicklung im Diapause-Ei unterbunden ([677])

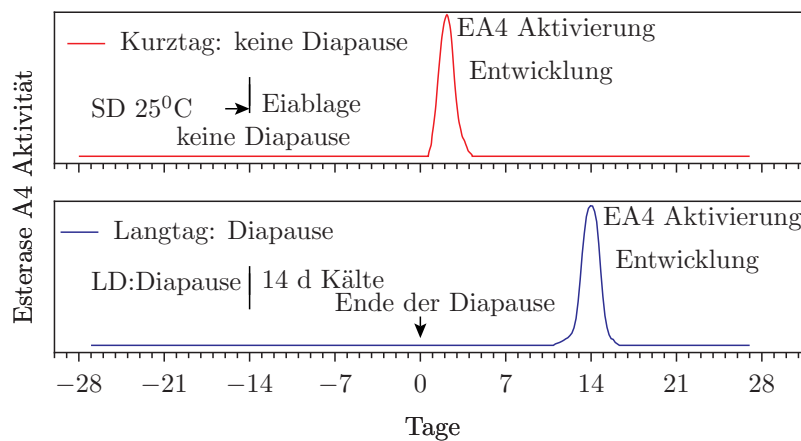


Abbildung 13.42: Im Kurztag werden von *Bombyx mori*-Weibchen Eier abgelegt, deren Embryonen eine hohe Aktivität der Esterase A4 haben. Sie entwickeln sich bei 25°C über die Larvenstadien zum Adulttier. Im Langtag ist die Esterase A4 nicht aktiv. Es wird eine Kälteperiode von mindestens 5°C benötigt, damit die Esterase A4 aktiv wird. Sie bricht die Diapause und die Embryonen können sich bei höherer Temperatur weiterentwickeln. Bei 25°C (x-Achse: 0-14) schlüpfen die Larven 14 Tage nach Ende der niedrigen Temperatur-Periode. Dabei misst die Esterase A4 (EA4=TIME, Time-Interval-Measuring-Esterase) die Dauer der Kühlung, indem sie intramolekular modifiziert und dadurch aktiviert wird. Das geschieht *in vivo* und *in vitro*. EA4 ist also ein molekularer Zeitmesser und Wecker. Nach [731]

messung? Eine bestimmte Komponente ist dazu nötig, PIN ('peptidyl-inhibitory needle'). Es ist ein Peptid mit bekannter Aminosäure-Sequenz ([678]) und stellt einen Faktor dar, der die Zeit festhält ([728]). Es bildet mit EA4 einen äquimolaren Komplex, durch den EA4 inaktiv wird. Bei niedriger Temperatur dissoziiert PIN von EA4. Das dauert bei 5⁰C 14 Tage⁴ und besteht aus einer Folge von Konformationsänderungen von EA4, deren Mechanismus in der Proteinstruktur eingebaut ist. Beim Übergang zu 25⁰C wird EA4 plötzlich für kurze Zeit aktiv ([729]). Danach nimmt die EA4-Aktivität wieder ab. Als Ergebnis treten die Embryozellen rasch in die S-Phase ein.

Statt durch niedrige Temperatur kann PIN auch über ein Sephadex Gelfilter entfernt werden. Die EA4 Aktivität ist dann bereits nach 7 Stunden in 25⁰C nachweisbar ([728]). In Gegenwart von PIN ist EA4 hitzestabil. Hohe Temperatur stört die Zeitmessung nicht ([731]).

Wir haben es hier also mit einem Zeitmessvorgang zu tun, der lange Zeiträume mit einem Sanduhrprinzip misst. Er legt nach einer bestimmten Zeit vom Ende der Diapause an einen Schalter in der Entwicklung um. Es ist noch unbekannt, wie EA4 die Embryogenese wieder in Gang setzen kann. EA4 ist ein Glycoprotein, dass am N-Ende mit einem Oligosaccharid verknüpft ist. Das Kohlenhydrat scheint für die Regulation der EA4 Zeitmessung durch Interaktion mit PIN entscheidend zu sein ([1453]). Andere Zeitmesser für Entwicklungsvorgänge sind bekannt (zum Beispiel [618]).

13.3.7 Charakteristika der Diapause

Nach diesen Beispielen für Diapause sind einige allgemeine Bemerkungen ange-

⁴wenn die Eier 2 Tage nach Eiablage in die niedrige Temperatur gebracht werden. Werden sie erst 10 Tage nach Eiablage gekühlt, dauert es 50 Tage

bracht. Diapause ist eine Strategie vieler Insekten und Milben, ungünstige Jahreszeiten zu überdauern ([288]). Sie ist ein Zustand der Dormanz, in dem die Entwicklung gestoppt oder drastisch reduziert ist, der Stoffwechsel niedrig ist, keine Reproduktion stattfindet, das Verhalten geändert ist und die Tiere gegen Kälte, Hitze oder Trockenheit resistent werden. Im Gegensatz zur Quieszenz beginnt die Diapause schon, bevor die Umweltbedingungen ungünstig werden. Sie endet erst, nachdem die *Diapauseentwicklung* beendet ist, auch wenn die Umweltbedingungen inzwischen wieder günstig sind.

Die Diapause wird meistens photoperiodisch induziert (Temperatur, Futter, Feuchtigkeit können in manchen Fällen ebenfalls eine Rolle spielen). Photorezeptoren (siehe Unterabschnitt 13.3.12) empfangen die photoperiodischen Signale und unterscheiden Licht von Dunkelheit. Die Länge der Nacht (die Tageslänge wird selten verwendet) wird durch ein System bestimmt, das dafür eine circadiane Uhr benutzt. Ein photoperiodischer Zähler summiert die photoperiodisch wirkenden Zyklen auf. Nach einer Mindestanzahl werden die Informationen an ein Zentrum geleitet, das die integrierte Information verarbeitet und die photoperiodischen Ereignisse an den Zielorganen kontrolliert (Abbildung 13.43). Nur in wenigen Fällen wird die Diapause auch photoperiodisch beendet. Normalerweise sind andere Bedingungen wie zum Beispiel eine bestimmte Zeit niedriger Temperaturen oder interne Vorgänge nötig, um die Diapause zu beenden.

13.3.8 Verschiedene Typen der Diapause

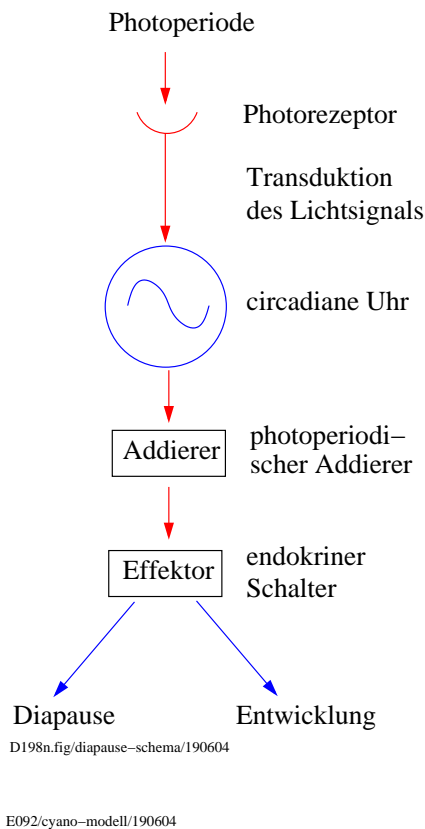


Abbildung 13.43: Ein Photorezeptor perzipiert photoperiodisch wirkendes Licht. Signale gelangen zu einem Zeitmeß-System, einer circadianen Uhr. Ein photoperiodischer Zähler summiert diese Signale. Wird ein Schwellenwert erreicht, findet in einem Zentrum die photoperiodische Induktion statt: Ein endokriner Schalter steuert die photoperiodische Kontrolle der Vorgänge an den Zielorganen. Sie führen je nach Photoperiode und Reaktionstyp zur Entwicklung oder zur Diapause (Entwicklungsstopp) des Tieres

In vielen Gebieten der gemäßigten und höheren geographischen Breiten sind die Winter für die Entwicklung von Organismen allgemein und für Insekten im besonderen ungünstig. Deshalb findet man hier Winterdiapause. In anderen Gebieten der Erde ist dagegen Trockenheit der begrenzende Faktor. Das gilt beispielsweise für Wüstengebiete. Hier findet man häufig Sommerdiapause. Die photoperiodischen Bedingungen, die zur Winterdiapause führen, sind Kurztage, die zur Sommerdiapause führen, Langtage ([1316]).

Bei Insekten, deren postembryonale Entwicklung ein Jahr oder mehrere Jahre dauert (univoltine Arten), erfolgt die Diapause bei jedem Tier in einem bestimmten Entwicklungsstadium. Man nennt diese Diapause obligat. Bei multivoltinen Arten mit mehreren Generationen pro Jahr ist die Diapause fakultativ: Sie tritt nur in der Generation ein, in der die äußeren Bedingungen die Diapause induzieren (zum Beispiel Kurztage im Herbst, Abbildung 13.44). Bei einigen Insekten wie zum Beispiel *Bombyx mori* gibt es Stämme mit obligatorischer Diapause und andere mit fakultativer Diapause ([677]).

13.3.9 Diapausestadien

Die Diapause kann im Puppenstadium, Adultstadium, Eistadium oder einem der Larvenstadien stattfinden. In welchem Stadium sie stattfindet, ist charakteristisch für die verschiedenen Arten. Wir haben bereits verschiedene Möglichkeiten kennen gelernt (Seite 280 bis Seite 283).

Die Larvendiapause findet meistens im letzten Larvenstadium statt. Aber auch hier gibt es Ausnahmen: Bei *Choristoneura*

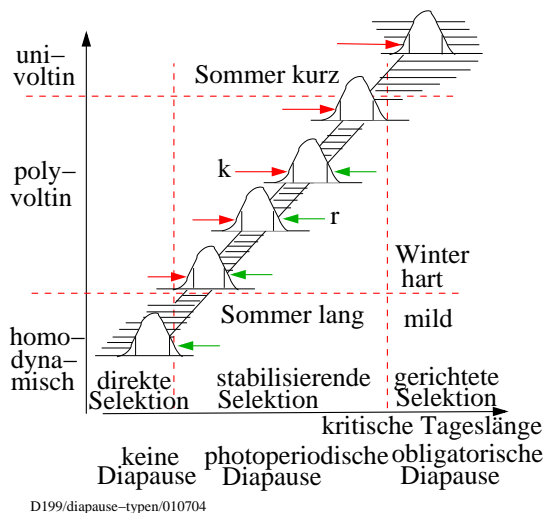


Abbildung 13.44: Obligate Diapause gibt es bei univoltinen Arten in einem bestimmten Entwicklungsstadium. Bei multivoltinen Arten mit mehreren Generationen pro Jahr ist die Diapause fakultativ: Sie tritt nur in der Generation ein, in der die äußeren Bedingungen die Diapause induzieren (zum Beispiel Kurztage im Herbst). Nach [927]

funiferana ist es das zweite Larvenstadium, in dem die Diapause auftritt ([573]), bei *Dendrolimus piri* kann die Diapause je nach den Bedingungen in verschiedenen Larvenstadien beobachtet werden ([484]).

Meistens ist das photoperiodisch empfindliche Stadium vor dem Stadium, in dem die Diapause stattfindet. Beispielsweise können junge Larvenstadien photoperiodisch induziert werden, während die Diapause erst im letzten Larvenstadium auftritt. Beim Seidenspinner *Bombyx mori* sind Ei und erstes Larvenstadium photoperiodisch empfindlich. Die Reaktion auf dieses Signal erfolgt im Muttertier: Es produziert ein Diapausehormon. Es verhindert die Weiterentwicklung des Embryos im Ei (siehe Unterabschnitt 13.3.6). Beim Riesenseidenspinner *Philosamia cynthia* sind die Larven im 4. und 5. Stadium auf Kurztage empfindlich. Bei *Diatraea oleracea* ist das letzte Larvenstadium für nur zwei Tage photoperiodisch empfindlich. Näheres in [1316].

13.3.10 Geographische Rassen

Da der Beginn der ungünstigen Bedingungen in den verschiedenen Gebieten unterschiedlich liegt, finden wir auch Unterschiede in der kritischen Tageslänge bei Stämmen verschiedener geographischer Breiten. Solche Ökotypen finden wir beispielsweise beim Bärenspinner *Acronycta rumicis* (oberer Teil der Abbildung 13.45). Hier sind die Unterschiede in der kritischen Photoperiode allmählich. Beim Kohlweisling *Pieris brassicae* dagegen gibt es nur zwei geographische Rassen (unterer Teil der Abbildung 13.45). Die Genetik solcher Rassen ist besonders gut an *Drosophila*-Arten untersucht ([860]).

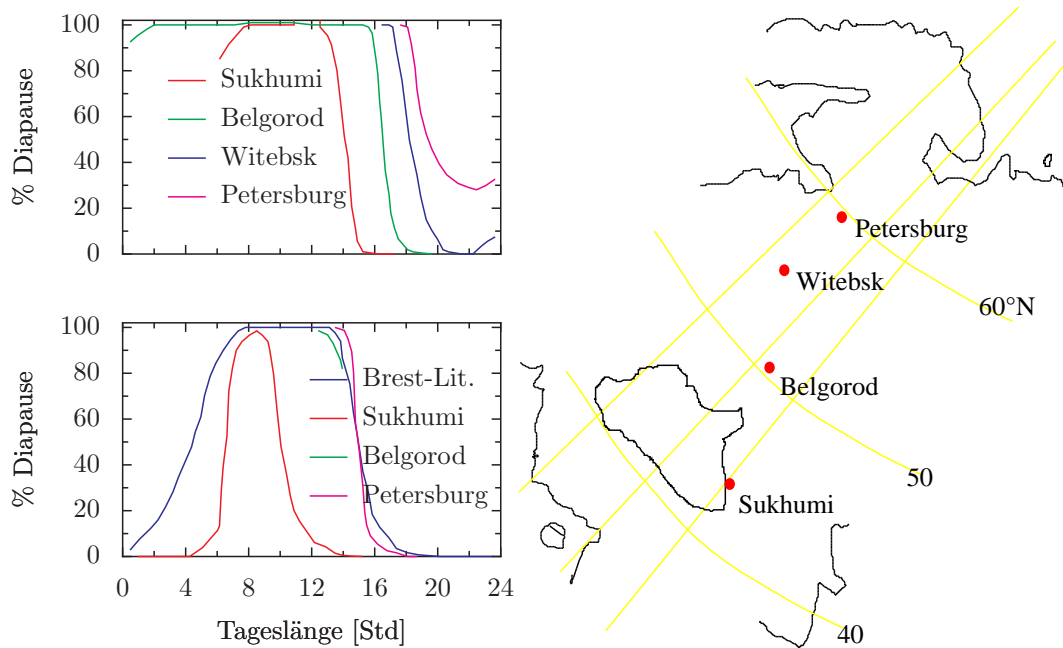


Abbildung 13.45: Geographische Rassen von *Acronycta rumicis* (oben) und *Pieris brassicae* (unten) von verschiedenen geographischen Breiten. Prozent Diapause als Funktion der Tageslänge. Rechts: Fundorte der untersuchten Rassen. Nach [287]

13.3.11 Induktion und Termination der Diapause

Bei einer Reihe von Insekten wird die Diapause im gleichen Stadium photoperiodisch induziert und beendet. Dazu gehören beispielsweise der Riesenseidenspinner *Antheraea pernyi*, der Maiszünsler *Ostrinia nubilalis*, die Kannenpflanzen-Zuckmücke *Metriocnemus knabi*. Die Kurztage des Herbstes induzieren beim Maiszünsler die Diapause im Puppenstadium, die länger werdenden Tage im Frühjahr brechen sie (Abbildung 13.46). Photoperiodisch empfindlich sind die letzten Larvenstadien und das Puppenstadium. Bei anderen Insekten wird die Diapause schon in Stadien induziert, die weit vor dem eigentlichen Ruhestadium liegen. Dann wird die Diapause häufig durch andere Faktoren als durch die Tageslänge gebro-

chen, zum Beispiel durch eine längere Periode niedriger Temperatur.

Bei *Antheraea pernyi* wird die Diapause photoperiodisch induziert und gebrochen. Die kritischen Tageslängen sind für beide Vorgänge gleich (Abbildung 13.46). Das deutet darauf hin, dass an beiden Reaktionen das gleiche Zeitmeß-System beteiligt ist. Die Wellenlängen 400 bis 500 nm (blau und grün) sind photoperiodisch am wirkungsvollsten. Der Photorezeptor liegt im Gehirn. Über dem Gehirn ist ein durchsichtiges Fenster in der Kutikula der Puppe. Dadurch kann Licht leichter eindringen. Allerdings spielt das wohl normalerweise keine große Rolle, sondern nur bei schattiger Lage des Kokons. Wichtiger ist der Kokon, der eine ideale Lichtsammelkugel darstellt.

Die kritische Tageslänge gibt an, bei

13 Photoperiodismus

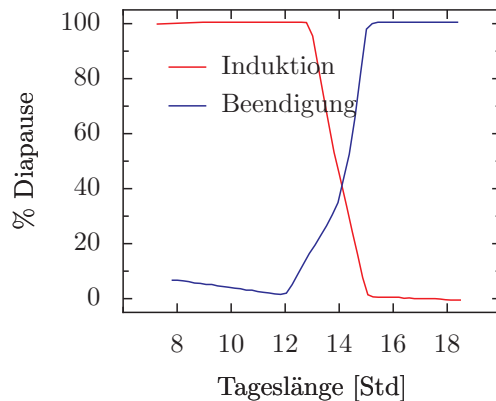


Abbildung 13.46: Die Kurztage des Herbstes induzieren die Diapause des Riesenseidenspinners *Antheraea pernyi*, die länger werdenden Tage im Frühjahr brechen sie. Die jeweiligen kritischen Tageslängen sind gleich. Photoperiodisch empfindlich sind die letzten Larvenstadien und das Puppenstadium. Nach [1316], [1566]

welcher Länge der Lichtperiode eine Population zu 50% photoperiodisch induziert würde. Im Fall der Diapause-Induktion des Maiszünslers sind das 14.2 Stunden (13.46). Bei längeren Lichtperioden würden weniger oder keine, bei kürzeren mehr oder alle in den Diapausezustand übergehen. Bei der Beendigung der Diapause ist die kritische Tageslänge beim Maiszünslers ebenfalls 14.2 Stunden.

13.3.12 Photorezeptoren

Um die Tageslänge zu messen, sind Lichtrezeptoren nötig. Ihre photoperiodische Empfindlichkeit beginnt meistens während der Dämmerung zwischen Werten von 10 bis 100 Lux. In diesem Bereich sind die Änderungen der Lichtintensität im Freien am stärksten (Abbildung 13.47). Die Photorezeptoren können jedoch unterschiedlich stark vom Außenlicht ab-

geschirmt sein. Dann spielen die optischen Eigenschaften zum Beispiel des Kokons, der Kutikula, des Überwinterungsverstecks eine Rolle.

Kandidaten für solche photoperiodischen Photorezeptoren sind die Komplexaugen, Ozellen und lichtempfindliche Strukturen des Gehirns. Sie sind bei den verschiedenen Insekten mit Diapause unterschiedlich (Abbildung 13.48). Die Wirksamkeit verschiedener Wellenlängen wurde in einigen Fällen bestimmt ([1097]).

13.3.13 Zeitmeßsystem

Nachdem der photoperiodische Reiz wahrgenommen wurde, muss ein Zeitmeßsystem die Tageslänge bestimmen und je nach dem Ergebnis (Tageslänge unterhalb oder oberhalb eines kritischen Wertes) verschiedene Folgeprozesse einleiten. Dazu gibt es einige Modellvorstellungen, aber nur wenige konkrete Vorstellungen.

Mit Lichtpulsen, die zu verschiedenen Zeiten der Dunkelperiode gegeben werden, konnte gezeigt werden, dass es eine oder in anderen Fällen auch zwei empfindliche Zeiten für photoperiodisch wirkendes Licht gibt. In Abbildung 13.49 finden von 0 Uhr (circadiane Zeit) ab die Vorgänge A, später B, C, D, E und F statt. Trifft Licht auf den Vorgang C, wird die photoperiodische Entscheidung *Entwicklung* getroffen. Später (zum Beispiel in E und F) werden dann Faktoren gebildet, die die Weiterentwicklung bewirken. Wenn kein Licht c trifft, wird die Entscheidung *Diapause* getroffen.

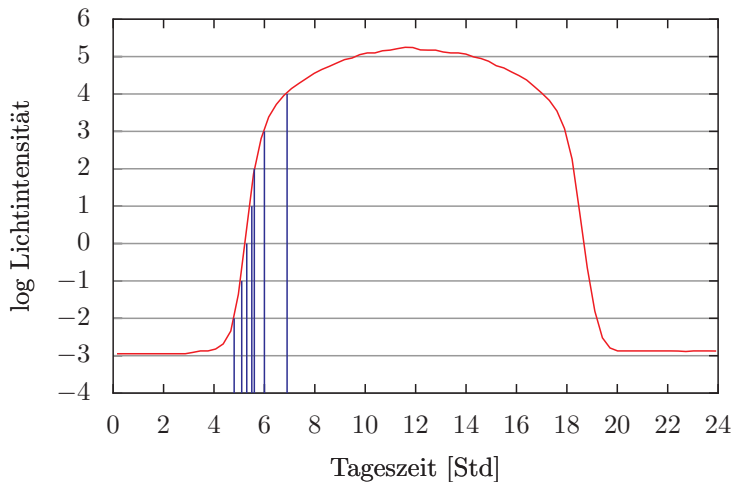


Abbildung 13.47: Wie sich die Lichtintensität während eines Tages verändert, ist für den 2.4.1966 in Tübingen ($48^{\circ}32'N$, $9^{\circ}3.5'O$) gemessen worden. Klares Wetter, Neumond. In der Dämmerung sind die Änderungen der Lichtintensität bei Werten zwischen 10 und 100 Lux maximal. Nach [401]

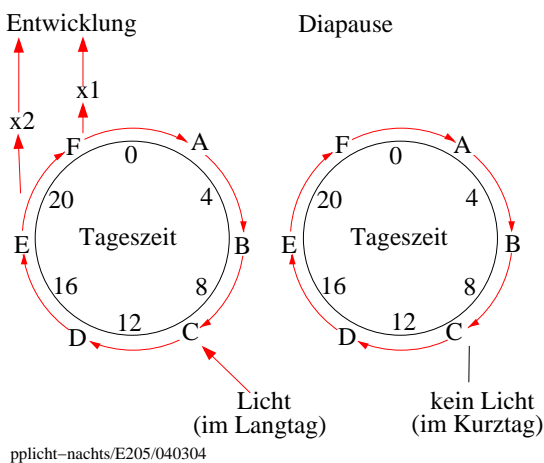


Abbildung 13.49: Vom circadianen Zeitpunkt 0 Uhr ab finden die Vorgänge A, später B, C, D, E und F statt. Trifft Licht auf den Vorgang C, wird die photoperiodische Entscheidung Entwicklung getroffen. Später (zum Beispiel in E und F) werden dann Faktoren gebildet, die die Weiterentwicklung bewirken. Wenn kein Licht C trifft, wird die Entscheidung Diapause getroffen. Nach [276]

13.3.14 Photoperiodischer Zähler

In manchen Fällen genügt zur Induktion der Diapause ein einziger induktiver Zyklus wie beispielsweise bei *Chaoborus americanus* ([143]). Meistens sind jedoch mehrere induktive Zyklen nötig.

Die Zahl der nötigen Zyklen ist unabhängig von der Umgebungstemperatur (Q_{10} von 1.04), während Lebensdauer, Larvenentwicklung und Ovipositionsrate eine normale Temperaturabhängigkeit mit einem Q_{10} von 2.7 zeigen. Bei *Mamestra brassicae* werden die Langtage, bei der Blattlaus *Megoura viciae* die Langtage, beim Bärenspinner *Acronycta rumicis* beide gezählt (siehe das Kapitel über den photoperiodischen Zähler in [1316]).

Die Schlupfwespe *Nasonia vitripennis* ist für Untersuchungen zum photoperiodischen Zähler besonders geeignet: Die Mutter ist photoperiodisch empfindlich und überträgt die photoperiodischen Effekte über die Eier auf die Larven. Die Eier wer-

13 Photoperiodismus

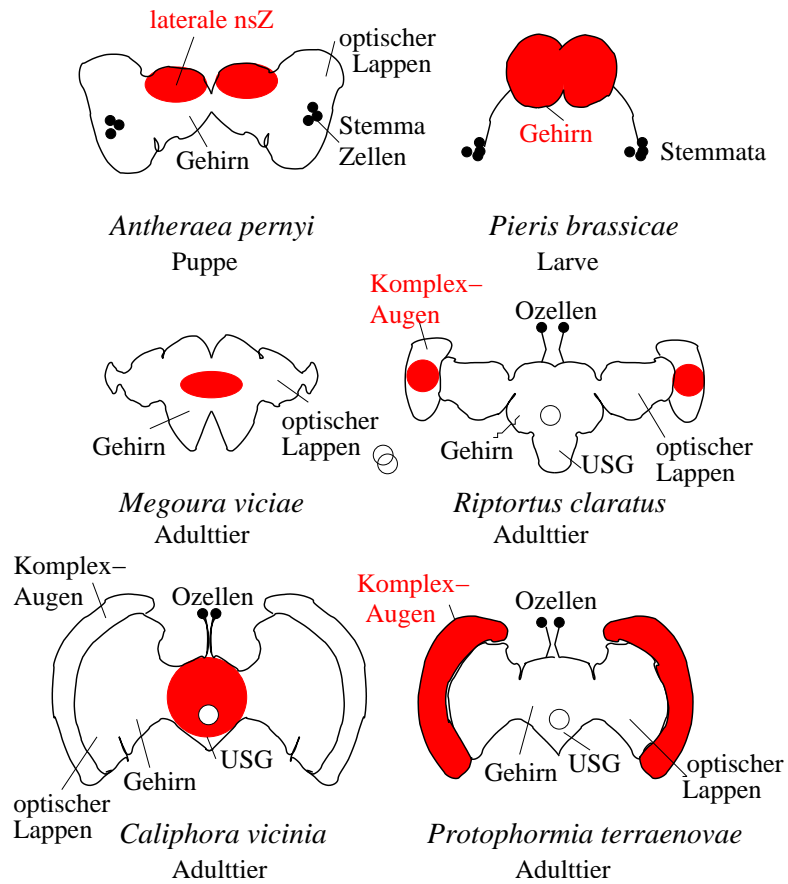


Abbildung 13.48: Photoperiodische Rezeptoren wurden in den rot markierten Gebieten der sechs Arthropoden lokalisiert (Frontalansicht des Gehirns, der optischen Lappen und der Augen). Nach [1097]

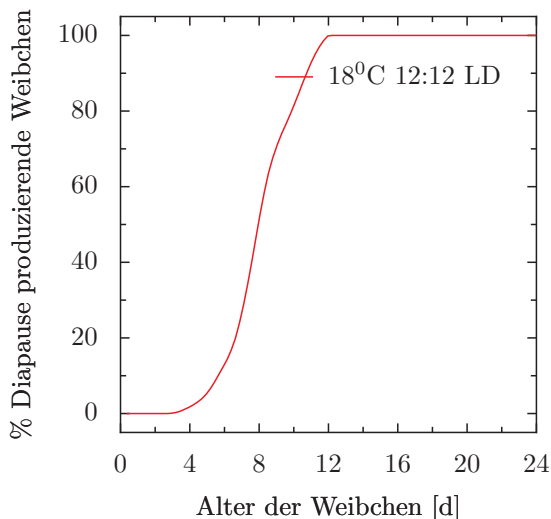


Abbildung 13.50: Photoperiodischer Zähler bei der Schlupfwespe *Nasonia vitripennis*. Das Muttertier ist photoperiodisch empfindlich und überträgt die photoperiodischen Effekte über die Eier auf die Larven. Die Eier werden täglich abgelegt, sodass der physiologische Zustand des Muttertieres verfolgt werden kann. Nach [1313]

den täglich abgelegt, sodass der physiologische Zustand des Muttertieres an den Nachkommen (diapausierend oder nicht) verfolgt werden kann (Abbildung 13.50).

13.3.15 Modelle

Zur photoperiodischen Zeitmessung wurden verschiedene Modelle vorgeschlagen (diskutiert in [1316], [1454] und unter Spezialthemen Abschnitt 20). Sie beruhen entweder auf einem Sanduhr-Prinzip⁵ ([871]) oder auf einem circadianen Oszillator ('externe Koinzidenz', [180]) oder auf zwei miteinander interagierenden Oszil-

⁵Die Tageslänge wird wie mit einer alten Eieruhr gemessen, in der feiner Sand aus einer Glasblase durch eine dünne Verbindung in eine andere Glasblase rinnt.

latoren ('interne Koinzidenz'). Ein neueres Modell von [886] berücksichtigt auch die Zahl der Zyklen, die nötig sind, um die Diapause zu induzieren. Damit können auch die verschiedenen Formen photoperiodischer Responsekurven und die Ergebnisse komplizierterer Lichtprogramme wie in Nanda-Hamner- und Bünsow-Experimenten simuliert werden. Auch die Doppelrolle des Lichtes, nämlich das photoperiodische Zeitmeßsystem zu synchronisieren *und* die photoperiodische Reaktion zu beeinflussen, wird mit diesem Modell berücksichtigt. Andere Modelle wie das der internen Koinzidenz können beispielsweise die niedrige photoperiodische Reaktion bei sehr kurzen Lichtperioden und im Dauerdunkel nicht erklären. Nach dem hier vorgestellten Modell wären diese Effekte das Ergebnis eines gedämpften circadianen Oszillators: Es wird ein Faktor aufsummiert, bis in einer bestimmten Zahl von Tagen (required day number RDN) eine Schwelle erreicht worden ist, die Induktion ermöglicht (Abbildung 13.51). Dabei kann es sich sowohl um einen Stoff handeln, der durch die photoperiodische Behandlung die Reaktion aktiv fördert, als auch um einen Stoff, der durch die photoperiodische Behandlung die Reaktion hemmt. Beides wurde gefunden und in beiden Fällen sind neurosekretorische Zellen beteiligt. Ein endokriner Effektor setzt dann dieses Signal in die Diapausereaktion um.

13.3.16 Physiologische Grundlagen, Endokrinologie der Diapause

Die Diapause ist durch bestimmte Anpassungen und Umstellungen des Stoffwechsels charakterisiert. So werden Substanzen wie Glycerol und Sorbitol in die Häm-

13 Photoperiodismus

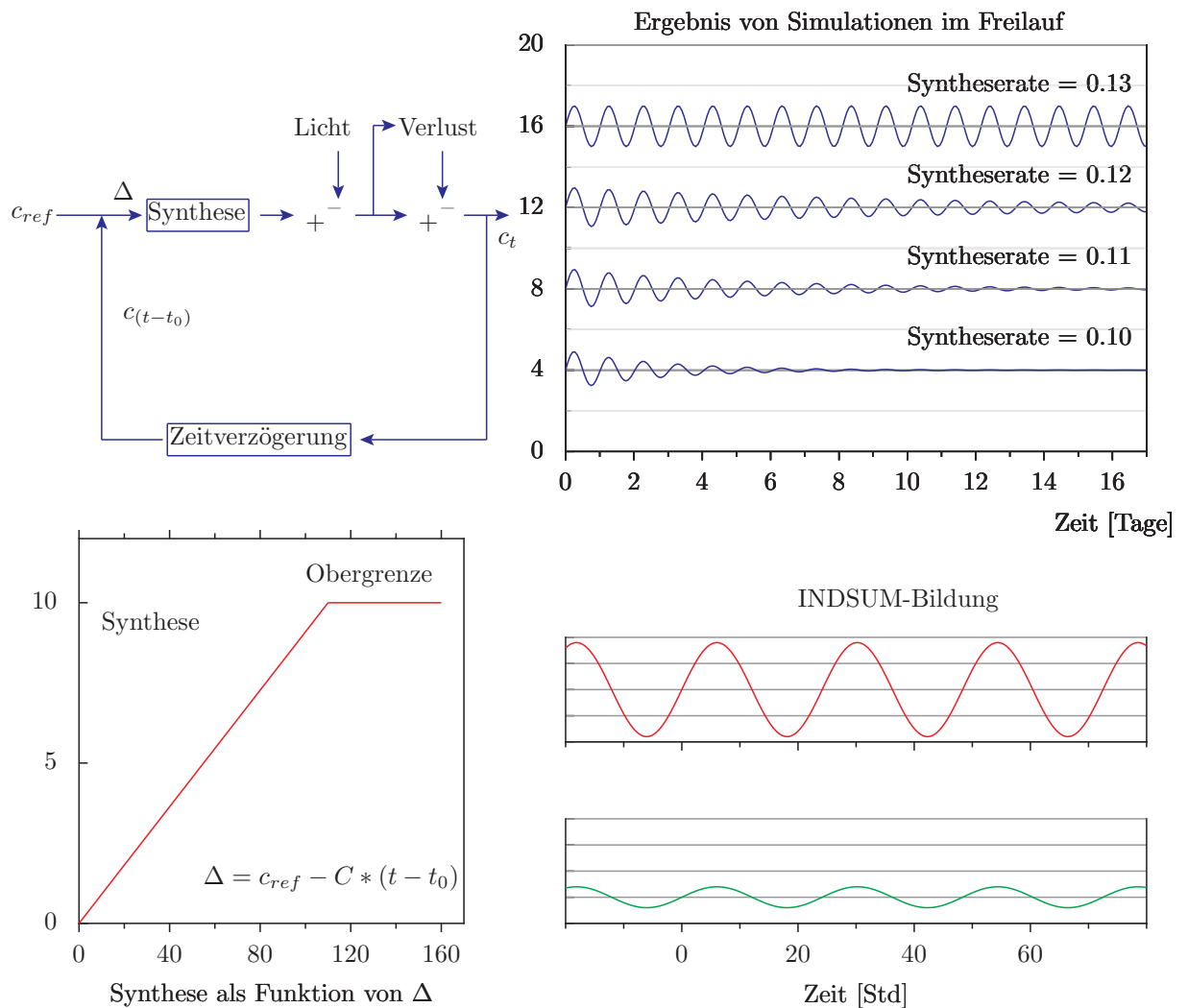


Abbildung 13.51: Modell des photoperiodischen Zählers von Lewis und Saunders. Oben links: Kontrollsystem eines Rückkopplungssoszillators. Synthese der oszillierenden Substanz c_t wird durch die Differenz zwischen Referenzwert c_{ref} und dem Zeit-verzögerten Wert von c_t $c(t - t_0)$ bestimmt. Licht erhöht die Konzentration von c_t , während ständig ein Teil der Substanz verloren geht. Oben rechts: Je nach Syntheserate SR ergeben Simulationen die blauen Kurven. Niedrigere Raten ergeben stärkere Dämpfung. Horizontale Linien sind Schwellenwerte, und c_t Werte über diesen Schwellenwerten werden über die Zeit summiert (INDSUM Bildung, unten rechts). Dynamik der Syntheserate im unteren linken Diagramm als Funktion der $(c(t - t_0))$ Werte. Syntheserate ist durch eine obere Grenze beschränkt, um zu vermeiden, dass die Amplitude der Schwingungen zu groß wird (unten linkes). Nach [886], [1322], [1323].

olymphe abgegeben, die als Gefrierschutzmittel dienen. Reservestoffe wie Fette, Proteine und Kohlenhydrate werden gebildet. Durch Wachs wird die Kutikula unempfindlich gegen Austrocknung. Wie werden diese Anpassungen und Umstellungen induziert?

Photorezeptoren, Mess-System und photoperiodischer Zähler der photoperiodischen Induktion der Diapause bei Insekten befinden sich im Gehirn.

Bei vielen Insektenarten mit Diapause im Larven-, Puppen- und Nymphenstadium wird die Diapause durch Hormonmangel erzeugt (Abbildung 13.52). Dadurch wird das Gehirn-Prothorakaldrüsen-System inaktiviert. Die Tageslänge wird von neurosekretorischen Zellen im Gehirn wahrgenommen. Bei Diapause-induzierender Tageslänge (zum Beispiel Kurztag) wird vom Gehirn kein Gehirnhormon BH (=PTTH, Prothoracotropes Hormon)⁶ gebildet, die Prothorakaldrüse bildet kein Ecdyson, die Entwicklung wird gestoppt. Das äußert sich bei dem Riesenseidenspinner *Hyalophora cecropia*, bei *Ostrinia nubilalis*, bei *Pieris rapae* und bei *Sarcophaga* unter anderem in einem niedrigen Stoffwechsel, niedrigem Wassergehalt, hohem Fettgehalt, geänderten Verhalten (beispielsweise Spinnen eines Kokons). Als Folge davon wird die Entwicklung unterbrochen.

In anderen Fällen, bei denen die Larven Diapause zeigen, bleibt dagegen das endokrine System aktiv (Abbildung 13.53). Die Larven können sich häuten, es kommt aber zu keiner Verpuppung. Sie wird durch Juvenilhormon verhindert. Das Ge-

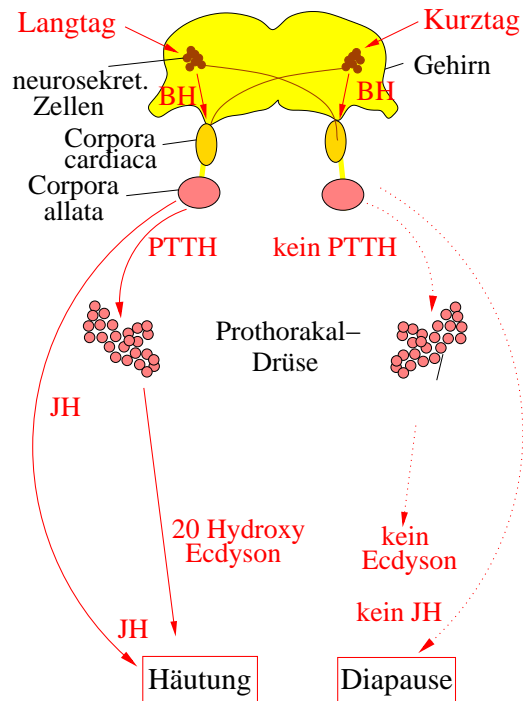


Abbildung 13.52: Bei Diapause im Larven-, Puppen- und Nymphenstadium (zum Beispiel bei *Hyalophora cecropia*, *Ostrinia nubilalis*, *Pieris rapae*, und *Sarcophaga*) wird der Entwicklungsstopp durch Hormonmangel erzeugt: Das Gehirn-Prothorakaldrüsen-System wird inaktiviert. Die Tageslänge wird von neurosekretorischen Zellen im Gehirn wahrgenommen. Bei Diapause-induzierender Tageslänge (zum Beispiel Kurztag) wird vom Gehirn kein Gehirnhormon gebildet, die Prothorakaldrüse bildet kein Ecdyson. Die Entwicklung wird gestoppt. Nach [1565]

⁶Das Brainhormon BH ist ein großes, nicht dialysierbares hitzestabiles Molekül. Sein Molekulargewicht ist größer als 10000.

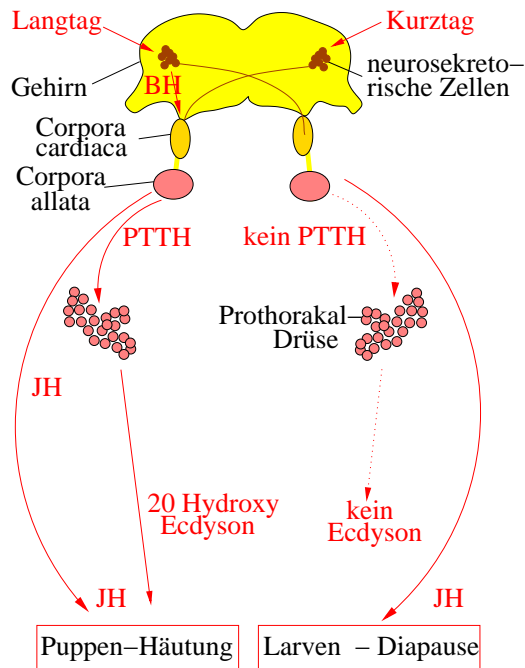


Abbildung 13.53: Diapause beim Zünsler *Diatraea grandiosella* im Larvenstadium: Das Gehirn veranlaßt die Corpora allata, Juvenilhormon zu bilden und auszuschütten. Die Prothorakaldrüse schüttet aber kein Ecdyson aus. Der Stoffwechsel ist reduziert, der Körper enthält nur wenig Wasser, Fett wird gespeichert, die lokomotorische Aktivität reduziert. Es findet keine Metamorphose statt. Nach [1595]

hirn bewirkt weiterhin, dass in den Corpora allata Juvenilhormon gebildet und ausgeschüttet wird. Damit sich die Larven häuten können, muss aber auch die Prothorakaldrüse funktionieren und Ecdyson ausschütten. Ein Beispiel dafür ist der Zünsler *Diatraea grandiosella*.

In der Larven-Diapause ist der Stoffwechsel gering, der Körper enthält wenig Wasser, Fettreserven sind angelegt, die Metamorphose ist gehemmt, die lokomotorische Aktivität reduziert. Zum Teil finden fortlaufende Larvenhäutungen statt. Die

Entwicklung wird durch Temperatur oder Photoperiode reaktiviert.

Bei der Diapause im Imaginalstadium werden neurosekretorische Zellen inaktiviert, die die Corpora allata kontrollieren. Die inaktiven Corpora allata produzieren kein Juvenilhormon und damit werden die Ovarien gehemmt. Das ist beispielsweise beim Kartoffelkäfer der Fall (Unterabschnitt 13.3.3). Parallel dazu ändert sich das Verhalten. Die Adulttiere werden negativ phototaktisch, hören auf zu fressen und kriechen in den Boden. Werden beim Kartoffelkäfer die Corpora allata entfernt, wird Diapause induziert. Werden Corpora allata in diapausierende Tiere implantiert, entwickeln sie sich. Kurztag hemmt also die Produktion und Abgabe von Juvenilhormon, die Reproduktion unterbleibt und die Diapause beginnt. Die Ecdyson-Produktion ist normal.

Bei der Ei-Diapause vom Seidenspinner *Bombyx mori* wird das photoperiodische Signal Langtag vom Muttertier wahrgenommen und ein Diapausehormon des Unterschlundganglions hemmt die Entwicklung des Embryos im Ei in der Blastokinese (etwa Mitte der Embryonalentwicklung). Im Kurztag dagegen unterbleibt die Diapause des Embryos und die Tiere entwickeln sich weiter 13.3.6.

Am häufigsten findet die Diapause im Puppenstadium statt. Das gilt vor allem für Lepidopteren und Dipteren. Auch hier ist der Stoffwechsel gedrosselt und die Mitochondrien sind weniger aktiv. Es findet keine Imaginaldifferenzierung statt.

Die Puppen sind meistens nicht mehr photoperiodisch empfindlich (das heißt, die photoperiodische Induktion der Puppen-Diapause geschieht in einem Larvenstadium). Aber auch hier gibt es Ausnahmen: Bei *Hyalophora cecropia* und *Antheraea pernyi* sind auch die Puppenstadien noch

13.4 Photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern

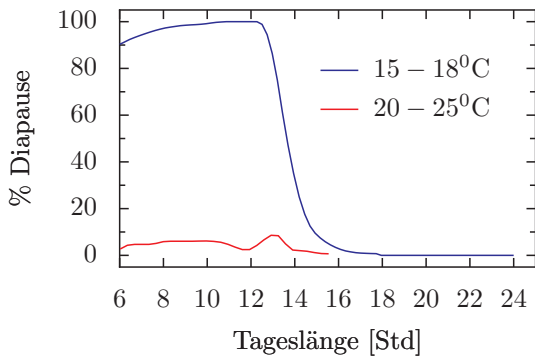


Abbildung 13.54: Diapause von *Sarcophaga* bei unterschiedlichen Temperaturen. Bei 20°C und höheren Temperaturen tritt keine Diapause mehr ein. Nach [1314]

photoperiodisch empfindlich. Die Diapause kann durch Kurztag während der Puppenruhe verlängert, durch Langtag unterbrochen werden. Bei *Platysamia cecropia* ist das hormonelle Geschehen genauer bekannt (siehe Unterabschnitt 13.3.6).

13.3.17 Modifikation der Diapause

Die Diapause kann durch Faktoren wie Temperatur und Nahrungsangebot oder Qualität der Nahrung modifiziert werden. In der Regel hemmt hohe Temperatur die Diapause, während niedrige Temperatur sie fördert. In einigen Fällen sinkt die kritische Tageslänge mit steigender Temperatur. Bei *Megoura viciae* nimmt sie für 5°C höhere Temperatur um je 15 Minuten ab, bis bei 23°C keine Diapause mehr eintritt ([868]). Bei *Sarcophaga* dagegen bleibt die kritische Tageslänge bei unterschiedlichen Temperaturen konstant, tritt aber bei 20°C und höheren Temperaturen nicht mehr ein (Abbildung 13.54).

Andererseits gibt es auch Fälle, in denen die Diapause bei höheren Temperaturen eintritt, zum Beispiel bei *Abraxas miranda* ([964]). Die Tiere entwickeln sich im Kurz-

tag und bei niedriger Temperatur. Meistens gibt es optimale Temperaturen für die photoperiodische Induktion der Diapause. Tropische Arten haben meistens höhere Optimums-Temperaturen (*Oedipoda miniata* 27 – 28°C).

Auch die Nahrung kann die Diapause beeinflussen. Bei hohem Ölgehalt der Wirtspflanze (Baumwollsamens) wird die Diapause von *Pectinophora* erleichtert. Bei *Chaoborus* kann trotz Kurztag ein hohes Angebot von Nahrung die Diapause unterdrücken ([144]).

13.3.18 Genetik der Diapause

Die Diapause der Insekten ist genetisch programmiert. Sie zeigt eine gewisse Variabilität, die sich zum Beispiel in geographischen Rassen mit verschiedenen kritischen Tageslängen niederschlägt (Abbildung 13.38). Kreuzungen zwischen einer nördlichen Rasse von *Drosophila littoralis* (Oulu) und einer südlichen Rasse (Kutaisi) zeigen intermediäres Verhalten (Abbildung 13.55, 928).

13.4 Photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern

Übersichten über die photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern geben [646], [1415], [596] und [506].

13.4.1 Einführung und Übersicht

Die Säuger in den gemäßigten und höheren Breiten müssen sich an die Jahreszeiten anpassen, damit ihre Jungen unter günstigen Umweltbedingungen geboren und aufgezogen werden. Auch die Umgebungstemperaturen und das Nahrungs-

13 Photoperiodismus

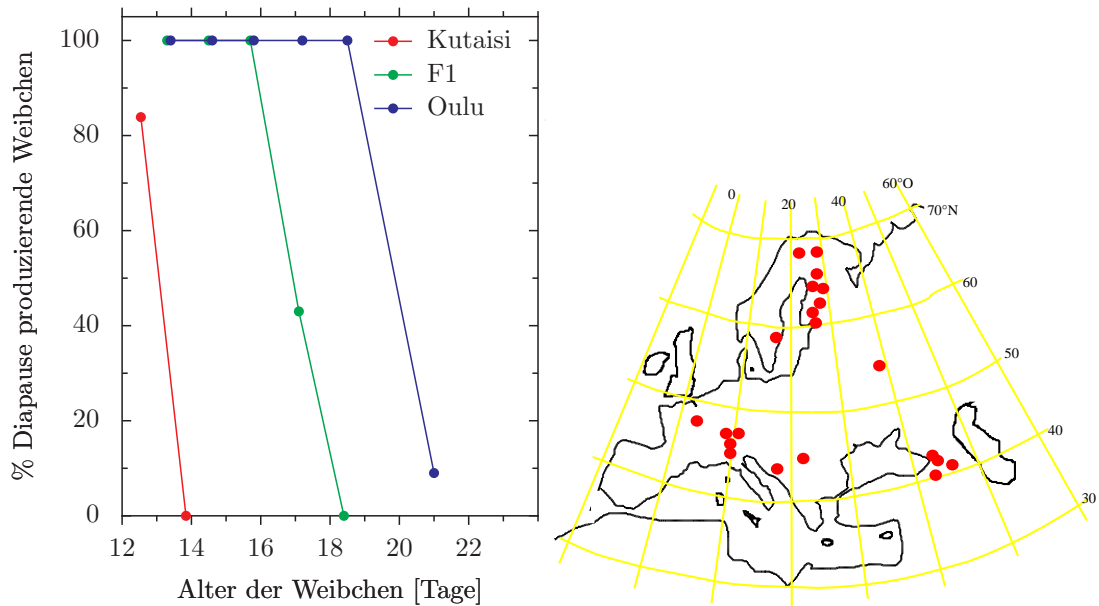


Abbildung 13.55: Kreuzungen (F1) zwischen einer nördlichen Rasse von *Drosophila littoralis* (Oulu, Finnland, 65°N) und einer südlichen Rasse (Kutaisi, Kaukasus, 42°N) haben eine intermediäre kritische Tageslänge (Oulu: 19 Stunden 42 Minuten; Kutaisi 12 Stunden 36 Minuten; F1 16 Stunden 18 Minuten). Rechts: Fundorte. Nach [928]

angebot ändern sich beträchtlich im Laufe eines Jahres. Deshalb müssen auch zahlreiche andere Funktionen wie zum Beispiel die Wärmeisolierung durch das Fell an den Jahresgang angepasst werden.

Kleine Säuger mit kurzer Tragzeit wie Wühlmäuse, Mäuse, Hamster und Frettchen paaren sich und setzen ihre Würfe im Frühjahr und Sommer. Größere Säuger wie Schafe, Ziegen und Rehe oder Säuger mit verzögerter Einnistung (Fledermäuse, Nerze und Dachse) paaren sich dagegen im Herbst oder Winter und bekommen ihre Jungen im darauf folgenden Frühjahr. Die Photoperiode ist der wichtigste Umweltfaktor, der den Jahresrhythmus der Reproduktion synchronisiert. Bei Säugern, die sich im Frühjahr paaren, entwickeln sich die Gonaden im Frühjahr (*Rekrudescenz*), während sich im Kurztag

die Gonaden rückentwickeln (*Regression*). Dagegen führt bei Säugern, die sich im Herbst oder Winter paaren, Kurztag zur Entwicklung der Gonaden und Langtag zu ihrer Regression. Auch das Körpergewicht, die Fellfarbe und -qualität und die Körpertemperatur-Regulation stehen unter photoperiodischer Kontrolle.

Wie werden zunächst an zwei Beispielen, dem syrischen Hamster und dem Djungarischen Hamster, photoperiodische Reaktionen kennen lernen. Die unterschiedlichen Anpassungen an Winterbedingungen werden dargestellt. Als Beispiel wird der Torpor und seine Anpassungswert diskutiert. Solche Anpassungen können variieren und Ausnahmen vom Durchschnitt der Population treten auf. Dann wollen wir fragen, wie Säuger die Tageslänge wahrnehmen, die Informa-

tionen weiterleiten und entscheiden, ob Kurztag oder Langtag herrscht. An dieser Stelle kommt der circadiane Uhrmechanismus ins Spiel. Wir werden verschiedene Modelle kennen lernen, die versuchen, photoperiodische Zeitmessung zu erklären. Schließlich müssen die photoperiodischen Reaktionen Änderungen in den Zielgeweben, Zielorganen und im endokrinen System bewirken. Auf diese Weise wird das reproduktive System, die Körpertemperatur-Regelung, die Wärmeisolierung und das Verhalten beeinflusst.

13.4.2 Einige ausgewählte Beispiele: Syrischer und Djungarischer Hamster

Als Beispiele für photoperiodische Steuerung der Reproduktion werden wir zwei Hamster nehmen, den syrischen und den Djungarischen. Sie sind beide leicht zu züchten und zu vermehren und sind gut untersucht. Durch ihre geringe Größe können sie in größerer Zahl in Konstanträumen mit kontrollierten Temperatur- und Lichtbedingungen gehalten werden. Bei ihnen wurde nicht nur die photoperiodische Steuerung der Fortpflanzung, sondern auch die der Fellfarbe, der Felldichte, des Körpergewichtes, der Körpertemperatur, des Torpors und des Winterschlaf untersucht. Allerdings gibt es in diesen und anderen Fällen auch endogene Jahresrhythmen, die diese Vorgänge beeinflussen (Kapitel 12.4). Häufig dient dann eine photoperiodische Reaktion zur Synchronisation der Jahresrhythmik mit der Umwelt.

Syrischer Hamster, Systematik, Vorkommen, Lebensweise, Anpassungen an den Winter

Der Goldhamster oder syrische Hamster *Mesocricetus auratus* gehört zur Familie der *Cricetidae* (Wühler, Abbildung 13.56). Er gehört zu den Mittelhamstern und stammt aus der Umgebung von Aleppo. Nach dem zweiten Weltkrieg wurde er in Europa eingeführt und hat sich auch als Labortier eingebürgert. Der Östruszyklus beträgt bei Goldhamstern 4-5 Tage. So lange dauert die Vorbereitung des Uterus und des reproduktiven Systems, die befruchtete Eizelle zu ernähren. Am Tage der Ovulation laufen die Weibchen sehr lange ('läufig') (bis zu 16 km, sonst 1 km). Nach der Paarung dauert es nur 16 Tage, bis die Nachkommen geboren werden. Sie werden sehr rasch geschlechtsreif.

Während einer photoperiodisch empfindlichen Phase im Herbst bilden sich die Gonaden zurück (Abbildung 13.57). Anhaltender Kurztag unterdrückt die Reproduktion. Kurztag verzögert auch die Pubertät bei spät im Jahr geborenen Hamstern, induziert Torpor und Winterschlaf, ändert das Fellkleid und das Körpergewicht. Im Langtag entwickeln sich die Gonaden. Die kritische Tageslänge beträgt dabei 12,5 Stunden. Beim Djungarischen Hamster ist sie 13 Stunden. Obwohl noch im Kurztag (Januar bis März), hört die photoperiodisch empfindliche Phase auf und die photorefraktäre Phase beginnt. Offenbar wird durch den vorausgegangenen Kurztag ein endogener Intervall-Zeitmessvorgang in Gang gesetzt, der die Refraktärzeit induziert. Die Gonaden des Hamsters beginnen sich zu entwickeln und sind im März voll aktiv. Langtag ist nötig, um die Tiere wieder für Kurztag empfindlich zu machen ([506]).

13 Photoperiodismus

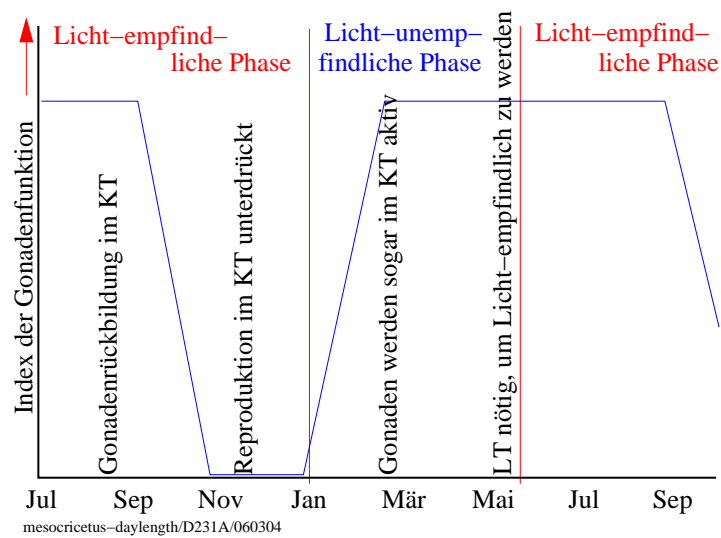


Abbildung 13.57: Wirkung der Tageslänge auf den Syrischen Hamster *Mesocricetus auratus*. Während einer photosensitiven Phase bilden sich im September die Gonaden zurück (Gonadenfunktion senkrecht über der x-Achse). Anhaltende Kurztagbedingungen unterdrücken die Reproduktion (blaue Kurve). Obwohl noch im Kurztag, hört die photoperiodisch empfindliche Phase im Januar auf und die photorefraktäre Phase beginnt (Zeit zwischen den roten Vertikalen). Die Gonaden des Hamsters beginnen sich zu entwickeln und sind im März voll aktiv. Langtag ist nötig, um die Tiere wieder für Kurztag empfindlich zu machen. Nach [506]

Phodopus: Vorkommen, Lebensweise

Die Zwerghamster *Phodopus sungorus* und *Phodopus campbelli* werden oft verwechselt, weil beide mit 'Sibirischer Hamster' oder 'Djungarischer Hamster' bezeichnet werden (Abbildung 12.14). Sie unterscheiden sich aber stark voneinander. So ist die Wirkung des Kurztages auf die Fortpflanzung von *Phodopus campbelli* weniger ausgeprägt, die Würfe größer und mehr Junge überleben ([352]).



Abbildung 13.56: Goldhamster (=Syrischer Hamster) *Mesocricetus auratus* (Cricetidae). Körperlänge 17 bis 18 cm

Anpassungen an den Winter

Im Herbst werden die Djungarischen Hamster durch den Kurztag auf den Winter eingestimmt. Das Körpergewicht sinkt, die Gonaden bilden sich zurück, das Fell wird weiss und dicht⁷, es tritt Torpor auf, bei dem die Körpertemperatur vorübergehend auf niedrige Temperaturen abgesenkt wird. Niedrige Temperatur verstärkt den Kurztageffekt und es sind weniger Kurztage nötig, um zur photoperiodischen Reaktion zu führen⁸. Nach einiger Zeit im Kurztag hört die Regression auf und die Gonaden entwickeln sich wieder, das Körpergewicht nimmt zu und das Sommerkleid bildet sich aus (Abbildung 12.14). Diese 'Rekrudescenz' geschieht bereits im Kurztag (Abbildung 13.58). Es ist also keine photoperiodische Reaktion, sondern (wahrscheinlich) ein endogen jahresperiodisch angelegtes Phänomen. Es findet bei Männchen und Weibchen statt ([883]).

Die photoperiodischen Informationen werden durch Melatoninsekretion des Pi-

⁷Es isoliert besser als das braune Sommerkleid und hat bei niedrigen Windgeschwindigkeiten einen höheren Wärmewiderstand ([1525]).

⁸Catecholamine scheinen bei diesem Temperatureffekt beteiligt zu sein ([596]).

nealorgans übertragen. Ein einziger Langtag senkt bereits die Melatoninsekretion permanent ab. Offenbar wird der circadiane Oszillator durch diese Behandlung neu programmiert ('Neustart'). Sie hat somit einen Langzeiteffekt. Melatoningabe verhindert diesen Effekt ([429]). Das Melatonin-produzierende neuronale Netz besitzt ein wirksames Licht-Gedächtnis ([882]).

Torpor und seine Physiologie

Kleine Hamster können ihr Energiegleichgewicht während ungünstiger Zeiten durch einen besonderen Zustand, den Torpor, regeln. Torpor hilft individuell Futtermittelverbrauch und Futtersuche zu kontrollieren. Während des Torpors wird der Energieverbrauch stark reduziert ([89], [90]). Umgebungstemperatur und Nahrungsangebot sind wichtige Faktoren bei der Induktion des Torpors. Die Tiere können auf diese Weise flexibel auf Umweltbedingungen und unvorhersehbare Wetteränderungen reagieren ([1277], [1275]). Der Hauptfaktor für das Auftreten von Torpor ist allerdings Kurztag.

Auch beim Djungarischen Hamster steht der Torpor unter photoperiodischer Kontrolle. Im Kurztag und bei niedriger Außentemperatur wird die Körpertemperatur für im Mittel 5,4 Stunden (0,3 bis 9,4h) pro Tag auf 14 – 31°C abgesenkt (Abbildung 13.58)⁹. Der Energieverbrauch wird im Torpor stark gesenkt. Auf diese Weise können die Tiere in der sibirischen Steppe auch im Winter nach Futter suchen, ohne mehr Energie auszugeben, als wenn sie sich den ganzen Tag im Bau befinden ([1275]).

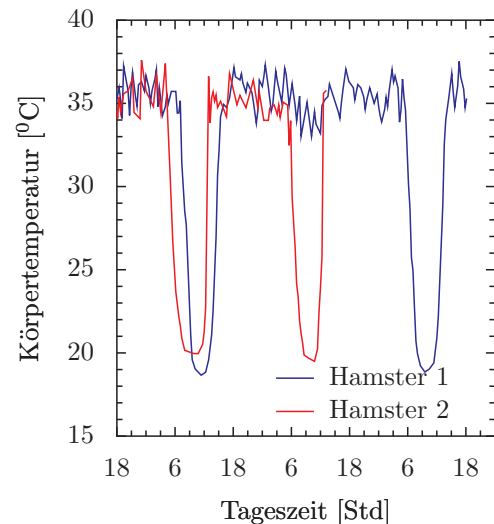


Abbildung 13.58: Torpor bei zwei Djungarischen Hamstern. Körpertemperatur von Hamster 1 (rote Kurve) für zwei, von Hamster 2 (blaue Kurve) für 3 Tage gemessen. Beide Hamster im Winterkleid, Hamster 1 vom 18. Januar bis zum 20. Januar gemessen, Hamster 2 vom 14. bis zum 17. November. Kühlraum mit 6°C Umgebungstemperatur und 80 Lux Licht von 6 bis 18 Uhr und 0,2 Lux Licht während der übrigen Zeit. Die Tiere wurden am frühen Morgen lethargisch (Torpor) und senkten ihre Körpertemperatur für einige Stunden pro Tag auf 18 – 20°C (Hamster 2 am zweiten Tag nur um einige Grad). Nach [428]

⁹Beim echten Winterschlaf hingegen kann die Körpertemperatur bis auf fast 0°C sinken ([58]).

13.4 Photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern

Je länger die Tiere im Kurztag waren, umso häufiger trat Torpor auf. Nach 130 Tagen Kurztag gab es ein Maximum der Torporhäufigkeit. Männliche Tiere zeigten übrigens häufiger Torpor als Weibchen. Ein circadianer Rhythmus kontrolliert das zeitliche Auftreten des Torpor und der Tag-Nacht-Zyklus synchronisiert den Torporrhythmus. Im Dauerdunkel steigt die Torporhäufigkeit an ([778]). Damit Torpor im Kurztag eintritt, müssen die Testikel rückgebildet sein. Wird im Kurztag Testosteron injiziert, wird Torpor völlig unterbunden. Der jahreszeitliche Zeitmeßvorgang, der den Torpor steuert, ist jedoch unbeeinflusst. Bei kastrierten Tieren hört der Torpor später auf ([1120]). Kastration zwischen der ersten Woche vor und der vierten nach Kurztag-Beginn fördert das Auftreten von Torpor ([1119]).

Schlaf, Torpor und Winterschlaf wurden bisher als homologe Vorgänge aufgefasst. Beim Djungarischen Hamster wird aber nach Torpor die slow-wave Aktivität (mit einer EEG power density von 0.75-4.0 Hz) erhöht. Das gleiche geschieht nach Schlafentzug. Im Torpor erfährt demnach das Tier Schlafmangel. Nach dem Torpor muss es durch erhöhte slow-wave Aktivität den Mangel ausgleichen ([301]). Es gibt weitere Unterschiede ([1119]).

Ausnahmen

Bei der photoperiodischen Steuerung von Vorgängen beim Hamster gibt es etliche Ausnahmen. Zunächst einmal ist die Anpassung an den Winter innerhalb der Art stark variabel ([1277]). Normalerweise reagieren Djungarische Hamster mit einer Reihe von physiologischen und Verhaltens-Änderungen auf Kurztag, wie bereits erwähnt. Aber nicht alle Tiere reagieren in gleicher Weise auf die Photoperi-

ode und bei manchen Tieren fehlt sie völlig. Es wird vermutet ([790]), dass für die photoperiodische Reaktion das circadiane System verantwortlich ist, aber ein zusätzliches System hinzukommt (reduzierte Empfindlichkeit auf Melatonin, [659]), dessen Stärke genetisch variiert.

[513] zeigten, dass die photoperiodische Vorgeschichte für die reproduktive Regression wichtig ist. 92% der im 18:6 Licht-Dunkel-Wechsel gehaltenen Tiere bildeten ihre Gonaden nicht völlig zurück, während nur 10% der im 14:10 Licht-Dunkel-Wechsel gehaltenen Tiere das taten und kein einziges der im 10:14 Licht-Dunkel-Wechsel gehaltenen Tiere.

Photoperiodische Zeitmessung, Modelle

Damit sich Verhalten und Physiologie eines Tieres an die jahreszeitlichen Änderungen anpassen kann, müssen Zeitgeber wirken. Der verlässlichste ist die Länge der täglichen Lichtperiode (oder Dunkelperiode), die sich ja im Laufe des Jahres in bestimmter Weise ändert. Am ausgeprägtesten sind diese Änderungen in höheren Breiten, während sie in Äquatornähe viel geringer sind. Irgendwie muss die Länge des Tages beziehungsweise der Nacht bestimmt werden. Ein Signal wird erzeugt, das dem Tier mitteilt, die photoperiodische Reaktion zu starten.

Wir sahen bereits (Kapitel 12), dass auch eine innere Jahresuhr ein Tier an die Jahreszeit erinnern kann. Aber auch in diesem Fall muss der Jahresrhythmus auf die Jahreszeit synchronisiert werden. Sonst würde er bald seine Synchronisation mit der Jahreszeit verlieren. In den meisten Fällen ist auch hier die photoperiodische Situation Bezugswert.

Es sind somit Photorezeptoren und ein photoperiodisches Zeitmeßsystem nötig. Letzteres könnte wie eine Sanduhr funk-

tionieren, indem zum Beispiel die Länge der Nacht zu photoperiodischer Induktion der Reproduktion führt, wenn eine kritische Länge erreicht oder überschritten wurde. Es wurde jedoch gefunden, dass eine circadiane Uhr die Nachtlänge misst¹⁰.

Wie in Abschnitt 20.16 diskutiert, wurden mehrere Modelle vorgeschlagen, um zu erklären, wie die photoperiodische Zeitmessung funktioniert. Ein externes Koinzidenzmodell würde in Frage kommen, bei dem der circadiane Oszillator zu bestimmten Phasen belichtet werden muss und zu anderen Phasen im Dunkeln bleiben muss, damit die photoperiodische Induktion stattfindet. Aber ein internes Koinzidenzmodell mit zwei Oszillatoren, die unabhängig von zwei verschiedenen äußeren, mit der Tageslänge verbundenen Zeitgebern beeinflusst werden,¹¹ könnten ebenfalls Grundlage des photoperiodischen Zeitmeßsystem sein. Immer häufiger findet man bei untersuchten Systemen, dass zwei Oszillatoren das circadiane System bilden ([136], [668], siehe auch neuere Ergebnisse zum SCN mit Morgen- und Abendoszillatoren von [691]).

Auch die photoperiodischen Reaktionen des Djungarischen Hamsters könnten sowohl durch ein externes als auch durch ein internes Koinzidenzmodell erklärt werden (siehe [506]). Ein internes Koinzidenzmodell scheint jedoch besser zu sein (siehe Abbildung 20.28 und [668], [1116], [136], [506]). Dafür sprechen Experimente mit Licht von 0.5 Stunden Dauer, das alle 23.0 bis 25.3 Stunden zwei ver-

schiedenen Phänotypen gegeben wurde: Der eine folgt einem 9:15 Kurztag, der andere nicht ([1185]). Genaueres und Unterschiede zwischen dem externen und internen Koinzidenzmodell in Abschnitt 20.16.

Photoperiodische Zentren, Aufnahme und Weiterleitung des photoperiodischen Signals

Wie bereits gezeigt, ist Photoperiodismus bei Hamstern gut untersucht. Wo wird aber das Umweltsignal aufgenommen und an das Zentrum weitergeleitet, das als eine 'Uhr für die Jahreszeiten' dient ([1162])? Wo ist bei Säugern dieses Zentrum lokalisiert und wie werden die photoperiodischen Reaktionen realisiert? Ist es das gleiche Zentrum, das auch die circadianen Rhythmen steuert, nämlich das SCN? Das ist tatsächlich der Fall (Übersicht von [1344]). Wird das SCN zerstört, fallen die photoperiodischen Reaktionen aus. Die tau Mutante mit einer circadianen Periode von 20 Stunden ist die photoperiodische Reaktion ebenfalls geändert. Sie ist aber 'normal', wenn sie auf eine 20-stündige circadiane Periode bezogen wird ([1424]).

Die photoperiodischen Signale werden beim Säuger über die Retina der Augen aufgenommen. Die Tageslänge wird direkt über den retinohypothalamischen Trakt und indirekt über den geniculohypothalamischen Trakt an das SCN weitergeleitet, also über die gleichen Wege, auf denen auch das circadiane System im SCN durch Licht synchronisiert wird. Vom SCN wird die Information über die Tageslänge nach Zwischenverarbeitung an das Pinealorgan weitergeleitet. Hier wird die photoperiodische Information in Melatonin als Ausgangssignal umgemünzt. Melatonin wird nur während der Dunkelperiode abgeson-

¹⁰Die circadiane Hauptuhr der Säuger liegt im SCN. Wird es zerstört, verschwinden die circadianen Rhythmen, aber auch die photoperiodischen Reaktionen ([1285], [1422]).

¹¹zum Beispiel Lichtbeginn als einer der Zeitgeber, und Dunkelbeginn als ein zweiter

13.4 Photoperiodische Kontrolle der Reproduktion bei Säugern

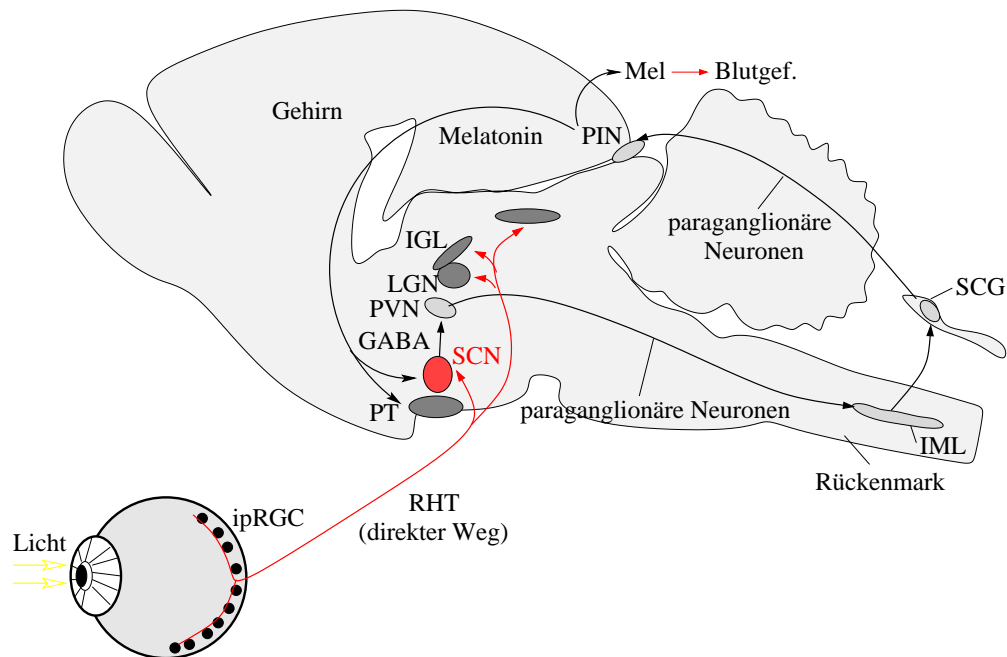


Abbildung 13.59: Photoperiodische Wege bei Säugern: Informationen über die Tageslänge werden durch die Retina der Augen aufgenommen und über einen direkten Weg, dem RHT (rot), und einen indirekten Weg, den IGT (nicht gezeigt), zum SCN weitergeleitet. Nachdem die Information über die Tageslänge im SCN (rot) ermittelt wurde, werden neuronale Signale (mit GABA als Neurotransmitter) zum paraventriculären Kern PVN weitergeleitet. Der PVN projiziert über präganglionäre Neuronen des sympathischen Nervensystems in die intermediolaterale Säule (ILM) des Rückenmarks (dort gibt es sogar zwei parallele Projektionen - nicht gezeigt). Eine könnte dazu dienen, den circadianen Rhythmus im Pinealorgan zu synchronisieren, die andere, um die Melatoninproduktion im Pinealorgan zu unterdrücken). Postganglionäre Zellen im oberen Zervikalganglion (SCG) projizieren zum Pinealorgan. Dieses gibt Melatonin an Blutbahnen ab. Außerdem gelangt Melatonin auch zum SCN. Nach [1344]

dert. Über die NAT-Aktivität wird Melatonin proportional zur Länge der täglichen Dunkelperiode produziert und in Blutbahnen abgegeben (und vielleicht oder sogar eher an die Cerebrospinalflüssigkeit). Von hier gelangt es an die Zielgewebe. Diese regulieren letztlich die physiologischen und Verhaltens-Änderungen ([950], [589]). Die neuronalen Wege vom SCN zum Pinealorgan sind in Abbildung 13.59 dargestellt.

Ziele des photoperiodischen Zentrums

Wenn das SCN tatsächlich das Zentrum der photoperiodischen Steuerung ist neben seiner Funktion als Schrittmacher für circadiane Rhythmen, würde das Pinealorgan ein untergeordnetes Zentrum sein, in dem Melatonin unter der circadianen Kontrolle des SCN produziert wird und zusätzlich direkt durch Licht gehemmt wird. Weitere Elemente des photoperiodischen Systems sind noch wenig bekannt.

Unbekannt sind auch die neuronalen Grundlagen circannualer Rhythmen. Während SCN-Läsionen sowohl circadiane Rhythmen als auch photoperiodische Reaktionen unterbinden, werden circannuale Rhythmen des Körpergewichts beim Erdhörnchen nicht beeinflusst. Die Synchronisation der Jahresrhythmen durch Licht, ihr Auftreten bei niedrigen Umgebungstemperaturen und die Induktion des Winterschlafes werden dagegen durch SCN-Läsionen beeinflusst.

Die photoperiodische Situation, die durch Melatonin kodiert wurde, muss in Melatonin-empfindlichen Zielgebieten dekodiert werden ('Melatonin readout', [589]). Die pars tuberalis im Hypothalamus ist eins dieser Zielgebiete. Es enthält von allen Zielgebieten die höchste Konzentration von Melatonin-Bindestellen. Die Wirkung von Melatonin auf Rezeptor-Expression und Kopp-

lung über second messenger Kopplung wurde untersucht. Beim Auslesen der Melatonin-Botschaft sind cAMP Wege wichtig, aber auch cAMP-unabhängige Wege sind beteiligt. Vermutlich wird die Expression spezifischer Gene geändert, indem höchstwahrscheinlich Transkriptionsfaktoren beeinflusst werden. Dadurch ändert sich die Funktion der Melatonin-empfindlichen Gewebe. Die zugrundeliegenden molekularen Ereignisse werden intensiv untersucht und die Ergebnisse sind von [589] diskutiert. Dabei spielt auch die photoperiodische Vorgeschichte eine Rolle, wodurch das Ganze komplizierter wird.

Höchstwahrscheinlich moduliert die pars tuberalis die Prolaktin-Sekretion in lactotrophem Gewebe, indem ein Prolactin-releasing-Faktor ('Tuberalin') gebildet wird. Er wurde jedoch noch nicht isoliert und identifiziert.

Melatonin beeinflusst vermutlich auch andere Hirngebiete, um über Gonadotropin-Sekretion, Gonaden-Aktivität, Sexual- und maternales Verhalten auf die Fortpflanzung einzuwirken ([950]).

13.5 Photoperiodismus bei der Wachtel

Die photoperiodische Kontrolle der Fortpflanzung bei Säugern und Vögeln hat eine Reihe von Gemeinsamkeiten. Es gibt aber auch Unterschiede, die zum Teil auf der Biologie dieser beiden Klassen der Vertebraten beruhen (zum Beispiel die Anpassung der Vögel an den Flug durch geringes Gewicht, Federn, keine Milch). Im Gegensatz zu den Säugern benötigen die Vögel keine Augen für die photoperiodische Steuerung der Reproduktion und sie

verwenden nicht Melatonin als Signal der photoperiodischen Situation.

Im Einzelnen findet man folgende Unterschiede:

- Die Gonadengröße schwankt bei Vögeln im Lauf des Jahres sehr viel stärker als die der Säuger. Während sie bei Vögeln um das mehrere hundertfache schwanken kann, ist es bei Säugern viel weniger (Schaf: 2.5 fach, Syrischer Hamster: 3-5 fach). Das liegt daran, dass bei Vögeln die Hypothalamus-Hypophysen-Achse rigoros abgeschaltet wird. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Regression. Der Vorteil für Vögel liegt auf der Hand, da die Körpermasse möglichst niedrig sein sollte. Fledermäuse als fliegende Säuger zeigen eine ähnliche Tendenz.
- Die Brutzeit ist bei Vögeln kürzer als bei Säugern. Sie ist auf die Zeit reichen Nahrungsangebots beschränkt und dadurch asymmetrisch zur Photoperiode. Damit wird die Brutzeit beendet, wenn die Tage länger sind als zu der Zeit, als sie induziert wurde. Ausnahmen sind die *Columbiformes*, die Milch füttern, und die Wachteln (siehe später).
- Die Mauser ist auf die Zeit mit reichlichem Nahrungsangebot beschränkt und beginnt unmittelbar nach der Brut. Sie ist für hohe Qualität des Gefieders und für den Flug entscheidend. Sie wird durch die Photoperiode induziert, aber eine längere Brutzeit verzögert den Beginn. In diesem Fall wird jedoch die Mauser beschleunigt (auf Kosten schlechterer Federqualität).

Die meisten Vögel entwickeln ihre Gonaden im Langtag. Die photoperiodische Steuerung der sexuellen Aktivität erfolgt je nach der Länge der Brutzeit unterschiedlich (Abbildung 13.60). Bei Vögeln der gemäßigten Zonen mit langer Brutzeit, die nicht ziehen, wird der Beginn und das Ende der Brutzeit photoperiodisch kontrolliert. Bei anderen Vögeln in den gemäßigten Zonen wird die Brutzeit photoperiodisch induziert und durch negative Rückkopplung beendet. Bei Zugvögeln höherer Breiten wird die Brutzeit photoperiodisch induziert und durch eine Refraktärzeit beendet, in der sie nicht mehr photoperiodisch reagieren.

Die Wachteln gehören zu letzterer Gruppe. Ihre photoperiodische Reaktion lässt sich besonders gut untersuchen: Die Tiere reagieren bereits auf einen einzigen Langtag. Statt zu warten, bis die Gonadenentwicklung sichtbar ist, kann die Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) im Blut als ein früher Zeiger benutzt werden¹². Außerdem lassen sich die Tiere gut halten und schmecken vorzüglich. Deshalb sind an Wachteln zahlreiche Untersuchungen gemacht worden.

13.5.1 Systematik, Lebensweise

Coturnix coturnix coturnix und *Coturnix coturnix japonica* gehören zu den Hühnervögeln (Galliformes). Diese Ordnung besteht aus 7 Familien mit 250 Arten. Die Familie der Fasanvögel (Phasianidae) hat 170 Arten, unter ihnen die Wachtel. Sie ist etwa 20 cm groß, hat eine braune Schutzfarbe und kommt in Eurasien vom Atlantik bis Japan vor. Im Tibet trifft man sie noch in 3000

¹²LH kontrolliert bei Vertebraten das Gonadenwachstum

13 Photoperiodismus

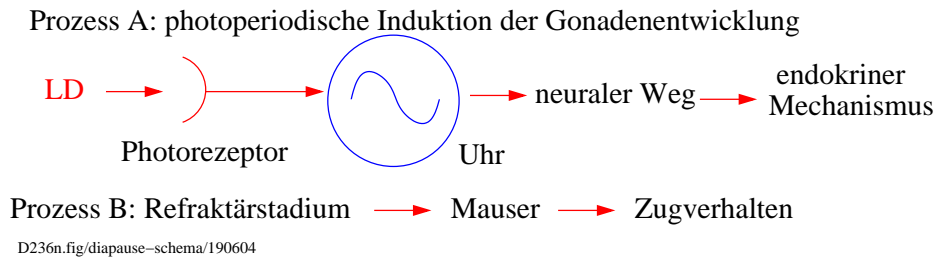


Abbildung 13.60: *Photoperiodische Steuerung der sexuellen Aktivität bei Zugvögeln höherer Breitengrade. Die Brutzeit wird photoperiodisch induziert (Prozess A) und durch eine Refraktärzeit beendet, in der sie nicht photoperiodisch reagieren.*

Meter Höhe an. Auch in Nordwestafrika, Südafrika und Madagaskar ist sie verbreitet. In Mitteleuropa kommen die Vögel im Mai an und fliegen im August/September nach Nord- und Mittelafrrika, wo sie überwintern.

Das Verhalten der japanischen Wachtel wurde unter anderem von [1010] untersucht.

13.5.2 Photoperiodische Steuerung der Reproduktion

Die Reproduktion der Wachteln unterliegt einem endogenen Jahresrhythmus. Dieser wird photoperiodisch auf die Jahreszeit synchronisiert. Die photoperiodische Wirkung lässt sich an folgenden 'Zeigern' ablesen (Abbildung 13.61):

- Körpergewicht,
- Größe der Kloakendrüse,
- Testikelvolumen und Zahl der Spermatozoen
- Aktivität
- Durchmesser der Ovarfollikel
- Luteinisierendes Hormon LH
- Prolaktin

- Eiproduktion

Die Kloakendrüse kann leicht von außen gemessen werden. Das Volumen der Testikel lässt sich durch palpieren bestimmen. Die Aktivität der Tiere lässt sich sehr einfach mit Wackelkäfigen messen. LH kann über radioimmunologische Methoden im μl -Bereich im Blut bestimmt werden. Prolaktin steuert die Fettablagerung. Fett ist für den Zug wichtig. Von praktischer Bedeutung ist die Rate der Eiablage. Sie hängt von der Tageslänge, Lichtintensität und Zyklenlänge ab.

Als Zeiger des Erfolgs einer photoperiodischen Behandlung wird oft LH benutzt. Seine Konzentration steigt mit der Langtag-Behandlung. Schon 22 Stunden nach Beginn der Belichtung erreicht es ein Maximum, welches für drei Wochen anhält. Gibt es noch frühere Zeichen für einen Langtageffekt als LH? Da GnRH des Hypothalamus die LH Sekretion in der Hypophyse triggert, wurde untersucht, ab wann nach der photoperiodischen Induktion die GnRH Sekretion beginnt. Der Zeitunterschied zwischen dem Releasing Hormone und dem LH war jedoch gering. Dagegen wird C-fos schon 18 Stunden nach Beginn des Langtages produziert, also 4 Stunden vor dem Anstieg des LH.

13.5 Photoperiodismus bei der Wachtel

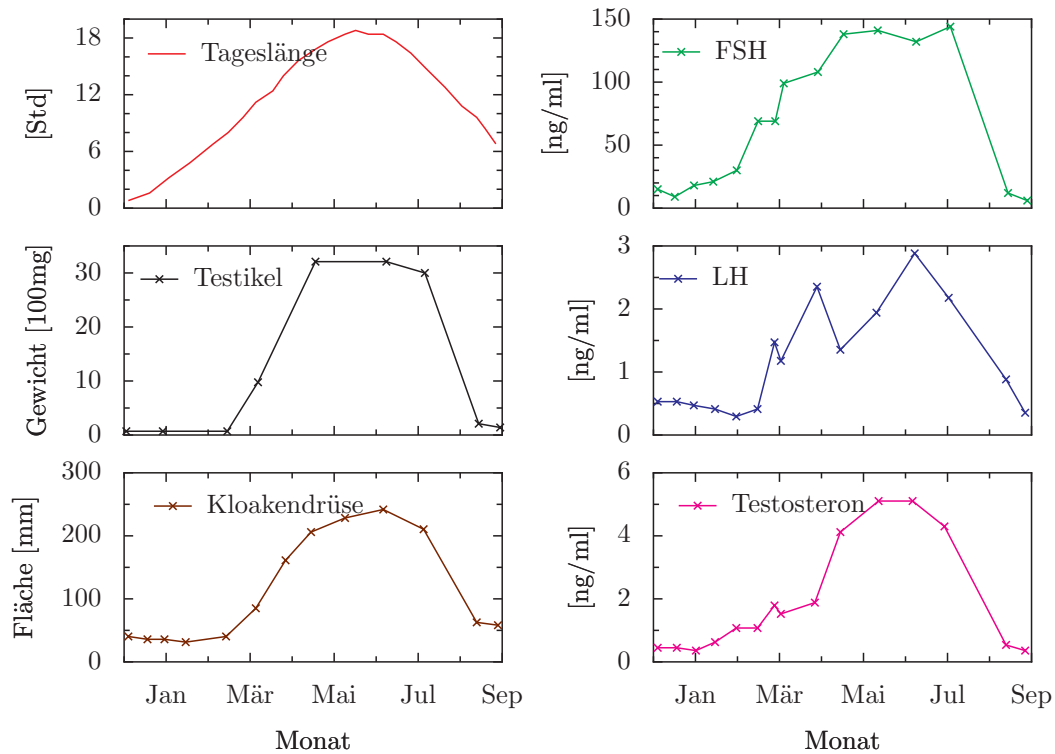


Abbildung 13.61: Photoperiodische Reaktionen der Wachtel. Oben links Tageslänge als Funktion der Jahreszeit. Mitte links: Testisgewicht, unten links Größe der Kloakendrüse, oben rechts FSH, Mitte rechts LH, und unten rechts Testosteron, alles als Funktion der Jahreszeit. Nach [443]

Wachteln werden ab einer kritischen Tageslänge im Langtag reproduktiv. Nach einer gewissen Zeit werden sie dann photoperiodisch refraktär, auch wenn noch Langtag herrscht. Sie brauchen jetzt Kurztag, damit sie wieder auf einen Langtag photoperiodisch reagieren können¹³. Kurztag lässt sich durch einen Wechsel von hoher und niedriger Temperatur ersetzen.

Japanische Wachteln wurden unter natürlichen Temperatur- und Lichtbedingungen gehalten und die LH Konzentration im Blut wöchentlich bestimmt. Sie steigt, wenn die Lichtperiode im Frühjahr länger als 12h ist. Im September sinkt trotz Langtag (14:10h Licht-Dunkel-Wechsel) die LH Konzentration und die Gonaden bilden sich zurück ([1520]). Dabei spielt offenbar ein circadianer und ein Jahresrhythmus eine Rolle. Das zeigt sich, wenn Wachteln nach der Geburt 4 Jahre lang bei 20°C im 12:12 Licht-Dunkel-Wechsel gehalten und beobachtet werden. Im ersten Jahr setzen die Tiere nach der ersten postjuvenilen Mauser Fett an. Sie haben dann eine Periode erhöhter nächtlicher Aktivität. In der Natur würden sie in dieser Zeit ziehen. Ab dem vierten Monat beginnt die sexuelle Entwicklung. Es folgt die zweite postjuvenile Mauser und dann für 6 Monate die Zeit der Reproduktion. Die Vorgänge wiederholen sich in den folgenden drei Jahren (Abbildung 13.62). In der Natur hängt die sexuelle Entwicklung von abiotischen Umweltfaktoren und sozialen Faktoren ab ([538]). Dabei

¹³Wird im Experiment eine Woche Kurztag gegeben, sind die Vögel noch nicht auf Langtag empfindlich. Mit zwei Wochen Kurztag sind sie etwas, mit drei Wochen stark empfindlich und mit 5 Wochen reagieren alle Tiere. Es handelt sich also um eine graduelle und nicht um eine alles-oder-nichts-Reaktion ([444]).

wird der Jahresrhythmus nicht nur durch die Photoperiode synchronisiert, sondern auch moduliert. Der zeitliche Ablauf der Mauser kann ziemlich variieren, aber ein typischer Verlauf ist der folgende: Die erste Phase der postjuvenilen Mauser dauert etwa vier Wochen. Es folgen vier bis fünf Wochen Zugunruhe. Die zweite postjuvenile Mauser beansprucht vier bis fünf Wochen. Ende Dezember oder Anfang Januar beginnt die pränuptiale Mauser und dauert acht plus/minus vier Wochen je nach der sexuellen Entwicklung. Für ausgewachsene Tiere nach dem ersten Jahr sind die Vorgänge in Abbildung 13.62 in der letzten Reihe dargestellt.

13.5.3 'Hardware'

Die 'Hardware', die photoperiodischen Reaktionen der Wachtel und anderen Vertebraten zu Grunde liegt, ist bisher nicht gut bekannt. Ein neueres Modell für Säuger und Vögel ist in Abbildung 13.63 dargestellt. Bei Säugern wird Licht über die Retina der Augen perzipiert und beeinflusst das photoperiodische Zeitmess-System über das SCN. Je nach der photoperiodischen Situation wird die Funktion der Gonaden über einige sekundäre Prozesse gesteuert, die durch das photoperiodische Signal in Gang gesetzt wurden. Die Wege dieser Signale sind kompliziert und unterscheiden sich bei Säugern und Vögeln. Die Interaktionen ('das Spiel') der verschiedenen Spieler (Augen, SCN, Pinealorgan, Gonaden) sind in Abbildung 13.64 für Säuger (schwarz) und Vögel (rot) angedeutet.

Es handelt sich um Photorezeptoren für das photoperiodisch wirkende Licht, ein Zeitmess-System für die Photoperiode, und um Folgeprozesse, die durch die photoperiodischen Signale in Gang gesetzt

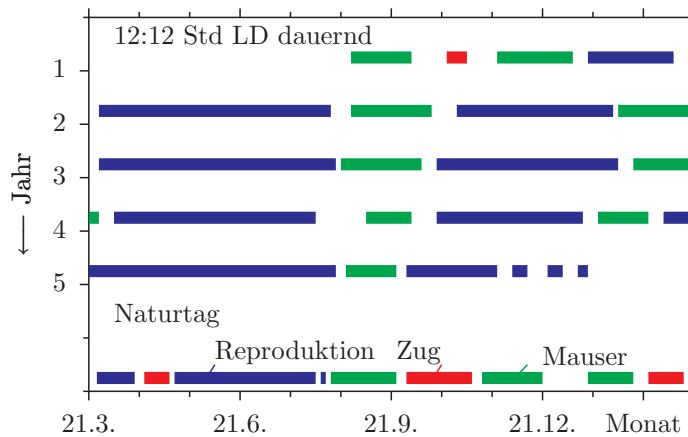


Abbildung 13.62: Jahresrhythmus der europäischen Wachtel während fünf Jahren unter künstlichem 12:12 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel. Im ersten Jahr (geboren im August) würden die Wachteln nach einer Periode zum Fettansatz (nächtliche Zugunruhe in der zehnten Woche, rot) nach post-juveniler Mauser (grün) ziehen. Auf die Reproduktion (blau) folgt eine zweite juvenile Mauser (grün rechts). In den folgenden Jahren Reproduktion, pre-nuptiale Mauser, Reproduktion und post-nuptiale Mauser.

Unter natürlichen Bedingungen folgt der sexuellen Regression die post-nuptiale Mauser bei den über einjährigen Adulttieren (unterste Reihe, Ende Juli oder Anfang August, grün). In 60% besteht diese post-nuptiale Mauser (grün) aus zwei Phasen, mit einer Fettansatz-Phase zwischen den Mausern, und dauert etwa 4,5-5 Monate. Es folgen vier bis fünf Wochen nächtlicher Zugunruhe (rot). Nach [538]

13 Photoperiodismus

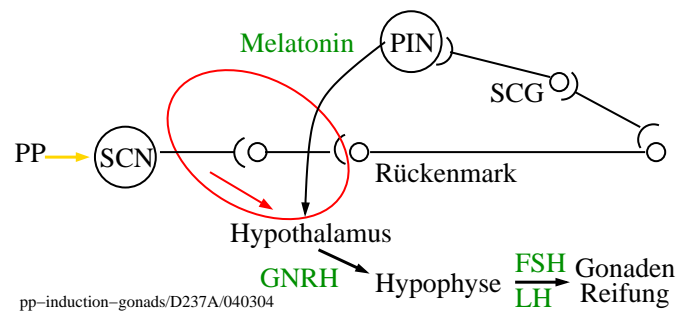


Abbildung 13.63: Kontrolle der Gonadenfunktion durch die Photoperiode (PP, gelber Pfeil) bei Säugern (schwarz und grün) und Vögeln. Die Tageslänge wird von der Retina der Augen an den suprachiasmatischen Kern (SCN) signalisiert. Neuronale Signale werden über Rückenmark und oberes Cervicalganglion (SCG) zum Pinealorgan (PIN) übertragen, wo Melatonin (grün) produziert und sekretiert wird. Die Nachtlänge bestimmt die Dauer der Melatoninsekretion und überträgt auf diese Weise die Photoperiode zum Hypothalamus. Neurosekretorische Refraktärperiode beendet, in der negative Rückkopplung beendet. c) Bei Zugvögeln höherer Breiten wird die Brutzeit durch eine photoperiodische Zellen im Hypothalamus produzierten Gonadotropine releasing Hormone (GnRH, ein Dekapeptid, grün). Es gelangt über die Portalvene zur vorderen Hypophyse. Dort wird das luteinisierende Hormon (LH, grün) und das Follikel stimulierende Hormon (FSH, grün) produziert und gelangt zu den Gonaden. Sie veranlassen die Gonaden zu reifen und aktiv zu werden. **Rot:** Bei Vögeln wird das photoperiodische Signal extraretinal perzipiert und beeinflusst den Hypothalamus. Die Gonaden reifen unter dem Einfluss der Hypophyse, was bei Wachteln drei bis vier Wochen dauert. Danach werden die Tiere refraktär (Tyrosin abhängig) und die Gonaden inaktiv. Der Weg bei den Säugern über Rückenmark und Pinealorgan ist bei Vögeln nicht beteiligt

werden und schließlich zur sexuellen Aktivität führen. Sie werden im folgenden beschrieben.

Rezeptoren des photoperiodisch wirkenden Lichtes

Bei Säugern nehmen retinale Elemente der Augen das photoperiodisch wirkende Licht wahr und leiten es weiter. Es sind also die gleichen Lichtempfänger, die die visuelle Umwelt abbilden. Ein Haussperling kann jedoch auch ohne Augen und Pinealorgan noch durch einen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert werden ([996]). Auch blinde Wachteln¹⁴ können noch ihre Aktivität auf den Licht-Dunkel-Zyklus synchronisieren und photoperiodisch reagieren. Demnach können Wachteln für beide Aufgaben extraretinale Photorezeptoren verwenden. Das scheint allgemein für Vögel zu gelten, für verschiedene Fische, Amphibien und Reptilien ([835]). Bei diesen Vertebraten ist das Gehirn erstaunlich gut Licht-durchlässig. Photorezeptoren im Gehirn könnten daher die Lichtverhältnisse der Umwelt wahrnehmen.¹⁵

In Frage kommen das Pinealorgan, das Parapinealorgan, und Photorezeptoren an den Hirnventrikeln. Das Pinealorgan spielt beim Photoperiodismus von Vögeln keine oder nur eine geringe Rolle. Wird ein Pinealorgan einer Wachtel lokal einem Langtag ausgesetzt, wird das Gonadenwachstum *nicht* stimuliert

([654]). Pinealektomie bei sonst intakten oder auch bei blinden Wachteln beeinflusst nicht die photoperiodische Reaktion ([1387]). Beleuchtet man dagegen das Stammhirn über Faseroptik, hat Langtag einen photoperiodischen Effekt ([1108], [1596]). Neuronen mit Keulen-förmigen Fortsätzen, die in die cerebrospinale Flüssigkeit der Hirnventrikel ragen, kommen als Photorezeptoren in Frage ([1521], [1401], [1513]). Abbildung 13.64 zeigt die verschiedenen Photorezeptoren und ihre Verbindungen zu den SCNs, die circadianen Ausgänge und Rückkopplungen dieser Ausgänge zum circadianen System.

Das Aktionsspektrum photoperiodisch wirksamen Lichtes hat ein Maximum bei 500 nm ([440]). Die Empfindlichkeit bei 500 nm betrug $2.8 \cdot 10^{12} \mu E/cm^2sec$.¹⁶ Es dürfte sich beim Photorezeptor um Rhodopsin handeln, dessen Absorptionsmaximum bei 492 nm liegt.

Zur photoperiodischen Zeitmessung wird das circadiane System verwendet

Nachdem der Licht-Dunkel-Wechsel von einem Rezeptor perzipiert wurde, muss vom Organismus entschieden werden, welche Tageslänge und/oder Nachtlänge herrscht. Ziemlich früh schlug [180] vor, dass dazu das circadiane System verwendet wird. Auch bei der photoperiodischen Steuerung der sexuellen Aktivität von Vögeln gibt es Hinweise, dass die Zeitmessung mit Hilfe einer circadianen Uhr erfolgt. Werden zum Beispiel weisköpfige Sperlinge aus Kurztag-Bedingungen in eine lange Dunkelperiode von fünf Tagen gebracht und zu verschiedenen Zeiten einzelne Gruppen für 8 Stunden belichtet, wird die photoperiodische Induk-

¹⁴Durch Formoguanamin HCl wurde die Retina zur Degeneration gebracht

¹⁵Die Augen spielen aber ebenfalls eine Rolle. Werden sie gegen Licht abgedeckt, zerfällt der Rhythmus in zwei Komponenten, eine (O_s) mit einer Periodenlänge von 22.7 Stunden und eine (O_l) mit einer Periodenlänge von 26.3 Stunden. Werden die Augen zerstört, sind die Tiere arrhythmisch ([1496]).

¹⁶ $1 \mu E/cm^2sec$ entspricht $1 \cdot 10^{17}$ Photonen

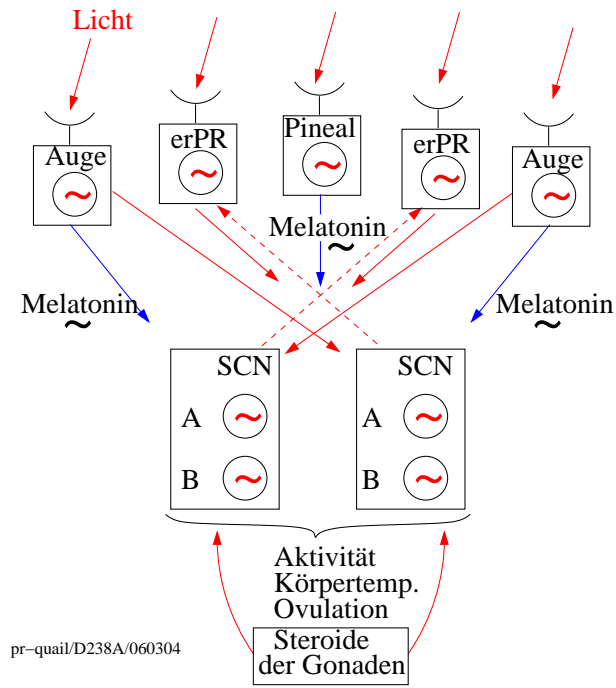


Abbildung 13.64: Das circadiane System der japanischen Wachtel besteht aus okularen Oszillatoren (Augen) und den paarigen SCNs mit zwei Populationen von Oszillatorzellen (A und B). Eine Population (A) ist mit den okularen Oszillatoren über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) und über hormonelle Ausgänge (Melatonin) vom Auge gekoppelt. Die andere Population (B) steht unter Rückkopplungskontrolle der Fortpflanzungshormone (Steroide der Gonaden, vielleicht über Hormone-empfindliche Neuronen). Das Pinealorgan ist kein autonomer Oszillator. Es wird durch den Licht-Dunkel-Wechsel oder über neuronale Eingänge vom SCN getrieben und sekretiert Melatonin während der Dunkelperiode. Das circadiane System kontrolliert unter anderem die lokomotorische Aktivität, die Körpertemperatur und über die Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse die Reproduktion. Die weiblichen Gonaden-Steroide koppeln zum SCN zurück. Licht beeinflusst das System (rote Pfeile) über Photorezeptoren im Pinealorgan, den Augen und in extraretinalen Strukturen. Nach [538] und [1614]

13.5 Photoperiodismus bei der Wachtel

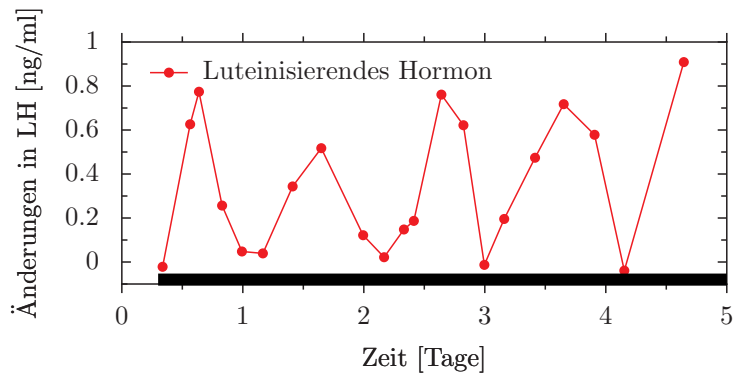


Abbildung 13.65: Weisköpfige Sperlinge (*Zonotrichia leucophrys gambelii*) wurden aus Kurztag-Bedingungen (8 Stunden Licht, 16 Stunden Dunkelheit) in eine lange Dunkelperiode von fünf Tagen gebracht. Zu verschiedenen Zeiten wurden einzelne Gruppen für 8 Stunden belichtet. Als Zeiger der photoperiodischen Induktion wurde die Konzentration des LH im Blut gemessen. Die photoperiodische Induktion der LH-Produktion erfolgt nur zu bestimmten Zeiten, die sich in einem circadianen Rhythmus wiederholen. Nach [442]

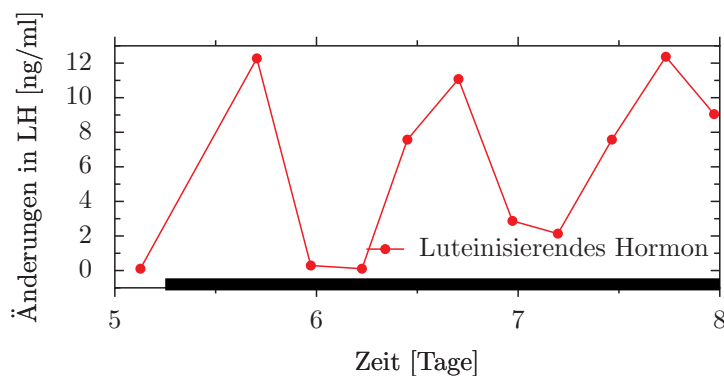


Abbildung 13.66: Wachteln wurden aus Kurztag-Bedingungen (6 Stunden Licht, 18 Stunden Dunkelheit) in eine lange Dunkelperiode von vier Tagen gebracht. Zu verschiedenen Zeiten wurden einzelne Gruppen für 10 Stunden belichtet. Als Zeiger der photoperiodischen Induktion wurde die Konzentration des LH im Blut gemessen. Die photoperiodische Induktion der LH-Produktion erfolgt nur zu bestimmten Zeiten, die sich in einem circadianen Rhythmus wiederholen. Nach [439]

13 Photoperiodismus

tion der Gonadenentwicklung nur zu bestimmten Zeiten erzielt (Abbildung 13.65). Licht muss die Tiere also zu geeigneten Zeiten innerhalb des circadianen Rhythmus treffen, um photoperiodisch wirksam zu sein. Auch bei Wachteln wurde das nachgewiesen. Allerdings sind hier die circadianen Schwankungen weniger stark ausgeprägt (Abbildung 13.66). Der Zeitraum, in dem Licht photoperiodisch induzierend wirkt, wird als photoinduktive Phase Φ_i bezeichnet. Er liegt bei der Wachtel 12 bis 13 Stunden nach Beginn des Lichtes und dauert 4 bis 6 Stunden (Abbildung 13.67). Das circadiane System der Wachtel ist allerdings relativ schwach ausgeprägt. Auch gibt es Hinweise, dass andere circadiane Rhythmen wie der der lokomotorischen Aktivität und des Melatonins im Blut keine geeigneten Zeiger der circadianen Modulation der photoperiodischen Reaktion sind. Nach diesen Befunden besteht das circadiane System der Wachtel aus mehreren Oszillatoren. Einer dieser Oszillatoren steuert die photoperiodische Induktion der LH-Produktion, die letztlich zur Gonadenentwicklung führt. Dazu mehr im folgenden.

Hormonelle Folgen des Langtages

In der Hypophyse wird durch das gonadotrophe Releasing Hormon (GnRH) LH und FSH ausgeschüttet.

Die photoperiodische Information "Langtag" wird über den Hypothalamus und die Hypophyse zu den Gonaden geleitet. Damit wird die Brutzeit eingeleitet. Sie ist jedoch in Bezug auf die Photoperiode unsymmetrisch: Während des Winters und im zeitigen Frühjahr ist die Konzentration des Gonadotropin releasing Hormons GnRH niedrig und die Gonaden unreif. Im späten Frühjahr

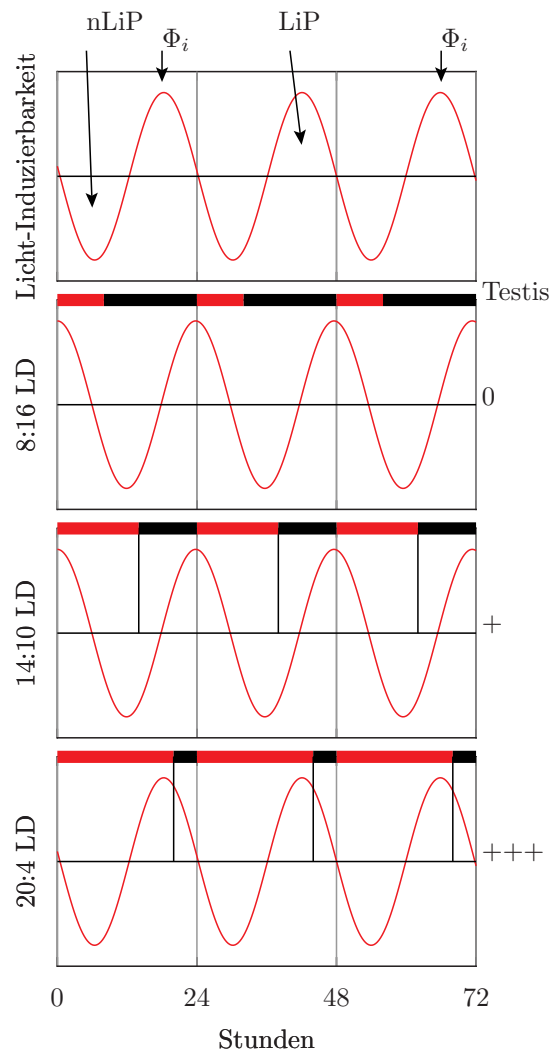


Abbildung 13.67: Dauer und Lage der photoinduktiven Phase Φ_i bei der Wachtel. Die Tiere wurden im 6:18 Stunden Licht-Dunkel-Wechsel gehalten. Verschiedenen Tieren wurde zu bestimmten Zeiten in der Dunkelperiode ein vierstündiger Lichtpuls verabreicht. Die photoperiodische Induktion wurde gemessen, indem nach 12 Stunden Dunkelheit die LH-Konzentrationen im Blut bestimmt wurden. Nach [439]

stimuliert Langtag die GnRH Abgabe. In der Hypophyse triggert das gonadotrophe releasing Hormone (GnRH) die LH und FSH Sekretion, die Gonaden reifen und die Vögel beginnen zu brüten. Während sie noch unter Langtagbedingungen sind, wird das Brüten abgeschlossen und die Mauser induziert (siehe Abbildung 13.68). Später verschwindet dann das photorefraktäre Stadium und die GnRH Konzentration steigt an. Dieses Stadium entspricht wieder den prä-pubertären Bedingungen.

Folgende Gebiete des Hypothalamus sind für die photoperiodische Induktion der GnT-Abgabe wichtig: der ventrale und posteriore Teil des Infundibularkerns und das präoptische Gebiet. Von der Hypophyse werden die Zielorgane der reproduktiven Achse beeinflusst: Die LH Sekretion wird durch das LHRH bewirkt. Letzteres muss episodisch ausgeschüttet werden, und zwar im Stunden-Takt. Bei kürzerem Takt (10 Minuten) wird nur wenig LH ausgeschüttet, bei Dauergabe keins. Zwischen den einzelnen Stationen gibt es Rückkopplungen, zum Beispiel zwischen den Gonaden und der Hypophyse.

Um zu sehen, was passiert, wenn Wachteln aus dem Kurztag in Langtag überführt werden, kann man fos-artige Proteine¹⁷ in den Neuronen vom Auge zum Gehirn verfolgen. Nach dem Übergang in Langtag steigt die Zahl der Neuronen mit fos-artigen Proteinen an. Sie führen über die mediane Eminenz mit dem Infundibularkern zum basalen tuberalen Hypothalamus. Ferner ändert sich die Dichte der Melatonin-Rezeptoren nach Übergang in Langtag in den Kernen tektofugaler Bahnen. Diese sind wichtig für visuelle Muster, Lichtintensität, Lokalisation und Ori-

entierung.

Melatonin und das Pinealorgan

Signale des SCN gelangen zum Pinealorgan. Das Melatonin des Pinealorgans wird über das Blutssystem im Körper verteilt. Es gelangt so zur Harder'schen Drüse, in der es viele Melatonin-Rezeptoren gibt, und zu den Gonaden. Aber auch das cardiopulmonare System (Herz, Lunge) hat zahlreiche Melatonin-Rezeptoren. Damit wird der in den verschiedenen Photoperioden unterschiedliche Energiebedarf peripherer Gewebe gesteuert. Melatonin gelangt auch über den Hypothalamus zur Hypophyse.

Kulturen vom Pinealorgan der Wachtel zeigen nur einen schwachen Melatonin-Rhythmus oder gar Arrhythmie im Dauerdunkel. Damit unterscheiden sich Wachtel von anderen Vögeln ([103] und [748]). Offenbar ist ihre circadiane Organisation anders.

Was ist nun das photoperiodische Signal bei Vögeln? Bei Säugern war es die Dauer des Melatonins, mit der die Länge der Dunkelperiode gemessen wurde. Bei Vögeln ist es aber nicht die Dauer. Vielmehr ist Melatonin nur Zeitgeber des circadianen Rhythmus. Es ist mit einem äußeren Zeitgeber (der Photoperiode) gekoppelt. Vögel haben demnach zwar auch einen Melatonin-Kalender, benutzen ihn aber nicht zum Messen der Photoperiode (zumindest nicht für die photoperiodische Steuerung der Reproduktion). Vielmehr dekodieren sie neuronale SCN-Signale, die die Photoperiode widerspiegeln ([441]).

Melatonin findet man auch in der Retina der Augen¹⁸. Während der

¹⁷immediate early genes

¹⁸Sowohl die Retina als auch die Pinealozyten werden während der Ontogenie aus gleichen Hirnregionen gebildet.

13 Photoperiodismus

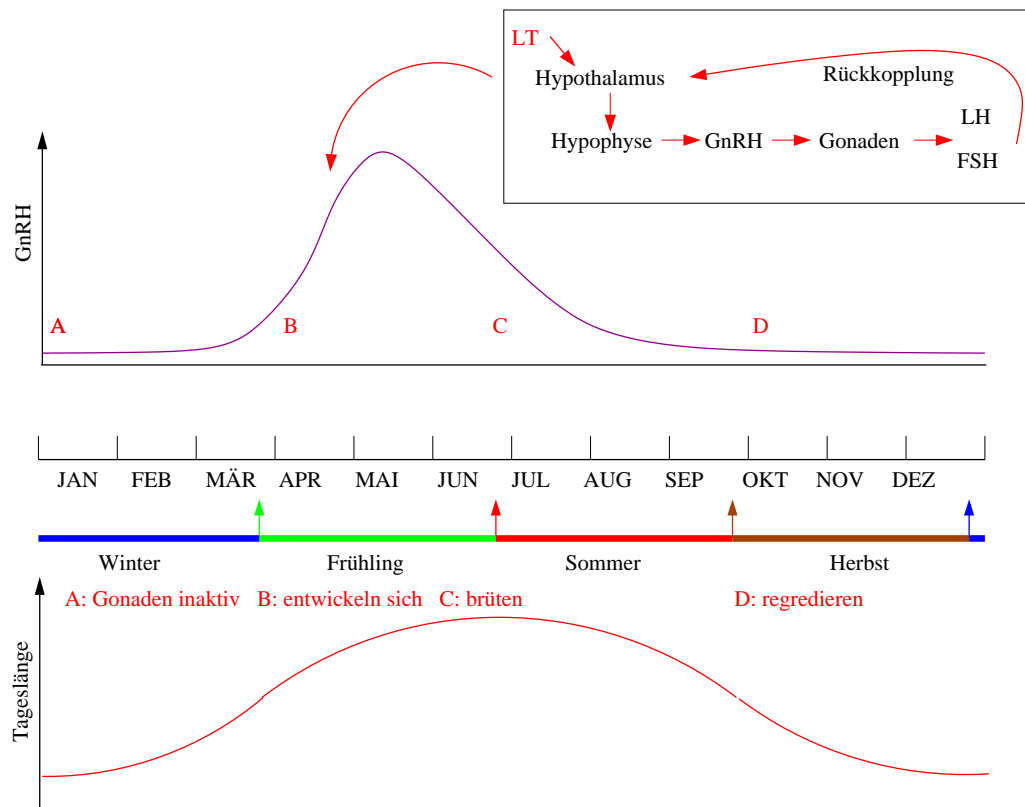


Abbildung 13.68: Asymmetrische Brutzeit bei der Wachtel: A. Während des Winters und im zeitigen Frühjahr ist die Konzentration des Gonadotropin releasing Hormons GnRH niedrig und die Gonaden unreif. B. Im späten Frühjahr stimuliert Langtag die GnRH Abgabe, die Gonaden reifen und die Vögel beginnen zu brüten. C. Während sie noch unter Langtagbedingungen sind, wird die GnRH Produktion beendet, das Refraktärstadium induziert und die Gonaden rückgebildet. D. Das Refraktärstadium verschwindet. Sobald wieder Langtag einsetzt, kann die GnRH Konzentration wieder ansteigen. B und C beschränken die Brutzeit. Sowohl B als auch C werden durch Langtag induziert, aber das Abschalten der GnRH Produktion während C findet auch im Langtag des Sommers statt

Lichtzeit ist die Konzentration niedrig, während der Dunkelzeit hoch. Unter Dauerdunkel-Bedingungen schwankt die Melatonin-Konzentration noch zwei Tage lang circadian. Im Dauerlicht ist kein Melatonin-Rhythmus zu beobachten. Der Melatonin-Rhythmus im Auge ist bereits bei schlüpfenden Wachteln zu finden. Der Melatonin-Rhythmus lässt sich in den beiden Augen unabhängig voneinander synchronisieren. Sowohl der Oszillator als auch der Photorezeptor für den Melatonin-Rhythmus befinden sich also in jedem Auge extra und die Melatonin-Rhythmen der beiden Augen sind nicht miteinander gekoppelt. Auch die sympathische Innervation des Auges vom oberen Cervicalganglion und vom Isthmo-optischen Kern des Mittelhirns sind ohne Einfluss auf den Melatonin-Rhythmus im Auge.

Melatonin verkürzt die Aktivität der Tiere. Bei niedriger Melatonin-Konzentration steigt die Aktivität und sie beginnt früher. Niedrige Melatonin-Konzentration ist Voraussetzung für den Beginn der Reproduktion.

Bei der indischen Dschungel-Wachtel *Perdicula asiatica* reagieren neben dem Pinealorgan auch die Harderschen Drüsen photoperiodisch ([336]). Letztere besitzen auch zahlreiche Melatonin-Rezeptoren. Das Gewicht der Pinealorgane, Hardersche Drüsen und Ovarien schwankt jahresrhythmisch mit einem Maximum Ende Mai für Hardersche Drüsen und Ovarien und einem Minimum für Pinealorgane. Im Mai ist das Wetter besonders günstig. Es besteht also eine inverse Beziehung zwischen Hardersche Drüsen und Ovarien einerseits und Pinealorganen andererseits. Parallel dazu verlaufen die Melatonin und 17- β -Östradiol Werte und die Porphyrin-Werte in der Hardersche Drüsen.

13.5.4 Was passiert nach der photoperiodischen Induktion?

Als Zeiger für die Wirkung der photoperiodischen Behandlung diente LH. Seine Konzentration nimmt als Folge einer Langtag-Behandlung zu. 22 Stunden nach Lichtbeginn erreicht sie einen Maximalwert, der für drei Wochen anhält. Dieser 'carry over Effekt' ist auch von photoperiodisch induzierten Pflanzen bekannt: Ein induziertes Blatt behält diesen induktiven Zustand auch unter nicht-induktiven Bedingungen. Durch Pfropfen kann er auf nicht-induzierte Pflanzen übertragen werden.

Gibt es noch frühere Zeiger als das LH? Das GnRH des Hypothalamus bewirkt in der Hypophyse, dass LH ausgeschüttet wird. Deshalb wurde untersucht, wann nach der photoperiodischen Induktion das GnRH erscheint. Es gibt aber keinen größeren zeitlichen Unterschied zwischen dem Releasing Hormon und dem LH. Das cfos jedoch wird bereits 18 Stunden nach dem Beginn des induzierenden Langtages gebildet, also 4 Stunden vor dem LH-Anstieg.

13.5.5 Circadiane Uhr und photoperiodische Zeitmessung: Interne Koinzidenz

Bei Säugern und Vögeln wurde vermutet, dass ein externes Koinzidenzmodell die photoperiodischen Reaktionen erklären kann (siehe dazu auch unter Spezialthemen Abschnitt 20). Bei Wachteln steigt jedoch unabhängig von der Länge der Lichtperiode des Langtages die Konzentration des LH immer zur 20. Stunde an. Auch Nanda-Hamner-Versuche verlaufen anders als nach dem externen Koinzidenzmodell zu erwarten. Es wird

vermutet, dass der circadiane Rhythmus der Wachtel nur wenig selbst-erregt ist und schnell ausdämpft ([441]). Dagegen scheint eine interne Koinzidenz wichtig zu sein. Die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin schwanken beide circadian. Injiziert man sie entweder mit 8 oder 12 stündigem Abstand, wird im ersten Fall sogar im Langtag das Gonadenwachstum unterdrückt, während es im zweiten Fall zu einer verfrühten sexuellen Reife, Spermato-genese und Eiproduktion kommt. Das spricht für ein internes Koinzidenzprinzip ([336]).

Mehrere circadiane Uhren könnten bei der Wachtel vorhanden sein: Die photoperiodische Empfindlichkeit schwankt circadian. Dieser photoperiodische Response-Rhythmus (PRR) wird aber von einem anderen circadianen Oszillator getrieben als der, der die lokomotorische Aktivität der Tiere steuert. Die Aktivität der Tiere kann daher nicht als Zeiger für die PRR benutzt werden. Ähnliches wurde auch an der Fliege *Calliphora* gefunden ([1320]).

13.6 Photoperiodismus beim Menschen und anderen Primaten?

Da die anatomischen und funktionellen Grundlagen des photoperiodischen Systems der Säuger sich auch bei Affen und beim Menschen finden, lag es auf der Hand, nach photoperiodischen Reaktionen in diesen Gruppen Ausschau zu halten. Hinweise und ihre Bedeutung geben ([1538]).

Saisonale Fortpflanzung ist unter Primaten weit verbreitet. Unter den Prosimiern sind die Alt- und Neuweltaffen Kurztag- und Langtagbrüter. Es gibt

aber auch nicht-saisonale Brüter. Saisonales Brüten hängt von der Nahrung, der geographischen Breite und der Körpergröße ab. Die Geburt findet meistens kurz vor der Zeit statt, zu der die meiste Nahrung zur Verfügung steht. Allerdings scheint Photoperiodismus und nicht Nahrungsangebot der proximate Faktor zu sein, der von den Tieren benutzt wird, um den Geburtszeitpunkt festzulegen ([899]). Rhesusaffen sind Kurztagbrüter. Die Weibchen besitzen ein saisonales Ovulationsmuster, Paarungsverhalten, Konzeption, Körpergewicht und Menge an Sexualhormonen. Bei den Männchen schwanken Körpergewicht, Fettansatz und Testikelfunktionen ebenfalls saisonal. Dies steht offenbar unter jahresperiodischer Kontrolle, wird aber durch die Photoperiode synchronisiert. Circannuale Zyklen kontrollieren auch die Reproduktion beim Pinse-läffchen und die Photoperiode synchronisiert den Rhythmus auf die richtige Jahreszeit.

Auch die Fortpflanzung beim Menschen wird von der Jahreszeit beeinflusst. Das zeigt sich bei Konzeptionsdaten, vor allem aus früheren Zeiten (siehe Abbildung 13.69 und Diskussion bei [1538]). Frauen, die zu bestimmten Jahreszeiten geboren wurden, zeigen eine stärkere Variation der Konzeptionszeiten im Verlauf des Jahres als andere Frauen. Es scheint Individuen in der Population zu geben, die empfindlicher auf jahreszeitliche Effekte reagieren als andere (siehe [166] und den Kommentar von [1243] nebst Antwort von [167]). Die Reproduktion beim Menschen scheint durch das Längerwerden der Tage im Frühling stimuliert zu werden. Die Durchschnittstemperatur, die ebenfalls mit der Jahreszeit schwankt, spielt offenbar ebenfalls eine Rolle. Die Lichtintensität scheint jedoch die Hauptvariable zu sein und die

13.6 Photoperiodismus beim Menschen und anderen Primaten?

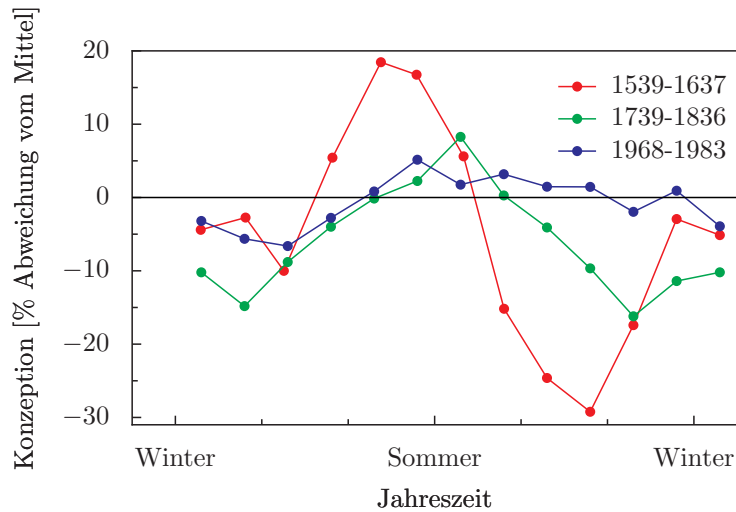


Abbildung 13.69: Jährliche Schwankungen der Konzeption beim Menschen während geschichtlicher Perioden in England. Abweichungen vom Mittel. Man beachte, dass die Amplitude von den älteren (1539-1637, rot) zu den jüngeren Daten (1968-1983, blau) abnimmt. Die saisonalen Effekte sind in der letzten Periode stark reduziert. In dieser Zeit war künstliche Beleuchtung in den Häusern allgemeine Praxis. Nach [1538]

Photoperiode ist dieser nur untergeordnet ([272]).

Die saisonale affektive Krankheit SAD wurden bereits erwähnt (Unterabschnitt 2.12.2). Sie mag mit photoperiodischen Effekten verbunden sein.

13 *Photoperiodismus*

14 Uhren von *Drosophila*: Zeiger, Lokalisation, Steuerung

Drosophila zeigt eine Reihe von verschiedenen Rhythmen. Am intensivsten wurde das tagesperiodische Schlüpfen der Adulttiere aus dem Puparium und die Laufaktivitätsrhythmik der Fliegen untersucht. Wir werden uns mit beiden Rhythmen beschäftigen. Die Schlüpf-rhythmik lässt sich nur an einer Population von verpuppten Fliegen nachweisen: Es ist ein einmaliger Vorgang im Rahmen der Entwicklung eines Tieres. Zu einer bestimmten Zeit in der Entwicklung wird durch eine Uhr ein Zeitfenster geöffnet. Nur während dieser Zeit kann eine Fliege schlüpfen. Es wird uns klar werden, warum die Tiere so ein Zeitfenster benutzen. Verschiedene Eigenschaften der Schlüpfuhr werden wir kennen lernen. Licht wird über extraretinale Photorezeptoren wahrgenommen und synchronisiert die Schlüpf-rhythmik auf den Licht-Dunkel-Wechsel des Tages.

Auch die circadiane Laufaktivität wird über extraretinale Photorezeptoren synchronisiert. Unter konstanten Temperatur- und Lichtbedingungen läuft der Rhythmus weiter. Ihre Periodenlänge ist aber bei den einzelnen Fliegen in der Regel nicht genau 24 Stunden, sondern kürzer oder länger. Außerdem hängt die Periode auch von der Lichtintensität ab. Verschiedene Mutanten wurden isoliert, deren circadiane Rhythmen verändert sind. Genetische und molekularbiologische Methoden wurden eingesetzt, um herauszufinden, wie die circadianen Mechanismen funktionieren. Bestimmte neurosekretorische Zellen im Gehirn sind die Zentren, über die die lokomotorische Aktivität

gesteuert werden.

Es wird ferner beschrieben, wie die Schlüpf-rhythmen und die lokomotorische Aktivität registriert und analysiert werden können.

Bei *Drosophila* wurden mehrere circadiane Rhythmen beobachtet und untersucht. Unter ihnen befand sich auch die circadiane Kontrolle des Verhaltens wie zum Beispiel das Schlüpfen der Fliegen aus dem Puparium und die lokomotorische Aktivität der Fliegen. [87] hatte die Idee, dass Verhalten auf die Wirkung spezifischer Gene zurückzuführen ist und schlug vor, nach Mutanten mit verändertem Verhalten zu suchen. Das wurde von seinem Schüler Konopka für die circadiane Kontrolle des Schlüpfens getan ([812]). Er entdeckte drei Mutanten per^s , per^l und per^0 , die einen kürzeren, einen längeren oder keinen Rhythmus aufwiesen im Vergleich zum Wildtyp. Es stellte sich heraus, dass diese Mutanten alle eine Punktmutation im per Gen hatten und dass dieses Gen zusammen mit anderen Uhrgenen zum Funktionieren des circadianen Uhr-Mechanismus nötig waren (siehe Abschnitt 14.2.5). Wir wollen uns zunächst einmal den Schlüpf-rhythmus etwas genauer ansehen.

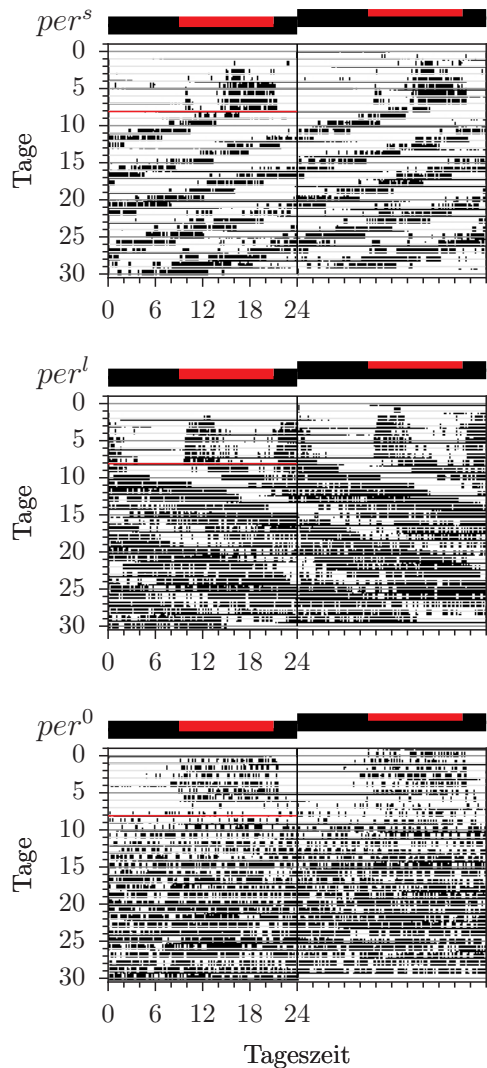


Abbildung 14.1: Aktogramm einer Mutante per^s (oben), per^l (Mitte) und per^0 (unten) von *Drosophila melanogaster* Fliegen. Doppelt aufgetragen (2*24 Stunden) unter 12:12 stündigem Licht-Dunkel-Wechsel in den ersten sieben Tagen und anschließendem Dauerdunkel für 21 Tage. Balken über den Aktogrammen zeigen das Lichtprogramm (schwarz: Dunkelheit). Periodenlänge von per^s 19 Stunden (Aktivitätsmuster läuft nach links), von per^l 29 Stunden (Aktivitätsmuster läuft nach rechts) gegenüber der des Wildtyps von z.B. 23.3 Stunden. Die arrhythmische Mutante ist noch durch den Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert, zeigt aber nicht das biphasische Muster ~~326~~ anderen Mutanten und des Wildtyps im Licht-Dunkel-Wechsel. Nach [603]

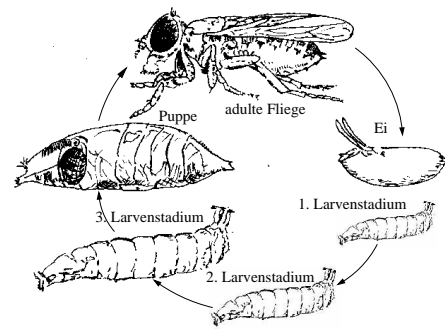


Abbildung 14.2: Lebenszyklus der Fruchtfliege *Drosophila*. Weibliche Fliege (oben) legt Eier (eins rechts gezeigt), aus denen Larven schlüpfen (drei Stadien, drittes Stadium links unten). Sie verpuppen sich in einem Puparium (Mitte links) und verwandeln sich in eine Fliege (Metamorphose). Nach [481]

14.1 Schlüpfen von *Drosophila*: Ein Populationsrhythmus

Fruchtfliegen *Drosophila* finden wir oft an faulem Obst. Die Männchen balzen vor den Weibchen in charakteristischer Weise. Nach der Kopulation suchen die Weibchen eine geeignete Stelle, um Eier abzulegen. Die Larven ernähren sich von Hefezellen, wachsen und häuten sich dreimal. Am Ende des vierten Larvenstadiums kriechen die Tiere aus dem Futter und suchen trockenere Stellen auf. Sie bilden eine Puppenhülle (Puparium) und in ihr wandelt sich die Larve in eine Fliege um (Metamorphose). Sie drückt einen vorgeformten Deckel (Operculum) des Pupariums auf und gelangt ins Freie (Abbildung 14.2).

Wir wollen nun am Beispiel von *Drosophila pseudoobscura* das Schlüpfen der Tiere etwas genauer betrachten. Bei dieser

14.1 Schlüpfen von Drosophila: Ein Populationsrhythmus

Art aus den Südstaaten der USA ist vor allem durch Pittendrigh und seine Schüler ([1157], [1574]) der zeitliche Verlauf des Schlüpfens untersucht worden. Wenn wir sehr viele Puppen beobachten, ist das Schlüpfen aus dem Puppengehäuse nicht gleichmäßig über den Tag verteilt. Es erfolgt vielmehr am frühen Morgen kurz nach Sonnenaufgang. Jede Fliege kann natürlich nur einmal schlüpfen. Sie benutzt dazu ein Zeitfenster (gate = Tor) von etwa 4 Stunden. Ist sie noch nicht schlüpfbereit, wartet sie bis zum nächsten Zeitfenster am folgenden Tag, um dann zu schlüpfen. Abbildung 14.3 zeigt in der mittleren Kurve die Zahl der geschlüpften Tiere pro Stunde während einer Woche bei 21°C. Jeden Tag beobachten wir in den ersten vier Stunden nach Lichtbeginn hohe Schlüpfraten. Nachmittags und nachts schlüpfen keine Tiere.

Zwei Fragen drängen sich auf:

- Warum schlüpfen die Tiere nur in Zeitfenstern?
- Woher wissen die Tiere, dass jetzt das Zeitfenster beginnt?

14.1.1 Zeitfenster werden von einer Tagesuhr bestimmt

Die erste Frage ist nicht leicht zu beantworten. Wir werden später darauf zurückkommen. Zur zweiten Frage können wir uns ein paar Hypothesen bilden und sie durch Experimente testen.

Hypothese 1: Mit der Morgensonne wird es wärmer. Die steigende Temperatur veranlasst die Tiere, zu schlüpfen (wenn sie weit genug entwickelt sind). Wir prüfen diese Hypothese in einem Raum mit konstanter Temperatur. Das Sonnenlicht ersetzen wir durch eine weiße Leuchtstoffröhre. Sie wird durch eine Schaltuhr für

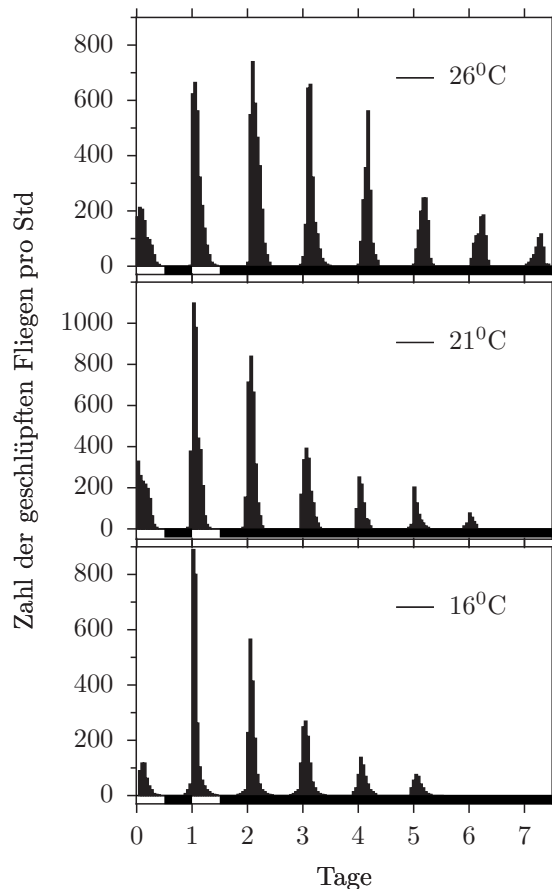


Abbildung 14.3: Zahl der geschlüpften Drosophila-Fliegen pro Stunde während einer Woche bei drei verschiedenen Temperaturen. Zunächst wurden die Kulturen für zwei Tage im 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel gehalten. In den ersten vier Stunden nach Lichtbeginn hohe Schlüpfraten, nachmittags und nachts schlüpfen keine Tiere. Danach wurde das Schlüpfen in schwachem Dauer-Rotlicht gemessen. Die Fliegen schlüpfen weiterhin tagesperiodisch. Die Periodenlänge ist bei allen drei Temperaturen fast gleich und zeigt somit die Temperaturkompensation des Schlüpfrythmus. Nach [948]

12 Stunden angeschaltete und danach für 12 Stunden abgeschaltet. Ergebnis: Trotz konstanter Temperatur schlüpfen die Tiere weiterhin in den ersten Stunden nach Lichtbeginn. Das gehäufte Schlüpfen beruht also nicht auf einer erhöhten Temperatur.

Hypothese 2: Das Licht am Morgen ist für die erhöhte Schlüpfrate verantwortlich. Auch diese Hypothese ist überprüfbar. Wir bringen unterschiedlich alte Puppen, die in den nächsten Tagen schlüpfen werden, nach einer 12 stündigen Lichtperiode nicht in Dunkelheit, sondern in schwaches Rotlicht. Es bleibt während der gesamten Beobachtungszeit an. Für die Tiere ist das Rotlicht wie Dunkelheit (Sicherheitslicht). Wir können aber das Schlüpfen der Tiere im Rotlicht beobachten. Erstaunlicherweise schlüpfen wieder viele Fliegen in einem vierstündigen Zeitfenster kurz nach der Zeit, zu der normalerweise das Weisslicht angegangen wäre. Und wenn wir einen weiteren Tag beobachten, finden wir im 24 Stunden Takt Schlüpfmaxima. Es ist so, als ob die Tiere das Zeitfenster zum Schlüpfen auch ohne äußere Anhaltspunkte (Zeitgeber) benutzen können.

Hypothese 3: Die Tiere können Umweltfaktoren als Zeitgeber benutzen, die in unserer Kammer trotz konstanter Temperatur und Dauer-Rotlicht weiterhin im 24 Stunden Takt auftreten. Um das zu prüfen, geben wir unterschiedlich alten Puppen vor dem Schlüpfen einen inversen Licht-Dunkel-Wechsel: Die 12 Stunden Lichtperiode ist zur Nachtzeit, die Dunkelperiode zur Tagzeit. Die Tiere schlüpfen jetzt bevorzugt in den ersten Stunden nach Beginn der Lichtperiode, wenn also außen Nacht ist. Wenn wir nun nach der inversen Beleuchtung dauernd schwaches Rotlicht geben, schlüpfen die Tiere jeweils 24

Stunden nach den erhöhten Schlüpfraten des inversen Licht-Dunkel-Wechsels. Wären äußere Zeitgeber für das vierstündige Schlüpfmaximum verantwortlich, müssten diese im Dauer-Rotlicht das Schlüpfen auf die normale Schlüpfzeit bringen. Wir sehen also, dass ein Licht-Dunkel-Wechsel ein Zeitgeber für das Schlüpfen ist: Das rhythmische Schlüpfen lässt sich auf andere Tageszeiten verschieben. Aber unter konstanten Bedingungen läuft diese Rhythmik weiter, ohne von möglicherweise noch vorhandenen tagesperiodischen Außenfaktoren beeinflusst zu sein.

Wir müssen daraus schließen: Die *Drosophila*-Fliegen besitzen innere Uhren, die das Schlüpfen nur in bestimmten Zeitfenstern im 24-Stunden-Takt erlauben. Diese Uhren können durch den Licht-Dunkel-Wechsel verschoben werden.

14.1.2 Warum schlüpfen die Tiere nur in Zeitfenstern?

Wir versuchen nun, die erste Frage zu beantworten. Warum schlüpfen die *Drosophila*-Fliegen nur in Zeitfenstern? Dazu müssen wir uns die Biologie der Tiere ansehen. *Drosophila pseudoobscura* lebt in trockenen Gebieten der südlichen USA. Zum Verpuppen kriechen die Larven am Ende des vierten Larvenstadiums in den Boden. In einer Tiefe, in der weder Licht zu sehen ist noch Temperatur-Unterschiede auftreten, findet die Umwandlung zur Fliege statt. Sie ist nach 7 Tagen abgeschlossen. Die Fliegen kriechen zu Erdoberfläche. In den ersten Stunden härtet sich die Kutikula und die Tiere können danach fliegen.

Die noch nicht ausgehärtete Kutikula ist jedoch sehr Wasser-durchlässig. Das Schlüpfen muss deshalb zu einer Zeit erfolgen, zu der die Trockenheit der Luft nicht zu groß ist. Das ist am frühen Mor-

14.1 Schlüpfen von *Drosophila*: Ein Populationsrhythmus

gen der Fall. Die innere Uhr bestimmt das Zeitfenster zum Schlüpfen nach dem Ende der Metamorphose so, dass die Tiere zur günstigsten Tageszeit an die Oberfläche kommen. Da die Puppen etwa 7 Tage in der Erde sind, muss die Uhr ziemlich genau sein und exakt alle 24 Stunden das Zeitfenster öffnen. Übrigens ist die Schlüpfuhr ein ganz seltener Fall, bei dem der Takt genau 24 Stunden ist. Die meisten Tagesuhren laufen unter Konstantbedingungen nicht genau im 24-Stunden-Takt. Man spricht deshalb auch von circadian-Uhren (siehe 18.2).

14.1.3 Eigenschaften der Schlüpfuhr

Obwohl die Schlüpfrythmik einen genauen 24-Stunden-Takt hat, gibt es auch bei ihr einen Hinweis darauf, dass es sich um eine innere Uhr handelt (bei einer Periodenlänge von genau 24 Stunden liegt immer der Verdacht nahe, dass ein versteckte Zeitgeber die Rhythmik treibt): Von *Drosophila* gibt es Mutanten, deren Uhr schneller (*per^s*), oder langsamer (*per^l*) läuft ([812]). Das äußert sich in einem kürzer als 24 Stunden Takt (*per^s*) und einem länger als 24 Stunden Takt (*per^l*) des tagesperiodischen Schlüpfens. Das Schlüpfen wird also tatsächlich von einer inneren Uhr kontrolliert.

Übrigens gibt es auch Mutanten, die früher als normal schlüpfen (*early*) oder später als normal (*late*) schlüpfen, obwohl die Periodenlänge der Schlüpfrythmik unter Konstantbedingungen normal ist ([1161]). Offenbar ist in diesem Fall die Ankoppelung der Uhr an den Licht-Dunkel-Wechsel durch die Mutation geändert worden.

Uhren müssen neben einem Uhrwerk und der Stellbarkeit noch eine

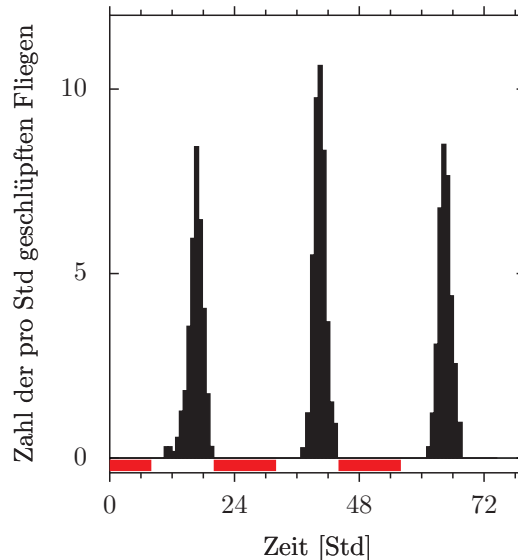


Abbildung 14.4: Ein 12:12 Stunden Temperaturwechsel von 25⁰(rot)/20⁰C synchronisiert den Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura*. Die Larven und Puppen wurden unter Dauer-Rotlicht gehalten. Nach [1611]

andere Eigenschaft haben: Sie dürfen bei höherer Temperatur nicht schneller, bei niedrigerer Temperatur nicht langsamer laufen. Das findet man auch tatsächlich bei der Schlüpfrythmik (Abbildung 14.3). Im physiologischen Temperaturbereich ist das rhythmische Schlüpfen der Fliegen unabhängig von der Umgebungstemperatur immer im 24-Stunden Takt ([1157]). Trotzdem kann die Temperatur einen Einfluss auf das Schlüpfen haben. Gibt man Puppen im Dauer-Rotlicht einen 12:12 Stunden Temperaturwechsel (von beispielsweise 25⁰/20⁰C), kann der Schlüpfrythmus dadurch synchronisiert werden (Abbildung 14.4).env.d/02localeenv.d/02locale Auch ein einzelner Temperaturpuls (zum Beispiel von 3 Stunden) kann den Rhythmus unter Konstantbedingungen verschieben.

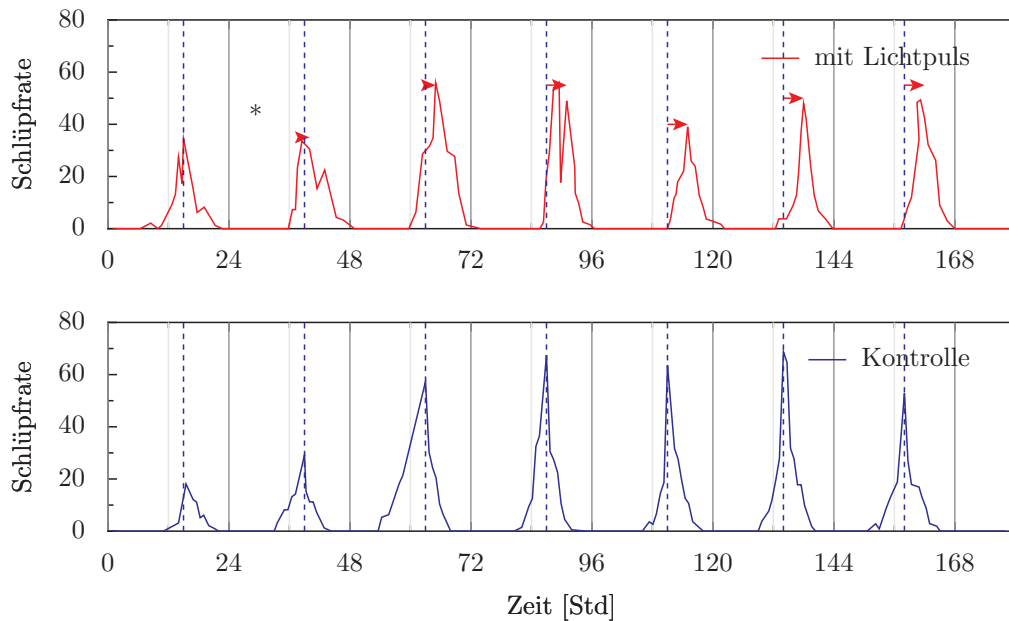


Abbildung 14.5: Wirkung eines einzelnen Lichtpulses auf den circadianen Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura*. Obere Kurve: Kontrolle ohne Lichtpuls

Das gleiche gilt für einen einzelnen Lichtpuls. Seine Wirkung hängt von der Stärke und dem Zeitpunkt der Darbietung ab. Sie kann aus Phasenresponsekurven abgelesen werden (Abbildung 14.5, Abbildung 14.6). Zur subjektiven Mitternacht ist die Verschiebung des Rhythmus am stärksten, wenn der Lichtpuls stark ist. Winfree (Zusammenfassung in [1573]) konnte zeigen, dass ein bestimmter Lichtpuls zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt gegeben das rhythmische Schlüpfen unterbinden kann. Die Tiere schlüpfen jetzt zufallsverteilt. Dieser Zeitpunkt ist die subjektive Mitternacht. Der Lichtpuls muss gerade so stark sein, dass er zwischen starker und schwacher Reaktion liegt (siehe Abbildung 14.7). Arrhythmie konnte durch spezielle Störungen auch bei anderen circadianen Rhythmen erzeugt werden ([1573], [1571]).

14.1.4 Photorezeptoren zur Synchronisation der Schlüpfrythmen

Da der Schlüpfrythmus durch einen Licht-Dunkel-Wechsel und einen einzelnen Lichtpuls verschoben werden kann, müssen Lichtrezeptoren existieren, die das Lichtsignal an den Oszillator weiterleiten, der das Schlüpfen steuert. Wie finden wir heraus, welche das sind?

Die übliche Methode ist, ein Aktionsspektrum aufzustellen und dieses mit bekannten Absorptionsspektren verschiedener Pigmente zu vergleichen. Für ein Aktionsspektrum wird Farblight auf den Organismus eingestrahlt und der Effekt ('Aktion') gemessen. Wenn Licht unwirksam ist, wird keine Wirkung zu beobachten sein. Je stärker eine bestimmte Wellenlänge wirkt, umso weniger Lichtenergie ist nötig, um den Effekt zu erhalten.

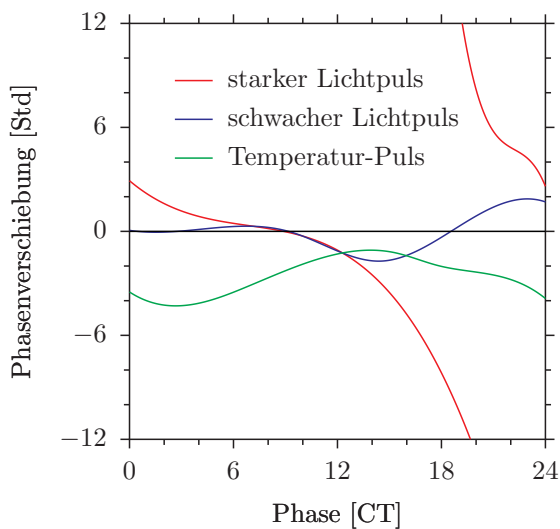


Abbildung 14.6: Wirkung einzelner Licht- und Temperaturpulse auf den Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura*. Viele Experimente in der Art, wie in Abbildung 14.5 gezeigt, wurden durchgeführt, um die Phasenverschiebungen des Lichtpulses als Funktion der Phase im circadianen Zyklus aufzutragen. Starke Lichtlichtpulse ergeben eine starke Phasenresponsekurve (rote Kurve) und schwache Lichtpulse eine schwache Phasenresponsekurve (blaue Kurve)

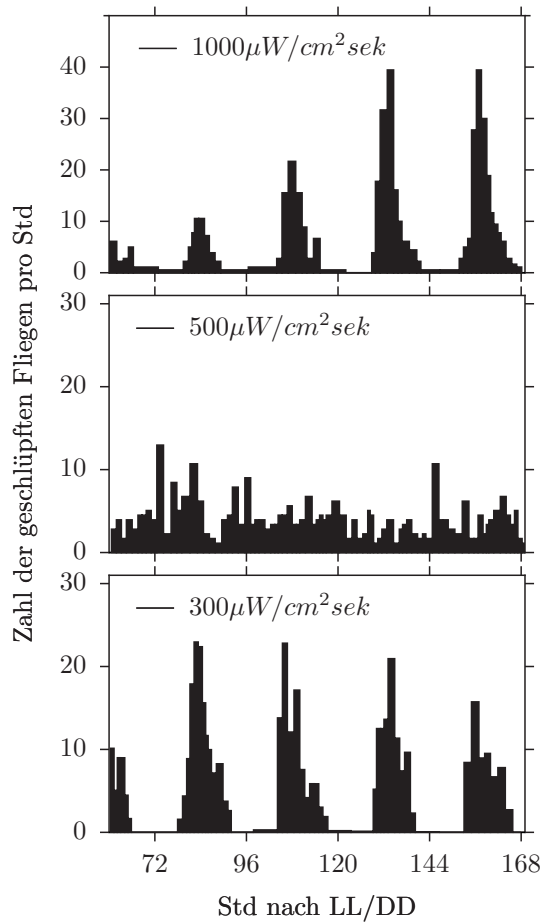


Abbildung 14.7: Durch einen bestimmten Lichtpuls zu einem ganz bestimmten Phasenpunkt gegeben wird das rhythmische Schlüpfen von *Drosophila*-Fliegen aus dem Puparium unterbunden: Die Tiere schlüpfen zufallsverteilt. Der Lichtpuls (blau, 500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{sec}$) muss gerade so stark sein, dass er zwischen starker und schwacher Reaktion liegt, und er muss zur subjektiven Mitternacht (CT 18.7) gegeben werden. 1000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{sec}$ oder 300 $\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{sec}$ führen nicht zu Arrhythmie. Nach [229]

Wie erhält man ein Aktionsspektrum im Fall des Schlüpfrythmus? Wir wissen, dass ein Lichtpuls die Phase des Schlüpfrythmus verschiebt. Wir haben auch gelernt, dass die Richtung und die Größe der Phasenverschiebung von der Phase im Schlüpfzyklus abhängt, zu dem der Puls gegeben wird. Ein Lichtpuls kurz vor dem Mitternachtspunkt des Schlüpfrythmus wird den Rhythmus verzögern, der gleiche Puls ein paar Stunden vorher gegeben wird ihn verfrühen.

Wir verwenden nun verschiedene Wellenlängen von Licht und unterschiedliche Energien und bestimmen eine Dosis-Effekt-Kurve für jede Farbe in einer bestimmten Phase (Abbildung 14.8). Je höher die Energie des Lichtes, umso stärker die Phasenverschiebung. Aus der Dosis-Effekt-Kurve können wir die Menge Licht einer bestimmten Wellenlänge bestimmen, die eine Phasenverschiebung von, sagen wir, vier Stunden bewirkt. Als nächstes tragen wir die Menge des Lichtes (zum Beispiel die Zahl der Quanten) auf, die wir brauchen, um diesen Effekt als Funktion der Wellenlänge hervorzurufen. Das ist ein Aktionsspektrum (Abbildung 14.9). Als nächstes vergleichen wir es mit einem Absorptionsspektrum. Wir würden dann vielleicht schlussfolgern, dass ein Flavoprotein für die Phasenverschiebung des Schlüpfrythmus durch Licht verantwortlich ist.

Ein Aktionsspektrum für verfrühendes Licht (zum Beispiel zur Phase CT20 gegeben) und für verzögerndes Licht (CT17) wurde von [453] erzielt. Es zeigte ein breites Maximum der Empfindlichkeit zwischen 420 und 480 nm. Wellenlängen über 540 nm waren unwirksam. Die Spektren für Verfrühung und Verzögerung des Rhythmus waren gleich. Das lässt vermuten, dass das gleiche Photopigment be-

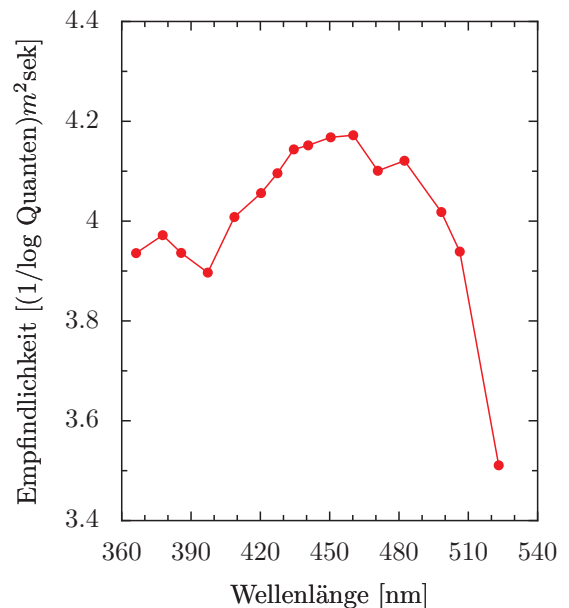


Abbildung 14.9: Aktionsspektrum Phasenverschiebenden Lichtes beim Schlüpfrythmus von Drosophila: Die Zahl der Quanten, die nötig sind, um den Rhythmus um vier Stunden zu verschieben, wurde aus Abbildung 14.8 abgelesen und reziprok als Maß für die Empfindlichkeit (y-Achse) gegen die Wellenlängen (x-Achse) aufgetragen. Einzelheiten in [606]

14.1 Schlüpfen von Drosophila: Ein Populationsrhythmus

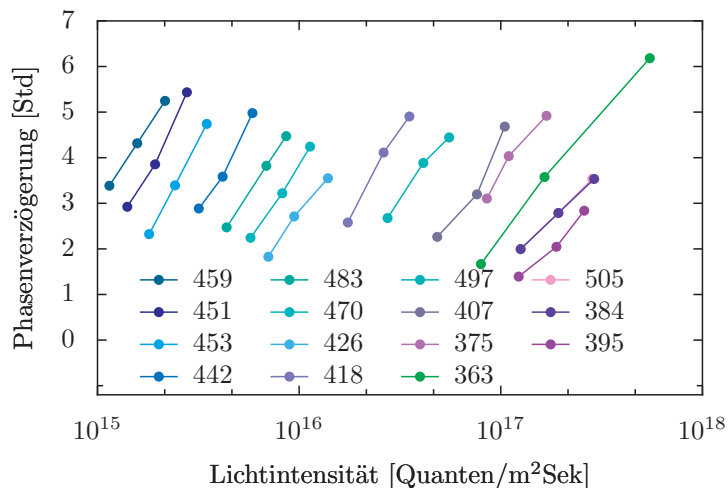


Abbildung 14.8: Dosis-Effekt Kurven der Phasenverschiebung des Schlüpfens von Drosophila: Verschiedene Lichtintensitäten (x-Achse) unterschiedlicher Wellenlängen (siehe die Zahlen an den Kurven, in nm) wurden benutzt, um Gruppen von Puppen zu einer bestimmten Phase ihres circadianen Rhythmus (CT 17) zu bestrahlen. Zu diesem Zeitpunkt werden Phasenverzögerungen induziert, und höhere Intensitäten (mehr Quanten) verschieben stärker, wie die Steigung der Kurven zeigt. Bestimmte Wellenlängen wie 459 und 451 nm sind wirksamer als andere (zum Beispiel 384 und 395 nm). Das zeigt sich in der geringeren Zahl von Quanten, die zur Phasenverschiebung nötig sind. Die x-Achse ist logarithmisch. Solche Daten sind Grundlage für ein Aktionsspektrum in Abbildung 14.9. Einzelheiten in [606]

teilt ist. Um den Rhythmus zu verfrühen, braucht allerdings einige Tage, bis die volle Verschiebung erreicht ist, während verzögernde Phasenverschiebungen schon nach einem Tag beendet sind.

Bei schwächerem Licht reagierte das Vorverschieben des Rhythmus zehn mal empfindlicher auf das Blaulicht als beim Verzögern ([228]). Bei höheren (gesättigten?) Lichtintensitäten verschwanden diese Unterschiede. Diese Befunde wurden so erklärt, dass des verfrühenden und während des verzögernden Teils der Phasenresponskurve jeweils zwei verschiedene Photorezeptorpigmente oder verschiedene Primärprozesse für die Lichtabsorption verantwortlich sind. Aber eine alternative Erklärung ist wahrscheinlicher (siehe auf Seite 351).

Ein genaueres Aktionsspektrum für verzögernde Phasenverschiebungen (zur Zeit CT 17) des Schlüpferrhythmus wurde durch [789] aufgestellt (siehe Abbildung 14.9). Blaulicht von 457 nm ist am wirkungsvollsten. Zusätzliche Maxima zeigten sich bei 473, 435 und 375 nm. Die Dosis-Effekt-Kurven für Wellenlängen zwischen 400 und 500 nm verliefen parallel zueinander (Abbildung 14.8). Das spricht für nur ein Pigment als Photorezeptor. Die Maxima des Aktionsspektrums sprechen für ein Flavoprotein und nicht für ein Carotinoid (Rhodopsin) als Photorezeptormolekül für Phasenverzögerungen.

Diese Folgerung wird durch Ergebnisse von [1610] unterstützt: Fliegen, die mit einer Diät ohne Carotinoide aufgezogen wurden, zeigten eine um drei Größenordnungen verringerte *visuelle* Empfindlichkeit ihrer Komplexaugen. Die Empfindlichkeit des *circadianen Schlüpferrhythmus* war hingegen unbeeinflusst. Fliegen einer Mutante ohne Komplexaugen konnten während der Metamorphose und als Larven vor der Verpuppung immer noch ihren Schlüpferrhythmus synchroni-

sieren ([384]). Die Komplexaugen sind demnach nicht für die Phasenverschiebung des Schlüpferrhythmus verantwortlich und andere Photorezeptoren sind beteiligt. Es handelt sich um die Hofbauer-Buchner Äuglein (Abbildung 14.14), die von den Bolwig Organen abstammen, den larvalen Photorezeptoren ([606]). Sie projizieren direkt zu den larvalen circadianen Schrittmacherneuronen und ihre Endigungen überlappen völlig mit deren dendritischen Verzweigungen ([740]). In Mutanten ohne extra-retinale Photorezeption sind funktionierende larvale Augen nötig, um den molekularen Rhythmus in den Schrittmacherzellen zu synchronisieren ([739]). Cryptochrom wird in diesen Organen als Photorezeptormolekül verwendet ([739], [738]). Schließlich synchronisieren bestimmte neurosekretorische Zellen, die *s-LN_v*, als Schrittmacherzellen das circadiane Schlüpfen sogar dann, wenn die anderen Photorezeptoren fehlen (diskutiert von [604], [603], [609]). Sie enthalten Cryptochrom. Die Eingangswege des Lichtes zur Uhr sind also recht gut bekannt. Die Ausgänge zu den Zielorganen, Geweben und Verhaltenszentren sind weniger gut untersucht. Wie viel über die rhythmische Kontrolle des Schlüpfens bekannt ist, wird im nächsten Unterabschnitt behandelt.

14.1.5 Physiologie des Schlüpfens und seiner rhythmischen Kontrolle

Das Gehirn einer *Drosophila* Larve ist in Abbildung 14.10 schematisch gezeigt. Die *sLN_v* sind die Schrittmacherzellen, die das Schlüpfen circadian kontrollieren. Die DN Zellen sind die primären Ziele dieser Hauptuhr-Zellen. Die circadianen Signale werden über Interneurone elektrisch und

14.1 Schlüpfen von *Drosophila*: Ein Populationsrhythmus

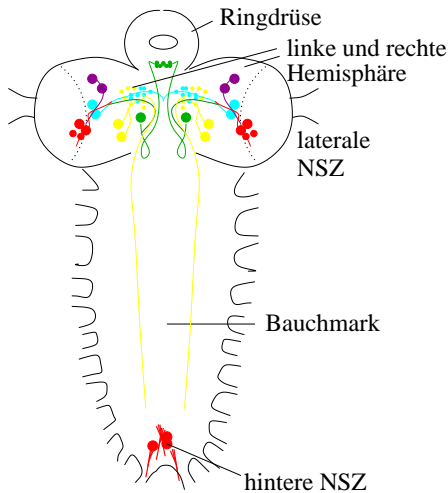


Abbildung 14.10: Nervensystem einer 13 Stunden alten Larve von *Drosophila* von oben mit den beiden Hemisphären (Gehirnhälften) und der Ringdrüse (oben) und darunter das längliche Bauchmark mit neurosekretorischen Zellen am hinteren Ende. Nach Helfrich-Förster [600]

über neurosekretorische Zellen hormonell zur Pars intercerebralis und Pars lateralis übertragen. Von hier werden dann die relevanten Zentren im Thorax und an anderen Stellen erreicht, die für das Schlüpfen verantwortlich sind.

Die physiologischen und hormonellen Ereignisse, die bei Insekten für die Häutung der alten Cuticula ('Ecdysis') verantwortlich sind, wurden von [467] zusammengestellt und die circadiane Kontrolle dieser Ereignisse von [688]. Beteiligt sind Hormone wie 20-Hydroxy-Ecdyson ('20E', [1235]), das prothoracotrope Hormon PTTH, das Schlüpfhormon (EH, [1488]), das Ecdysis-Triggerhormone (ETH, [1613]) und das cardioactive Peptid der Crustaceen (CCAP, [414], [472]).

In Abbildung 14.11 ist gezeigt, welche Teile des Gehirns am Schlüpfen beteiligt sind, und Abbildung 14.12 zeigt die Rei-

henfolge der Ereignisse, die zur Häutung und zum Schlüpfen führen und ihre circadiane Kontrolle. Paarig angeordnete neurosekretorische Zellen in der Pars intercerebralis und der Pars lateralis des Gehirns geben PTTH (welches die 20E Produktion in den Prothorakaldrüsen reduziert) und EH ab (drei verschiedene Neuropeptide). Zusammen mit ETH der Inka-Zellen der epitachealen Drüsen im Abdomen induzieren PTTH und EH die Häutung ([1613]). EH und ETH stimulieren die neurosekretorischen CCAP Zellen (die segmentell im Unterschlundganglion und im thorakalen und abdominalen Nervensystem angeordnet sind) dazu, CCAP in einem Zeitfenster abzugeben. CCAP moduliert die Muskelkontraktion wahrscheinlich über die Motorneurone der abdominalen Ganglia, und führt schließlich zum Schlüpfverhalten ([471]).

Das circadiane System kontrolliert zwei Ereignisse:

1. Die Abgabe des PTTH vom Gehirn und die Reduktion des 20E in der Prothorakaldrüse ([1497] bei *Rhodnius prolixus*)
2. Die Abgabe des EH vom Gehirn ([44], [1488]).

Bei *Drosophila* sind sowohl die PTTH Zellen als auch die EH Zellen im dorsalen Gehirn lokalisiert und die Endigungen der s-LNV überlappen mit dendritischen Fasern von den EH Zellen (Untersuchungen mit Doppelmarkierungen von [108]). Wahrscheinlich sind auch die PTTH Zellen durch die s-LNV Zellen innerviert ([1613]). Die CCAP Neuronen im Unterschlundganglion verzweigen dorsal und könnten zum dorsalen Protocerebrum ziehen, wodurch Kontakt mit den s-LNV hergestellt wird (Abbildungen 6A,B in [1607]). Au-

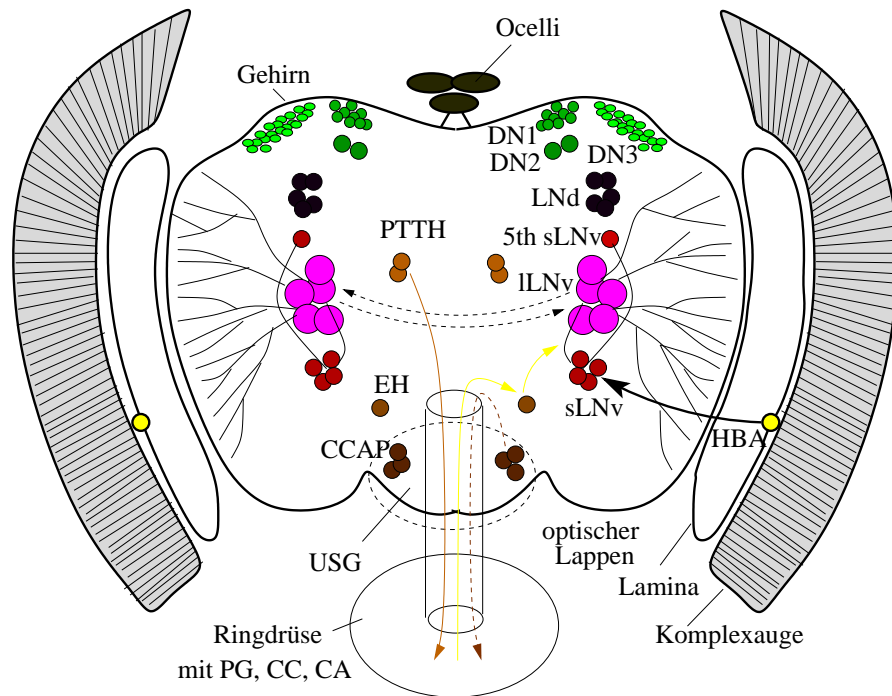


Abbildung 14.11: Kontrolle des Schlüpfens von *Drosophila* durch Zellgruppen im Gehirn. Für die Kontrolle des Schlüpfens entscheidend sind PTTH und EH im Gehirn, CCAP im Unterschlundganglion USG (gepunktete Ellipse), PG, Ca und Cc in der Ringdrüse). Das circadiane System besteht aus den kleinen ventralen Lateralneuronen sLNv (rot) und den großen ventralen Lateralneuronen ILNv (violett). Es ist mit den dorsalen Lateralneuronen LNd und den DN1, DN2 und DN3-Zellgruppen verbunden und auch mit den Strukturen, die für das Schlüpfen zuständig sind (PTTH, EH, CCAP). Licht kann über Photorezeptoren (Komplexauge, Ozellen und Hofbauer-Buchner-Äugelchen HBA, golden und gelb) den Schlüpfrythmus synchronisieren. Da das Bild verwirren kann, sind die wichtigsten Schritte bei der Kontrolle des Schlüpfens in Abbildung 14.12 dargestellt. Nach [1048] und Helfrich-Förster

14.1 Schlüpfen von Drosophila: Ein Populationsrhythmus

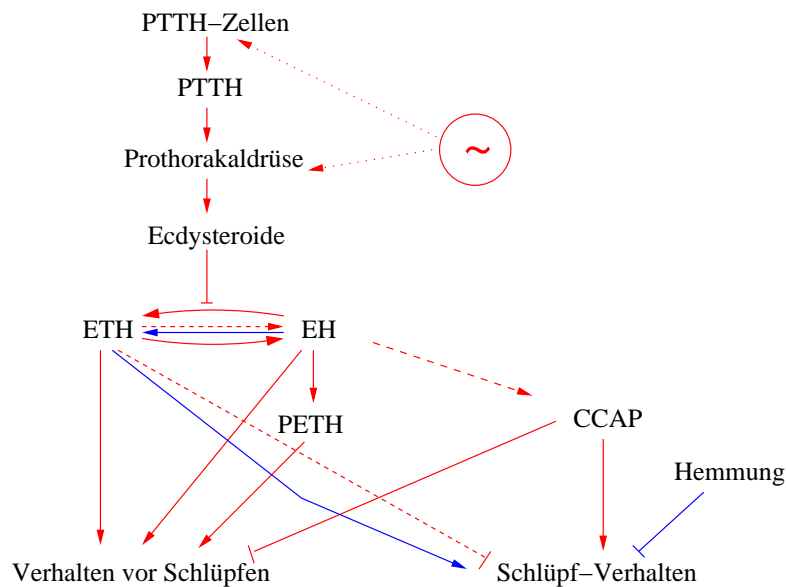


Abbildung 14.12: Ereignisse, die zur Häutung und zum Schlüpfen führen, und ihre zeitliche Kontrolle durch eine circadiane Uhr (roter Kreis mit Oszillation und gepunktete Pfeile, da unsicher). Es sind zwei Modelle gezeigt. Durchgezogene rote Pfade sind beiden Modellen gemeinsam. Besonderheiten des Modells 1 sind rot gestrichelt, Besonderheiten des Modells 2 sind blau gezeichnet. Ein Paar neurosekretorischer PTTH-Zellen in der Pars intercerebralis des Fliegenhirns in der Puppe geben PTTH (ein Neuropeptid) ab. Es bewirkt, dass die Prothorakaldrüse Ecdysteroiden an die Hämolymphe abgibt. Vor einer Häutung ist die Konzentration zunächst hoch, um dann stark abzunehmen. Häutung und Schlüpfen kann erst beginnen, wenn die Ecdysteroiden eine niedrige Konzentration im Tier haben. Das Schlüpf-induzierende Hormon ETH von den Inka-Zellen der epitrapealen Drüsen im Hinterleib und das Schlüpfhormon EH stimulieren die neurosekretorischen CCAP-Zellen im Unterschlund-Ganglion und im Nervensystem der Brust und des Hinterleibs, sodass CCAP abgegeben wird. Es beendet das Verhalten vor dem Schlüpfen und beeinflusst die Muskelkontraktionen, die schließlich zum Schlüpfen der Tiere führen. Nach [1048]

ßerdem überlappen die DN2 Fasern und die CCAP-Fasern ([1139]). Allerdings sind noch andere Wege beteiligt, da die Fruchtfliegen weiterhin rhythmisch schlüpfen, nachdem die EH Neuronen entfernt wurden ([980]). PTG ist ein guter Kandidat, da er einen circadianen Rhythmus zeigt ([368]). Wird die *per/tim* Expression in der PTG überexprimiert, sind die Drüsen arrhythmisch ([1048]). Wahrscheinlich vermitteln daher multiple und redundante Wege das circadiane Schlüpfen aus dem Puparium.

14.2 Laufaktivität von *Drosophila* wird circadian gesteuert

Wir wenden uns nun der lokomotorische Aktivität von *Drosophila* zu, die ebenfalls von einer circadianen Uhr kontrolliert wird. Sie kann mit Infrarot-Lichtschranken gemessen werden. Im Beispiel der Abbildung 14.21 befand sich das Tier zunächst für 3 Tage in einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel (LD 12:12). Aktivität ist auf die Lichtperiode beschränkt. Der Licht-Dunkel-Wechsel hat die Uhr synchronisiert, die die lokomotorische Aktivität kontrolliert. Danach wurde die Fliege in konstantem schwachem Rotlicht gehalten. Jetzt zeigt sich die endogene Natur der Uhr: Da die Periodenlänge nicht genau 24 Stunden beträgt (im Gegensatz zum Schlüpfrythmus), beginnt die Aktivität jeden Tag etwas früher (bei dieser Fliege; eine andere könnte eine langsamere Uhr haben und deshalb jeden Tag etwas *später* aktiv werden). Aus der Steigung kann die Periodenlänge bestimmt werden. Sie beträgt im Beispiel der Abbildung 14.21 24,6 Stunden.

Mit verschiedenen Lichtintensitäten lässt sich die Periodenlänge beeinflussen¹ ([813]). Das steht im Gegensatz zur Temperatur. Wird diese variiert, bleibt die Periodenlänge (beinahe) konstant. Diese Temperaturkompensation circadianer Rhythmen ist schon beim Schlüpfrythmus besprochen worden und eine charakteristische Eigenschaft (siehe Seite 38), die auch auf den Schlüpfrythmus (siehe Abbildung 14.4) und den Aktivitätsrhythmus von *Drosophila* zutrifft ([813]).

Wird *Drosophila* vom Eistadium an im Dauerdunkel angezogen, zeigen sie trotzdem im Adultstadium einen circadianen Laufaktivitätsrhythmus. Er verläuft aber unter den einzelnen Fliegen nicht synchron. Der Rhythmus kann demnach auch ohne Lichtsignale induziert werden. Licht kann den Rhythmus der Tiere im Embryonalstadium nicht synchronisieren, wohl aber im ersten Larvenstadium ([1359]).

14.2.1 Mutanten

Mutanten von *Drosophila*, die sich in ihrem circadianen Aktivitätsmuster unterscheiden, spielten und spielen eine wichtige Rolle beim Versuch, den Mechanismus aufzuklären, der den circadianen Uhren zugrunde liegt. Die wichtigsten sind in Tabelle 14.1 zusammengestellt. Augenmutanten wurden benutzt, um herauszufinden, welche Photorezeptoren für die Synchronisation der lokomotorischen Aktivität verantwortlich sind ([609], unterer Teil der Tabelle 14.1; siehe auch Unterabschnitt 14.2.4).

¹ Dauerlicht über 10 Lux induziert Arrhythmie in der lokomotorischen Aktivität.

14.2 Laufaktivität von *Drosophila* wird circadian gesteuert

Tabelle 14.1: Wichtige Mutanten circadianer Uhr-Eigenschaften (oberer Teil) und Augenmutanten (unterer Teil) von *Drosophila melanogaster*

Mutante	Name	Protein im Wildtyp	Eigenschaft	Bemerkung	Referenz
per	period	PER	Transkriptionsregulator	negative Rückkopplung	Übersicht: [550]
tim	timeless	TIM	Uhrkomponente	durch Licht eingestellt	Übersicht: [1358]
Clk	clock	CLK	bHLH-PAS Transkriptionsfaktor	Heterodimer mit CYC	[10]
cyc	cycle	CYC	bHLH-PAS Transkriptionsfaktor		[1291]
dbt	doubletime	DBT	Proteinkinase		[1177]
vri	vrrille	VRI	unterdrückt Uhr-Transkription		[113]
sgg	shaggy	SGG			[962]
Mutante	Name	Protein im Wildtyp	Eigenschaft	Bemerkung	Referenz
so	sine oculis				
sol	small optic lobe				
eya	eyes-absent				
oc	ocelliless				
dcry	<i>Drosophila</i> cryptochrom	DCRY			
<i>cry^b</i>	crybaby	CRYB	Punktmutation im cry Gen		
norpA	no-receptor-potential-A	Phospholipase C	L Transduktion im CE und OC		
glass					
disco	optic ganglia blind disconnected	synchron. im LD, AR im DD			

14.2.2 Multioszillatorsystem

Von den zahlreichen Ereignissen, die bei *Drosophila* circadian kontrolliert werden, werden zwei Beispiele (die auch am intensivsten untersucht sind) vorgestellt: Schlüpf- und Lafrhythmen. Beides sind Verhaltensrhythmen. Nun fragen wir nach den sie steuernden Uhren. Erstens: Sind das im Falle der Schlüpf- und Lafrhythmen eine Uhr oder verschiedene? Wenn es verschiedene sind, wie stehen sie miteinander in Beziehung und wie interagieren sie miteinander? Zweitens: Wo sind sie lokalisiert (siehe Unterabschnitt 14.2.3)? Schließlich: Wie funktionieren diese Uhren (Unterabschnitt 14.2.5)?

Bei *Drosophila* werden periphere Gewebe und verschiedene Organe durch autonome circadiane Uhren kontrolliert.² Sie wurden in den Komplexaugen ([234]), in chemosensorischen Zellen der Antennen ([1165], [829]), in den Malphigischen Röhren ([592], [498]) und in den Prothorakaldrüsen gefunden ([368]). Diese Zellen und Organe sind aber für den Schlüpf- und Aktivitätsrhythmus nicht wichtig. Schlüpfen und die lokomotorische Aktivität von Fliegen werden hingegen durch circadiane Zentren im Gehirn circadian kontrolliert. Zunächst muss daran erinnert werden, dass die Schlüpfuhr in der Puppe zur Geltung kommt. In ihr hat sich bei *Drosophila pseudoobscura* in 7 Tagen (bei 20°C) eine Larve in eine Fliege umgewandelt. Die Schlüpfuhr setzt das Zeitfenster für den Schlüpfvorgang. Wenn die Fliege ge-

schlüpft ist, wird durch die Laufuhr das Herumlaufen des Tieres auf den Tag beschränkt. Es sind ja Tag-aktive Tiere. Hält man die Tiere unter konstanten Bedingungen (beispielsweise schwaches Rotlicht), sind sie während ihres subjektiven Tages aktiv. Es könnte also die gleiche Uhr die beiden Vorgänge kontrollieren: Erst bestimmt sie das Zeitfenster zum Schlüpfen, dann das Zeitfenster für die Aktivität.

Werden Schlüpfen und lokomotorische Aktivität von der gleichen circadianen Uhr kontrolliert?

Die Schlüpf- und Lafrhythmen haben auch unter konstanten Bedingungen einen genauen 24-Stunden-Takt, und es wurde schon erklärt, warum das so ist. Die Laufuhren dagegen sind in konstanter Umwelt bei den einzelnen Fliegen meistens etwas schneller oder etwas langsamer als 24 Stunden. Das spricht zunächst gegen eine einzige Uhr, die beide Vorgänge steuert. Die Uhr könnte aber nach dem Schlüpfen ihre Geschwindigkeit ändern. Schlüpfen und Laufen würden dann immer noch von einer Uhr gesteuert. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Laufuhr schon in der Puppe läuft, und zwar mit einer anderen Geschwindigkeit als die Schlüpfuhr ([944]).

Andererseits haben Mutanten von *Drosophila melanogaster*, deren Schlüpfuhr schneller oder langsamer ist als die des Wildtyps, auch schnellere oder langsamere Laufuhren ([812]). Wenn die Mutation den Oszillator betrifft, würde das für eine Uhr sprechen, die beide Vorgänge circadian steuert. Es gibt aber auch eine Mutante (*ebony*), bei der der Lafrhythmus verändert ist, der Schlüpf- und Lafrhythmus aber nicht ([1081]). Ähnliches wurde bei *Drosophila pseudoobscura* beobachtet ([388]). Als ein weiteres Beispiel wurde bei der Mutante

²Dazu wurde ein Reportergen der Luciferase in die Körperzellen gebracht. Es wurde an einen Promotor gehängt, der durch die circadiane Uhr gesteuert ist. Es zeigten sich circadiane Leuchtrhythmen in den einzelnen Geweben. Sie konnten auch in Gewebekulturen nachgewiesen werden. Durch Lichtpulse konnte die Phase dieser Rhythmen verschoben werden ([1165]).

lark die Phase des Schlüpfrythmus beeinflusst, aber der Laufrhythmus war in Phase und Periode normal. Das würde gegen eine Uhr sprechen und für ein Multioszillatorsystem.

Mutanten von *Drosophila melanogaster*, denen PER fehlt, deren lokomotorischen Aktivität daher nicht circadian kontrolliert wird, reagieren noch photoperiodisch.³ Bei der photoperiodischen Zeitmessung ist eine circadiane Uhr beteiligt ([1321]). Das heißt also, dass eine andere circadiane Uhr die photoperiodische Zeitmessung durchführt.

Selbst die Laufaktivität kann durch mehr als einen Oszillator circadian gesteuert werden. Unter Konstantbedingungen und Mutanten der optischen Lappen erkennt man im Aktogramm zwei circadiane Komponenten, die sich in ihrer Periodenlänge etwas voneinander unterscheiden und deshalb langsam auseinander driften, bis sie sich nach einiger Zeit wieder treffen (Abbildung 14.13, [597], [602]). Eine dieser Komponenten ist der Morgenoszillator. Selbst dieser scheint aus zwei Komponenten zu bestehen. Das zeigt sich in Aktogrammen von Tieren, deren Laufaktivität unter extremeren Licht-Dunkel-Zyklen registriert wurde ([1236]).

Wir schließen daraus: *Drosophila* besitzt, wie andere Insekten auch, ein Multioszillatorsystem. Es kontrolliert verschiedene Vorgänge auf verschiedenen Ebenen circadian. Dieses System besteht aus autonomen Uhren in Zellen, Geweben und Organen, die direkt durch Licht-Dunkel-Zyklen synchronisiert werden, aber auch aus zentralen Schrittmacherzellen im Gehirn, die durch verschiedene Photorezeptoren, aber auch direkt durch Licht syn-

chronisiert werden (siehe Unterabschnitt 14.2.4). Wie diese verschiedenen Komponenten des circadianen Systems zusammenwirken, ist noch nicht gut bekannt.

14.2.3 Lokalisation der Uhren, die Schlüpfen und Laufaktivität kontrollieren

Die Zentren der circadianen Kontrolle des Schlüpfens und der lokomotorischen werden im Hinblick auf ihre Lokalisation, Hierarchie, Kopplung und neuronale Verbindungen mit Eingängen und Ausgängen intensiv untersucht (Übersicht: Lokalisation [739], [604], Licht-Eingänge [552], [603], Ausgänge [602], [607], [737]). Die Neuroarchitektur dieses Systems ist in Abbildung 14.14 dargestellt. Es zeigt auch die verschiedenen Photorezeptoren für Licht, welches die Uhr-Zellen synchronisiert (sie werden im nächsten Unterabschnitt 14.2.4 diskutiert). Die Schrittmacher-Neuronen für Schlüpfen und Aktivität sind im Lateralgehirn lokalisiert und werden deshalb Lateral-Neuronen (LN) genannt. Die LN bestehen aus einer mehr dorsal liegenden Gruppe (LN_d, 5 bis 8 Zellen) und aus einer mehr ventral gelegenen (LN_v). Die ventrale Gruppe besteht aus Neuronen mit großen Somata (große LN_v, 4 bis 6 Zellen) und aus Neuronen mit kleinen Somata (kleine LN_v, 5 Zellen). Die kleinen LN_v senden Projektionen in den vorderen dorsalen Teil des zentralen Gehirns (Pilzkörper⁴, Calyces - Zentren der Geruchsverarbeitung und des Lernens). Die LN_d projizieren zum zentralen Komplex, welches ein höheres Koordinationszentrum des motorischen Verhaltens ([1427])

³die kritische Tageslänge ist allerdings um 2 Stunden kürzer

⁴obwohl die Pilzkörper auf das circadiane System wirken, sind sie für den lokomotorischen Aktivitätsrhythmus nicht nötig ([603])

14.2 Laufaktivität von *Drosophila* wird circadian gesteuert

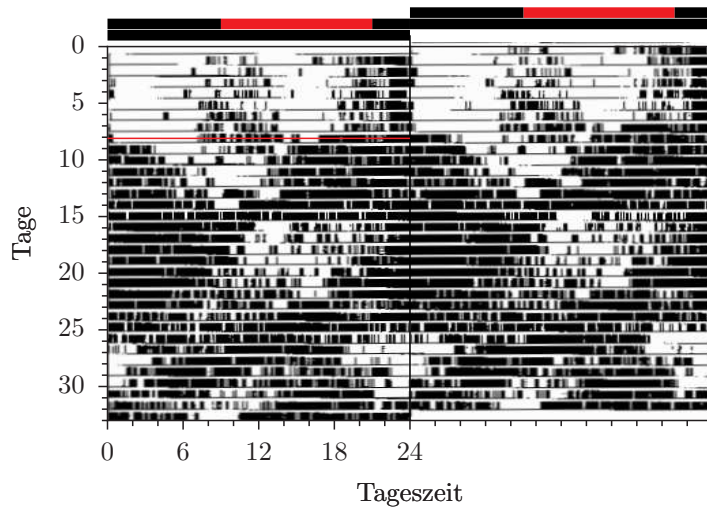


Abbildung 14.13: Aktogramm einer *Drosophila* Fliege mit zwei circadianen Komponenten im Muster der lokomotorischen Aktivität. In den ersten sieben Tagen wurde die Fliege in einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel gehalten. Die lokomotorische Aktivität besteht aus einem Morgen- und einem Abendteil und die Aktivität ist mit dem externen 24 Stunden-Rhythmus synchronisiert. Vom achten Tag an war die Fliege im Dauerdunkel. Die Aktivität zeigt Freilauf mit zwei Komponenten: Die Periode der kürzeren Komponente ist etwa 22 Stunden, die Periode der längeren 25 Stunden. Deshalb laufen die beiden Komponenten langsam auseinander und treffen sich wieder. DoppelploTT (Tag 1 und 2 in erster Zeile, Tag 2 und 3 in zweiter Zeile und so weiter), um den Verlauf der beiden Rhythmen besser erkennen zu können. Aus [608]

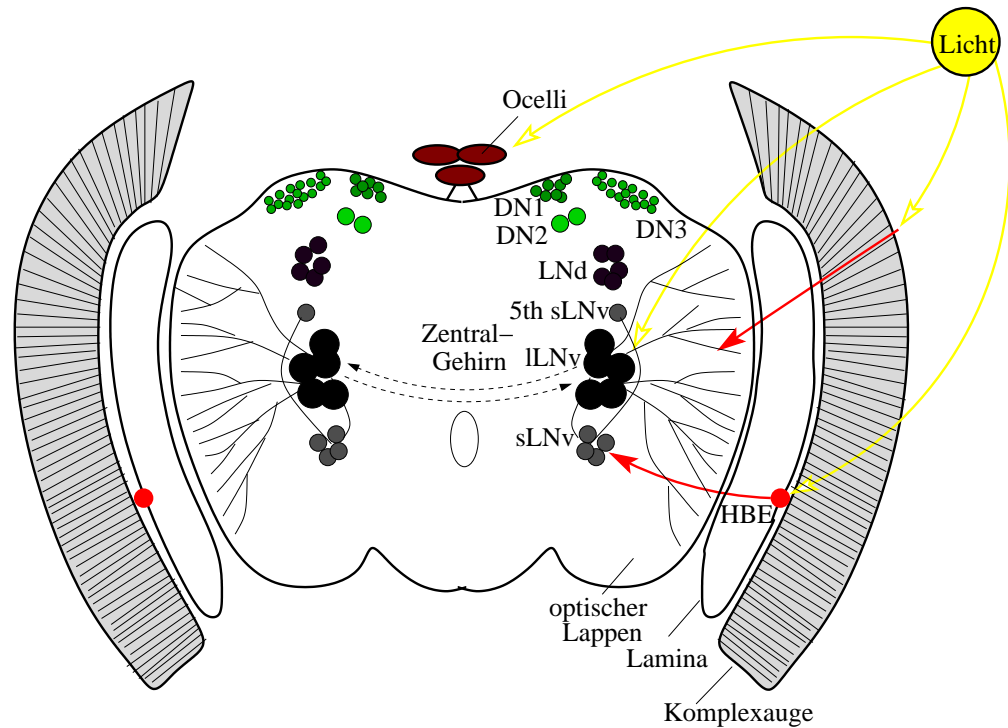


Abbildung 14.14: Lage der Photorezeptoren im Gehirn von *Drosophila melanogaster* zur Synchronisation des circadianen lokomotorischen Aktivitätsrhythmus. Frontalschnitt durch den Kopf mit Zentralgehirn, optischen Lappen mit Lamina, Medulla einschließlich Lobula (nicht separat gezeigt), verschiedene Photorezeptoren und neurosekretorische Zellen. Licht synchronisiert den Rhythmus (dicke rote Pfeile) über die Komplexaugen, die Hofbauer-Buchner (H-B) Äuglein, und die ventralen lateralen Neuronen (sLNv, rot-braun, und ILNv, lila) und können den Rhythmus (dünne rote Pfeile) über Ozellen und die dorsalen lateralen Neuronen beeinflussen (LNd). Nach [608]

und offenbar eine Relay-Station circadianen Verhaltens darstellt. Die kleinen LNV sind die wichtigsten Zellen für das circadiane Verhalten. Drei Gruppen dorsaler Neuronen (DN1, etwa 15 Zellen, zwei DN2 Zellen, und etwa 40 ziemlich kleine DN3 Zellen) liegen im dorsalen oberen Gehirn. Im larvalen Gehirn gibt es nur die kleinen LNV, DN2 und zwei Zellen der DN1 (wurde mit Hilfe von Antisera gegen Uhrproteine PER und TIM gefunden).

Die neuronalen Verbindungen wurden durch immuno-Färbung eines Neuropeptids, des Pigment dispersing Faktors PDF, und mit *per*- oder *tim*-getriebenem GAL4 in transgenen Fliegen (die Markergene wie lacZ oder Sequenzen für grün fluoreszierendes Protein (GFP) oder TAU Protein enthalten) nachgewiesen. Die *per/tim* exprimierenden lateralen Neuronen projizieren hauptsächlich ins dorsale Protocerebrum, wo ihre Enden überlappen. Von den DN Gruppen projizieren nur die DN1 zu anderen Gehirngebieten wie die akzessorische Medulla aMe und vielleicht zum optischen Lappen. Andere DN1 Zellen projizieren zum Ösophagus. Die Hauptprojektionen der DN1 laufen als dorsale Kommissuren zur contralateralen Seite des dorsalen Gehirns. Die DN2 Neuronen laufen in der gleichen Kommissur, aber die DN2 Somata enthalten kein Uhr-Protein. Die DN3 Zellen laufen mehr ventral und scheinen im ipsilateralen dorsalen Gehirn zu enden. Hier überlappen sie mit einigen Fasern vom LNd und den DN2 Terminals. Die LNd Axone laufen entlang der äußeren Oberfläche des Lateralhorn-Neuropils und bilden einen dorsalen Ast, der parallel zu den DN3 Fasern verläuft, und einen ventralen Ast, der die Mittellinie unter der DN1/DN2 Kommissur kreuzt.

Die Hauptprojektionen der Uhr-Zellen enden im oberen Protocerebrum. Dieser Teil des Gehirns hat Verbindungen zu den meisten Stellen des Gehirns und enthält außerdem neurosekretorische Zellen. Circadiane Signale von den Uhr-Zellen

können so über elektrische oder hormonelle Wege an Zielorgane gelangen. Alle Uhr-Zellen Neuronen scheinen miteinander verbunden zu sein und sind somit in der Lage, circadiane Zeit an das dorsale Protocerebrum und vielleicht über die großen LN auch in die optischen Lappen zu schicken. Aber die verschiedenen Zellen können verschiedenen Rollen im circadianen System spielen.

Die kleinen LNV und LNd sind die Gruppen, die am wahrscheinlichsten die Schrittmacher für circadiane Verhaltensrhythmen repräsentieren. Sie sind ausreichend und essentiell für Schlüpfen und lokomotorische Aktivität, wie eingehend von [602] diskutiert. Sogar eine einzelne funktionelle LN genügt, wie an *disco* Mutanten gezeigt, bei denen gelegentlich eine oder wenige dieser Zellen gefunden werden ([601]). Die DN sind aber auch am circadianen System beteiligt. Für circadianes Schlüpfen sind die kleinen LNV die relevanten Schrittmacher-Zellen. Nur sie exprimieren *per* und *tim* dauernd. In der adulten Fliege sind die LNd, die großen LNV und die kleinen LNV an der Kontrolle der circadianen lokomotorischen Aktivität beteiligt. Diese Gruppen verwenden PDF als Neurotransmitter für abwärts gelegene Neuronen.

Mutanten ohne PDF werden arrhythmisch nach Übertragen aus einem 12:12 stündigen LD Zyklus in konstante Bedingungen. Das gleiche gilt für transgene Fliegen, in welchen die großen LNV und die kleinen LNV durch spezifische Zelltod-Gene ausgeschaltet wurden. Aber in beiden Fällen kann für etwa eine Woche ein gedämpfter Rhythmus mit einer kurzen Periode beobachtet werden. *disco* Mutanten ohne LNV und ohne LNd sind bereits nach 1 bis 3 Tagen arrhythmisch. Die LNd sind also neben den LNV am Zustandekommen des Aktivitätsrhythmus beteiligt. Die

großen LNV projizieren nicht ins dorsale Protocerebrum und haben vielleicht eine spezielle Funktion beim Koppeln der kleinen LNV und LND der beiden Hemisphären. Sie sind für das rhythmische Verhalten vielleicht nicht relevant. Details und ausführliche Diskussion bei [602].

14.2.4 Photorezeptoren für die Synchronisation der Laufuhr und Stellen des molekularen Rückkopplungoszillators

Circadiane Rhythmen haben bestimmte Eigenschaften wie Freilauf und Temperaturkompensation. Sie lassen sich durch Zeitgeber synchronisieren, wobei der Licht-Dunkel-Wechsel der wichtigste ist. Das Licht wird von Photorezeptoren wahrgenommen und in Signale umgewandelt, die zum Oszillator gelangen und ihn beeinflussen. Wir hatten bereits bei der Schläpfruhr einiges über die Photorezeptoren erfahren, über die Licht das Schlüpfen synchronisiert (siehe Unterabschnitt 14.1.4).

Wie Licht den *lokomotorischen Aktivitätsrhythmus* von *Drosophila* synchronisiert, ist in Abbildung 14.14 schematisch dargestellt. Es ist nicht nur eine Art von Photorezeptor beteiligt, sondern mehrere. Auch wenn ein oder mehrere dieser Rezeptoren fehlen (in Augenmutanten), wird der Rhythmus noch synchronisiert ([598], [597], [345], [1556]). Alle Photorezeptoren müssen fehlen oder ihre Funktion verloren haben, wenn die Fliegen nicht mehr durch einen Licht-Dunkel Zyklus synchronisiert werden können ([609]). Einzelheiten werden in verschiedenen Arbeiten diskutiert (siehe Übersicht bei [603]).

Komplexaugen tragen zur circadianen Photorezeption bei. Obwohl die lokomotorische Aktivität von Mutanten

ohne Komplexaugen (oder Tieren mit Carotinoid-Mangel) noch durch Licht-Dunkel Zyklen synchronisierbar sind, unterscheidet sich ihr Aktionsspektrum von dem des Wildtyps ([110], [1101]).

Das Aktionsspektrum für augenlose Fliegen ähnelt dem für Phasenverzögerungen des *Schlüpfrrhythmus*. Der Hauptunterschied liegt in der Empfindlichkeit gegenüber rotem Licht. Schlüpfrrhythmus und Rhythmus der Laufaktivität blinder Mutanten sind für rot unempfindlich ([600]). Das lässt vermuten, dass Rhodopsin zur Synchronisation des Aktivitätsrhythmus beiträgt, aber nicht zur Phasenverschiebung des Schlüpfens. Synchronisation benutzt tonische und phasische Wirkungen des Lichtes⁵. Phasenverschiebungen durch kurze Lichtpulse scheinen durch nicht-parametrische Effekte des Lichtes hervorgebracht zu werden. Die Komplexaugen und die larvalen Photorezeptoren, die beide Rhodopsin als Photopigmente benutzen, sind vielleicht für die parametrischen Effekte des Lichtes verantwortlich. Für den Aktivitätsrhythmus gibt es eine spektrale Responskurve⁶ für Phasenverschiebungen ([1433]). Es besitzt ein Maximum bei 500 nm mit einiger Empfindlichkeit für rotes Licht. Es ähnelt also mehr dem Aktionsspektrum der Synchronisation der Aktivität als dem der Phasenverschiebung des Schlüpfens. Das lässt vermu-

⁵Tonische Wirkungen des Lichtes werden auch 'parametrische Effekte' genannt und beziehen sich auf lang anhaltende Belichtung. Phasische Wirkungen des Lichtes werden auch 'nicht-parametrische Effekte' genannt und werden durch Lichtpulse hervorgerufen. Man sollte aber, 'parametrisch' und 'nicht-parametrisch' auf den Mechanismus des Lichtes beschränken: Parametrische Effekte modifizieren interne Parameter, die das oszillierende System definieren, und nicht-parametrische Effekte ändern den Zustand des Systems.

⁶Im Gegensatz zu einem Aktionsspektrum zeigt eine spektrale Responskurve die Reaktion auf die gleiche Menge verschiedenfarbigen Lichtes. In einem Aktionsspektrum wird die Zahl der Lichtquanten bestimmt, die zur gleichen Reaktion (zum Beispiel Phasenverschiebung) führen

ten, dass auch die Komplexaugen zur Phasenverschiebung des Aktivitätsrhythmus beitragen (nicht-parametrischer Effekt des Lichtes), und dass Unterschiede in der Zusammensetzung circadianer Photorezeptoren der Larven und der Adulttiere für die verschiedenen Aktionsspektren des Schlüpfens und der Aktivität der Adulttiere verantwortlich sind.

Die circadiane Lichtempfindlichkeit von Fliegen wird bei Carotinoid-Mangel um 3 Größenordnungen reduziert. Das entspricht der Abnahme der *visuellen Empfindlichkeit* der Komplexaugen bei Carotinoid-verarmten Fliegen. Bei der Mutante *sine oculis* ohne Komplexaugen war die circadiane Lichtempfindlichkeit etwa 2 Größenordnungen geringer als bei Wildtyp-Fliegen.

Die **Ozellen** scheinen bei der Synchronisation durch extreme Licht-Dunkel-Zyklen zusammen mit den Komplexaugen eine Rolle zu spielen.

Es sind aber noch weitere Photorezeptoren bei der Synchronisation des lokomotorischen Aktivitätsrhythmus beteiligt⁷. Eins dieser extraretinalen Photorezeptoren sind die **Hofbauer-Buchner Äuglein**, die ebenfalls zur Synchronisation der Aktivitätsrhythmen von Fliegen beitragen ([641]).

Die Hofbauer-Buchner Äuglein bestehen aus vier Photorezeptorzellen mit zahlreichen Microvilli in Rhabdomeren ([1593]. Entwicklung, Ultrastruktur und circadiane Funktion sind von [605] besprochen. Die Äugelchen

entsprechen den Photorezeptoren im Bollenorgan, dem Sehorgan der Larven. Von den 12 Photorezeptoren überdauern aber nur vier die Metamorphose, und ihre Lage ändert sich. Die Rhabdomeren zeigen Rhodopsin (Rh6)-artige Immunoreaktivität und reagieren mit Antisera gegen Arrestin und gegen Period-Protein PER ([551]). Arrestin wird für die Licht-Transduktionskaskade gebraucht ([1499]). Als Neurotransmitter werden Histamine ([1170]) und Acetylcholin ([1593]) verwendet. Die Äuglein projizieren in die Gehirnregion, wo sich die circadianen Schrittmacherzellen befinden ([599], [737], [1593]). Damit erfüllen sie die anatomischen Kriterien für circadiane Photorezeptoren. Analoge Strukturen wurden auch bei anderen *Diptera*, bei *Mecoptera*, *Trichoptera* und *Coleoptera* gefunden (Übersicht: [1593]), aber ihre physiologische Bedeutung für circadiane Synchronisation ist noch nicht bewiesen.

Die Hofbauer-Buchner Äuglein sind jedoch nicht die einzigen extraretinalen circadianen Photorezeptoren, da bei augenlosen Fliegen die Dosis-Responskurven für verschiedene Wellenlängen sich in ihrer Steigung unterscheiden. Sogar die *glass* Mutanten, die keinerlei interne und externe Augenstrukturen mehr besitzen, können noch synchronisiert und ihr Rhythmus verschoben werden ([600], [551]). Es wurde schließlich gezeigt, dass die circadianen **Schrittmacher-Zellen** (LN_v) selbst Lichtempfindlich sind und das Cryptochrom als Licht-absorbierendes Molekül benutzt wird ([370], [216]).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass *Drosophila* multiple Photorezeptoren zur Synchronisation benutzt. Larven und Adulttiere benutzen das Blaulichtempfindliche Cryptochrom als Pigment in den Schrittmacher-Neuronen. Extraretinale (Hofbauer-Buchner-Äuglein) und retinale Augen (Komplexaugen und Ozellen) spielen zusätzlich eine Rolle, um die Aktivität an die Änderungen der Lichtin-

⁷So fanden [110] zwei Maxima im Aktionsspektrum der Synchronisation des Aktivitätsrhythmus von Wildtyp und augenlosen Fliegen. Außerdem sind die Geraden, die den Prozentsatz synchronisierter Fliegen als Funktion der Lichtintensität in Dosis-Responskurve darstellen, für mehrere der getesteten Wellenlängen nicht parallel zueinander. Interessanterweise waren diese Kurven auch bei augenlosen Fliegen nicht parallel, was vermuten lässt, dass sogar augenlose Fliegen verschiedene Photorezeptoren zur Synchronisation benutzen.

intensität anzupassen.

Warum werden multiple Photorezeptoren benutzt? Dadurch könnte das circadiane System in der Lage sein, die unterschiedlichen Qualitäten des natürlichen Lichtes wahrzunehmen. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird reduziert, wenn mehrere Eingänge benutzt werden. Natürliche Licht-Dunkel Zyklen bestehen nicht nur aus weißem Licht-an und Licht-aus, sondern aus allmählich sich ändernden Lichtintensitäten während des Zwiellichtes. [180] schlug vor, dass Organismen niedrige Lichtintensitäten des Zwiellichtes für die Tageslängenmessung verwenden: Sie sind verlässliche Referenzpunkte der Jahreszeiten. Während des natürlichen Zwiellichtes am Morgen und Abend ändert sich das Licht in Menge, spektraler Zusammensetzung und in der Lage der Sonne in Bezug auf den Horizont. Organismen könnten diese Eigenschaften benutzen, um je nach ihrer Ökologie und Strategie Licht zu sammeln (siehe [1248]). Synchronisation durch Morgen- und Abenddämmerung ist wirksamer als Licht-an und Licht-aus Programme bei allen bisher getesteten Tieren einschließlich dem Menschen ([434]).

Ferner scheinen die verschiedenen Photorezeptoren eine unterschiedliche Bedeutung für die Synchronisation des circadianen Rhythmus und für direkte Lichteffekte zu haben ([370], [609], [1236]). Die Komplexaugen bewirken einen direkten Lichteffekt beim Aktivitätsmuster der Adulttiere und synchronisieren den circadianen Rhythmus besonders in extremen Lang- und Kurztagen. Auch die Ozellen scheinen diese Effekte zu zeigen. Möglicherweise wirken sie dabei auf den Rhythmus, der für den Morgengipfel 2 verantwortlich ist (siehe Seite 342), während die Komplexaugen den für den Morgengipfel

1 verantwortlichen Rhythmus synchronisieren ([1236]). Cryptochrom wirkt als zelluläres Photorezeptor-Molekül auf circadiane Rhythmen, ist aber zur Synchronisation des Aktivitätsrhythmus nicht zwingend nötig. Die Bedeutung der Hofbauer-Buchner-Äuglein für die Synchronisation der Aktivitätsrhythmen und direkter Lichteffekte ist noch nicht bekannt, da bisher keine Mutanten bekannt sind, denen diese Photorezeptoren fehlen oder bei denen sie defekt sind. Versuche mit Zelltod-Genen, die diese Rezeptoren spezifisch ausschalten, sind geplant und könnten diese Frage beantworten.

14.2.5 Molekulare Grundlagen circadianer Rhythmen von *Drosophila*

Welche Mechanismen liegen den circadianen Uhren im Gehirn von *Drosophila* zugrunde, die Schlüpfen und lokomotorische Aktivität kontrollieren? Das wurde in den vergangenen Jahrzehnten intensiv und erfolgreich untersucht. Es gibt aber noch viele unbeantwortete Fragen. Hier werden nur die wichtigsten Mechanismen beschrieben. Einzelheiten und Diskussionen der Probleme können in neueren Übersichtsarbeiten gefunden werden ([1409] und [9]).

Beide Rhythmen - Aktivität und Schlüpfen - werden durch eine molekulare Rückkopplungsschleife beschrieben. Sie wird durch Interaktion einiger *Uhr-Gene*, ihrer Produkte und ihres Abbaus hervorgerufen. Die Gene heißen *period* (*per*) ([812]), *timeless* (*tim*) ([1331]), *Clock* (*Clk*) ([10]), *cycle* (*cyc*) ([1291]), *doubletime* (*dbt*) ([1177]), *vri* (*vri*) ([113]), *shaggy* (*sgg*) ([962]) und *PdP1* ([277]). Die entsprechenden Proteine sind PER, TIM, CLK, CYC, und DBT (siehe Tabelle 14.1). Mutationen

in diesen Genen beeinflussen beide Rhythmen stark, die Fliegen werden aperiodisch oder ändern ihre Periodenlänge des freilaufenden Rhythmus. Sie sind die *Spieler* im circadianen Spiel.

Das *Spiel* besteht auf der molekularen Ebene aus zwei transkriptionalen Rückkopplungskreisen und aus posttranskriptionalen Regulationen⁸. Der circadiane Zyklus beginnt am späten Morgen (Abbildung 14.15, oberer Teil): Die Transkription der *per* und *tim* Gene wird durch CLK und CYC aktiviert -das sind basische Helix-Loop-Helix-PAS Transkriptionsfaktoren ([10], [1291]). Sie bilden Heterodimere und binden an ein E-box Element (mit speziellen Sequenzen) in den Promotoren der *per* und *tim* Gene. Dadurch wird die Transkription beider Gene aktiviert ([289], [1291], [558]). Die mRNA Menge von *per* und *tim* steigt während des restlichen Tages kontinuierlich an, bis am frühen Abend ein Maximum erreicht ist ([1409]). Die Produkte PER und TIM erreichen ihr Maximum erst am späten Abend ([1605], [355]). Die Verzögerung scheint durch post-transkriptionale Regulation der *per* mRNA ([232]) und des PER zustande zu kommen ([307], [1410]). Eins der regulatorischen Mechanismen destabilisiert PER durch DBT-abhängige Phosphorylierung ([792], [1177]). PER wird aber durch Dimerisierung mit TIM stabilisiert. Wenn eine kritische Schwelle des PER-TIM Dimers erreicht ist, können sie in den Kern gelangen und dort ihre eigene Transkription hemmen, indem sie den transkriptionalen Aktivator CLK-CYC inaktivieren (sie können nicht mehr an DNA binden, [289]). Durch die Zeitverzögerung

zwischen mRNA und Protein führt diese negative Rückkopplung zu einer stabilen Oszillation von *per* und *tim* mRNA und den Proteinen.

Möglicherweise gibt es sogar zwei miteinander verknüpfte negative Rückkopplungsschleifen: die *per/tim* Schleife, in der die Transkription durch CLK-CYC aktiviert und durch PER-TIM gehemmt wird, und eine Clk Schleife, in der die Transkription durch CLK-CYC unterdrückt und durch PER-TIM deprimiert wird ([501]).

Die beiden Schleifen bewirken, dass Uhr-controllierte Gene (*cyc's*) bei verschiedenen physiologischen Vorgängen in verschiedenen Phasen ihres Rhythmus sind. Schleife eins hätte ihr Maximum am Ende der Nacht, Schleife zwei am Ende des Tages.

Nicht alle Komponenten scheinen bisher entdeckt worden zu sein. Kürzlich berichteten [82], dass das cAMP Response-Element Bindeprotein (CREB) ebenfalls an der Rückkopplungsschleife beteiligt ist. Es fördert die Oszillationen von PER und TIM. Weitere solcher Uhr-Faktoren werden möglicherweise noch entdeckt.

14.2.6 Molekulare Grundlage der Synchronisation

Um die circadian Photorezeption in den LNV zu verstehen, mussten wir zunächst wissen, wie circadiane Rhythmen auf der molekularen Ebene dieser und anderer Zellen von *Drosophila* entstehen. Wenn der gerade beschriebene Rückkopplungskreis Grundlage der Rhythmen ist, muss er durch Licht-Dunkel Zyklen synchronisiert, durch Lichtpulse Phasen-verschoben und durch Dauerlicht angehalten werden. Das wird durch Licht-abhängigen Abbau von TIM erreicht; andere Uhr-Proteine werden durch Licht nicht abgebaut ([663],

⁸wie zum Beispiel Heterodimerisierung, Kerntransport, Phosphorylierung von Uhr-Proteinen durch Kinasen, targeting für den Abbau durch Ubiquitin Proteasomen

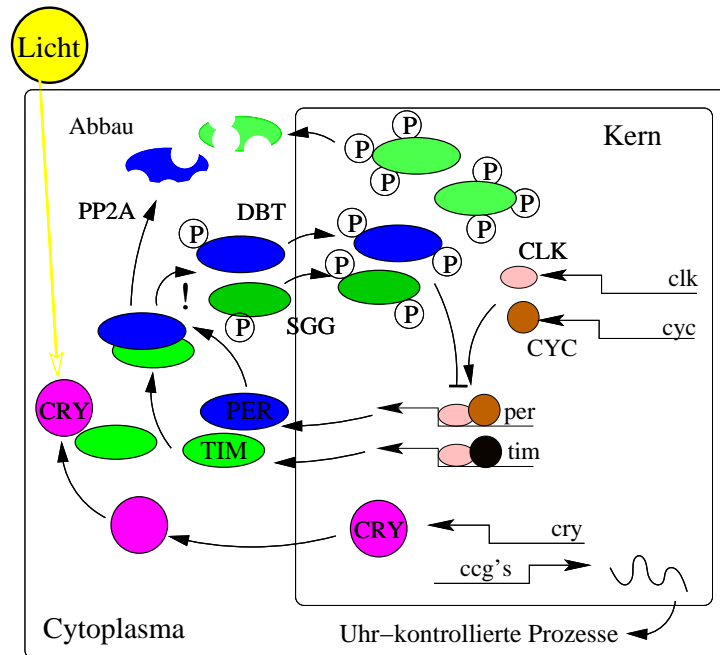


Abbildung 14.15: Molekulares Modell der Drosophila Uhr: Die Uhr-Gene *per* und *tim* exprimieren PER (blau) und TIM (grün) Uhr-Proteine. Sie werden im Cytoplasma phosphoryliert (hellere Farben) und bilden ein Dimer. Dieses kann die Kernmembran passieren. Durch stärkere Phosphorylierung hemmt es (graue Pfeile) die Transkriptionsfaktoren dCLK und CYC (rötlich). Damit wird die Transkription von PER und TIM gestoppt. Das vorhandene PER und TIM nimmt ab, weil die phosphorylierten Proteine abgebaut werden (grau). Licht (rot, Pfeil, oben) wird über Photorezeptoren perzipiert und ändert nach noch unbekanntem Schritten das Drosophila Cryptochrom DCRY. Dadurch wird das PER/TIM Dimer abgebaut. Nach [568] and [278]

[864]). Unter Dauerlicht ist wenig TIM vorhanden. Da PER mit TIM dimerisieren muss, um vor Abbau geschützt zu sein, ist auch wenig PER vorhanden ([1178]). *per* und *tim* mRNA haben eine durchschnittliche Konzentration. Ähnlich wie es bei den *per*⁰ und *tim*⁰ Mutanten der Fall ist ([1188]). Aus diesem Grunde oszillieren die Uhrgene und Proteine im Dauerlicht nicht. Das würde erklären, warum im Dauerlicht Arrhythmie gefunden wird.

Wird der Abbau von TIM in den LN nach kurzen Lichtpulsen gemessen, korreliert er gut mit der Größe der Phasenverschiebung des Aktivitätsrhythmus ([1597]). Die spektralen Responskurven für TIM Abbau und die Phasenverschiebungen in den Verhaltensrhythmen zeigen maximale Reaktionen auf Licht von 400 bis 450 nm. Somit scheinen beide Ereignisse miteinander kausal verbunden zu sein. Fehlt PER, wird TIM trotzdem abgebaut, also auch bei nicht funktionierender circadianer Uhr ([1433]). Es bedarf auch keiner funktionierenden Komplexaugen ([1592]). Das zeigt, dass die circadian Beeinflussung durch Licht über TIM über einen extraretinalen Weg läuft, wie bereits durch Verhaltensstudien bekannt war.

Alle diese Ergebnisse zeigen, dass der Abbau von TIM für die circadiane Lichtperzeption entscheidend ist.

Nicht immer wird TIM nach Lichtbeginn abgebaut. Zum Beispiel schwankt TIM im Larvenstadium in den so genannten Dorsal Neuronen (DN) in Gegenphase zu LN (hoch während des Tages, niedrig während der Nacht [740]). Die biologische Bedeutung ist unklar. Aber es zeigt, dass TIM unterschiedlich reguliert werden kann und nicht direkt lichtempfindlich ist. Irgendwie muss das Lichtsignal biochemisch von Blaulicht absorbierenden Pigmenten auf TIM übertragen werden.

Das Blaulicht absorbierende Pigment *Drosophila*-Cryptochrom (DCRY) ist an der Lichtübertragung auf TIM beteiligt ([369], [1411]). Cryptochrome sind Flavoproteine (Übersicht: [209]). Das Absorptionss-

pektrum von Cryptochrom entspricht den Aktionsspektren der Verhaltensrhythmen von *Drosophila* ([1362]).

Die DCry Gentranskription wird durch die circadiane Uhr kontrolliert, aber das Protein DCRY wird unabhängig von den Uhr-Molekülen durch Licht beeinflusst.

Änderungen in der DCry Gendosis korrelieren gut mit den Phasenverschiebungen des Aktivitätsrhythmus durch Licht. Niedrige DCry Gendosen verringern die Phasenverschiebungen ([364]). Über-Expression von DCry führt zu stärkeren Phasenverschiebungen ([369]). Beides findet nur bei geringen Lichtintensitäten statt. Das zeigt, dass das System gesättigt ist, wenn DCRY eine bestimmte Schwelle überschreitet. Die Über-Expression ist weniger ausgeprägt und variabler in dem Bereich von Verfrühungen in der PRC (bei ZT21) als im Bereich der Verzögerungen (bei ZT15). Grund dafür mag sein, dass bei ZT15 die Menge an DCRY noch ziemlich gering ist und durch Über-Expression beträchtlich gesteigert werden kann. Dadurch kann die Wirkung des Lichtes auf DCRY verstärkt werden; bei ZT21 ist DCRY bereits dicht an seinem Maximum und wahrscheinlich gesättigt. Deshalb ist nach DCRY-Über-Expression nur noch eine geringe oder keine Wirkung auf das Verhalten zu erwarten ([369]). Das würde bedeuten, dass das circadiane System normaler Fliegen wegen der unterschiedlichen Mengen an verfügbarem DCRY weniger gut auf schwaches Licht in dem Bereich von Verzögerungen reagiert als in dem Bereich von Verfrühungen. Das wurde auch gefunden ([228]), aber falsch interpretiert.

DCRY spielt also eine wichtige Rolle bei der circadianen Lichtperzeption. Offenbar ist TIM ein direktes Ziel von DCRY. Tatsächlich wurde vor kurzem gezeigt, dass DCRY seine photochemische Konformation nach Belichtung ändert: DCRY kann jetzt in den Kern gelangen und dort mit dem PER/TIM Komplex interagieren ([216]). Dadurch wird der PER/TIM Komplex inaktiviert und nimmt nicht mehr an der negativen Rückkopplungsschleife teil.

Der Abbau von TIM ist nicht der erste Schritt bei der circadianen Lichttransduktion, sondern Folge der Blockierung von PER/TIM durch DCRY. Das würde auch die Überempfindlichkeit der *per^S* Mutante auf Licht erklären ([811], [1319], [551], [1433]).

DCry wird in den LNV exprimiert, den circadianen Schrittmacherzellen ([364]). Das gilt auch für die *Drosophila* Larven. Die kleinen LNV sind schon vom ersten Larvenstadium an vorhanden und ihr PER- und TIM-Gehalt schwankt circadian ([740]). Die kleinen LNV der Larven werden durch Cryptochrom *und* die larvalen Augen synchronisiert ([1411], [606]). Fehlen beide Photorezeptoren, lassen sie sich nicht mehr synchronisieren. Es ist noch nicht bekannt, ob das auch für den Schlüpfrythmus gilt.

14.2.7 Molekulare Grundlage der Temperaturkompensation

Temperaturkompensation circadianer Rhythmen wurde bereits mehrfach erwähnt (siehe die Beispiele in Abbildung 4.6, 6.17) und verschiedene Modelle wurden vorgeschlagen, sie zu erklären (siehe zum Beispiel Abbildung 5.6 oder Abschnitt 16.4, Übersicht [1284]).

Bei *Drosophila* sind Mutanten bekannt, die die Temperaturkompensation betreffen. Steigende Temperatur verlängert zum Beispiel die Periode der Verhaltensrhythmen von *per^L* ([813], [1270]). Da normalerweise chemische Reaktionen durch steigende Temperaturen beschleunigt werden und das auch bei vielen ultradianen Rhythmen der Fall ist, scheint diese 'Überkompensation' etwas besonderes zu sein. Da die Periode mit fallender PER Konzentration abnimmt, könnte man annehmen, dass diese Mutante weniger PER be-

sitzt. Bei anderen *per* Mutanten wie *per^S* läuft jedoch die Uhr bei höherer Temperatur schneller. Es ist also wahrscheinlicher, dass der Mechanismus der Temperaturkompensation defekt ist. Die molekularen Gründe sind noch unbekannt (siehe Diskussion von [553]).

Ein Gebiet in der Mitte von PER könnte für die Temperaturkompensation verantwortlich sein. Eine PAS/C Verbindung könnte zum Beispiel mit einer PAS/PAS Verbindung kompetieren. Die Verstärkung von PAS/PAS durch höhere Temperatur könnte durch PAS/C Effekte blockiert werden und dadurch zu einer Temperaturunempfindlichkeit der Periodenlänge führen ([533]). Es könnten aber auch andere Stellen des PER Proteins verantwortlich sein, zum Beispiel eine oberhalb des TG repeat, aber unterhalb der C-Domäne ([1145]). Auch andere Teile des Uhrmechanismus wie zum Beispiel *tim* könnten beteiligt sein.

Wie die Temperaturkompensation der circadianen Rhythmen von *Drosophila* zustande kommt, wurde auch mit Modellen beschrieben ([875]). [1280] erweiterten das Oszillatormodell von Goodwin (siehe Abbildung 16.15), indem sie eine monomere und eine oligomere Form des PER Proteins einführten. Das Gleichgewicht zwischen den beiden Formen hängt von der Temperatur ab. In der *per^L* Mutante verschiebt steigende Temperatur das Gleichgewicht zur monomeren Form und beide Formen werden langsamer abgebaut als bei *per⁺*. Bei *per^S* Mutanten ist das Gleichgewicht unbeeinflusst, aber PER^S wird schneller abgebaut ([1281], siehe Abbildung 16.11). Im Modell wird der Temperatureinfluss über Uhrprotein-Abbau kontrolliert.

14.3 Rhythmen und Lebensdauer

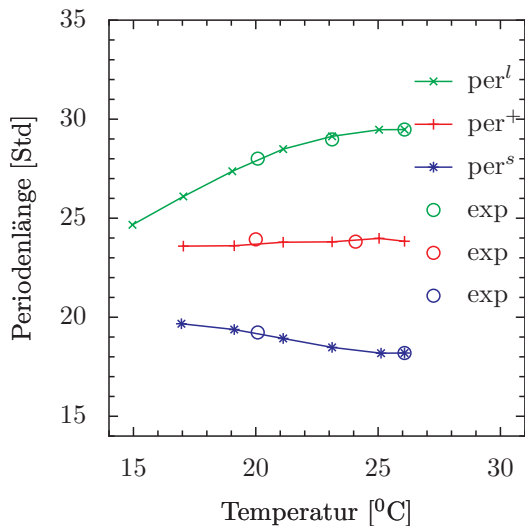


Abbildung 14.16: Temperaturkompensation des Laufaktivitätsrhythmus von *Drosophila* kann mit dem Goodwin-Oszillator erklärt werden (Abbildung 16.15). Die Temperaturabhängigkeit der *Drosophila* Mutanten per^L (grün) und per^S (blau) werden erfolgreich vorausgesagt (Kreise sind Voraussagen, Dreiecke experimentelle Befunde) und die Temperaturkompensation des Wildtyps beziehungsweise von per^+ ist vorhanden. Nach [1281]

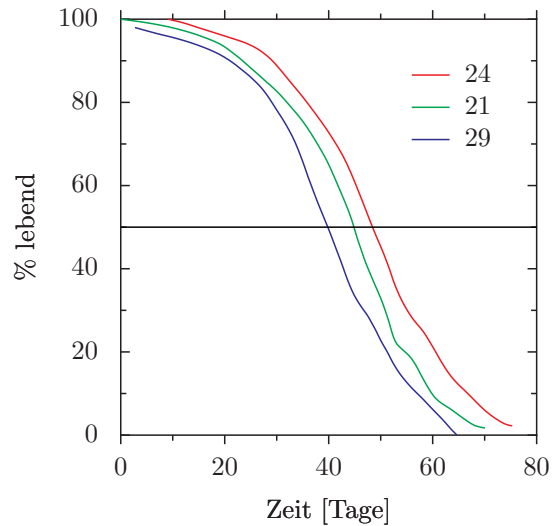


Abbildung 14.17: Lebensdauer von *Drosophila* unter nicht-24-Stunden-Zyklen. Zum Zeitpunkt 0 (x -Achse) lebten alle Fliegen (100%) der Gruppen, die sich in 24-stündigen, 21-stündigen und 27-stündigen Licht-Dunkel-Wechseln befanden. Im Laufe der Zeit starben immer mehr Fliegen, wobei die Todesrate in den nicht-24-stündigen Zyklen größer war. Nach [1163]

14.3 Rhythmen und Lebensdauer

Die Lebensdauer von *Drosophila melanogaster*-Fliegen wird verkürzt, wenn die Tiere in Kunsttagen gehalten werden, deren Periode kürzer oder länger als 24-Stunden sind ([1163]) (Abbildung 14.17).

Bei anderen Fliegen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt: [34] hielten *Phormia terreae novae*-Fliegen in einem 12:12stündigen Licht-Dunkel-Wechsel. Eine Gruppe wurde jede Woche um sechs Stunden verzögert, als ob sie von Europa nach USA geflogen worden wären. Bei einer anderen Gruppe wurde der Rhythmus um sechs Stunden vor-verschoben (als ob sie von

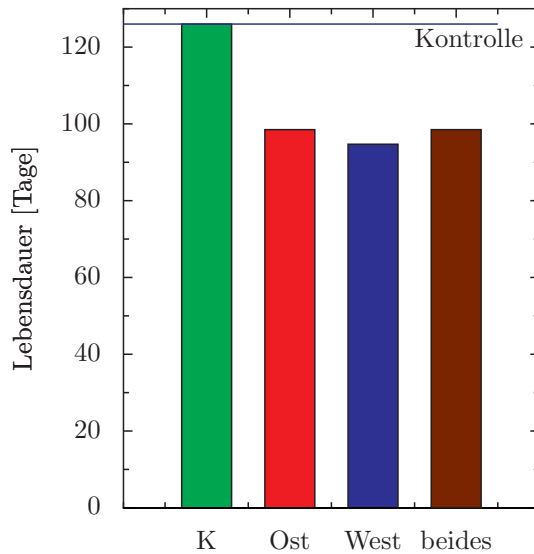


Abbildung 14.18: Lebensdauer von *Phormia terrae novae* Fliegen nach Verschiebung des Licht-Dunkel-Zyklus um 6 Stunden nach früheren (Ost) oder späteren Zeiten (West) oder alternierend nach früheren und späteren Zeiten (beides). In allen Fällen war die Lebensdauer der Tiere in den experimentellen Gruppen kürzer als in der Kontrollgruppe. Nach [34]

USA nach Europa geflogen worden wären). Bei einer dritten Gruppe wurde in einer Woche der Rhythmus verzögert, in der nächsten verfrüht, danach wieder verzögert. Im Vergleich zu den Tieren, die immer im gleichen Rhythmus blieben, war die Lebensdauer der Tiere in den drei Gruppen verkürzt (Abbildung 14.18).

In einem anderen Experiment wurden *Musca domestica*-Fliegen nach dem Schlüpfen in schwachem Rotlicht gehalten und ihre lokomotorische Aktivität gemessen. Sie zeigten für einige Zeit einen circadianen Rhythmus, aber die meisten Tiere wurden nach einiger Zeit arrhythmisch. Es zeigte sich, dass die Tiere am längsten

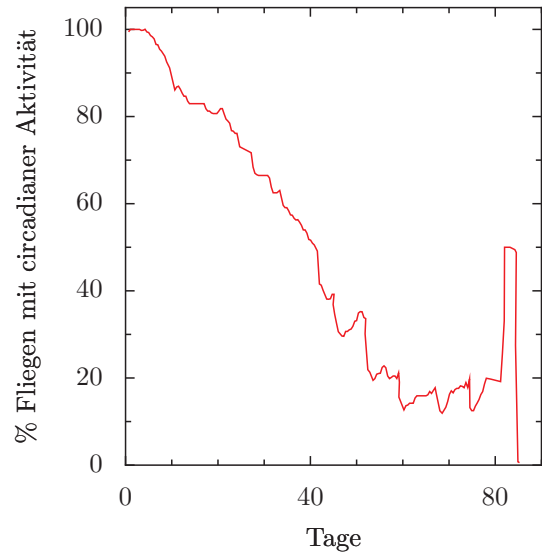


Abbildung 14.19: Prozentsatz von Fliegen mit circadianem Rhythmus unter konstanter Temperatur im schwachen Rotlicht. Der Prozentsatz der rhythmischen Fliegen nimmt mit der Zeit stark ab, um aber kurz vor dem Tod aller Fliegen noch einmal stark anzusteigen. Rhythmische Fliegen lebten also am längsten. (Engelmann, unveröffentlicht)

lebten, die am Ende noch rhythmisch waren (Abbildung 14.19). Das könnte bedeuten, dass ein stabiler circadianer Rhythmus für ältere Fliegen von Bedeutung für ihre Langlebigkeit sein könnte.

Wir prüften auch, ob die Lebensdauer von *Drosophila*-Fliegen verkürzt wird, wenn ihr circadianer Rhythmus durch eine besondere Behandlung zum Erliegen gebracht wird. Diese Behandlung wird in dem Spezialthema 'Arrhythmie' erklärt. Es zeigten sich aber keine Unterschiede in der Lebensdauer ([944]). Es gibt aber eine Reihe von Einwänden gegen diese Interpretation. So wurde die Arrhythmie im Puppenstadium induziert. Die Tiere schlüpfen nicht mehr circadian, sondern gleichmäßig über den Tag verteilt.

14.4 Wie wird Schlüpfen und Laufen der Fliegen registriert?

Es könnte aber sein, dass die gestoppte Uhr durch das Schlüpfen oder durch andere Ereignisse wieder in Gang kommt. Es könnte auch sein, dass zwar die Uhr, die das Schlüpfen kontrolliert, arrhythmisch wurde, die Uhr, die das Laufen circadian steuert, aber nicht.

Weitere Experimente wären nötig, um diese interessante Frage zu klären, ob die Lebensdauer verkürzt wird, wenn der circadiane Rhythmus unterbunden wird.

14.4 Wie wird Schlüpfen und Laufen der Fliegen registriert?

Die bisher erwähnten Ergebnisse beruhen auf Experimenten, bei denen die Rhythmen der Tiere gemessen werden mußten. Wie das beim Schlüpfen und bei der Lauftaktivität gemacht wird, soll in den folgenden Unterabschnitten gezeigt werden.

14.4.1 Schlüpfrythmus messen

Der Schlüpfrythmus von *Drosophila* (und anderer Insekten) aus dem Puparium kann nur an einer Population festgestellt werden. Früher wurden dazu Schüttelapparaturen (Bang boxes) verwendet ([380]). Die Puppen wurden an Platten festgeklebt. Stündlich wurden die Platten mechanisch gehoben und fallen gelassen, sodass die geschlüpften Fliegen durch einen flachen Trichter herunterfielen. Wasser gefüllte Gefäße wurden auf einer Dreheinrichtung unter die Trichter gebracht. Die Zahl der im Wasser ertrunkenen Fliegen konnte dann täglich bestimmt werden.

Später wurde diese aufwendige und störanfällige Methode durch Lichtschranken unter den Trichter-Enden ersetzt. Die

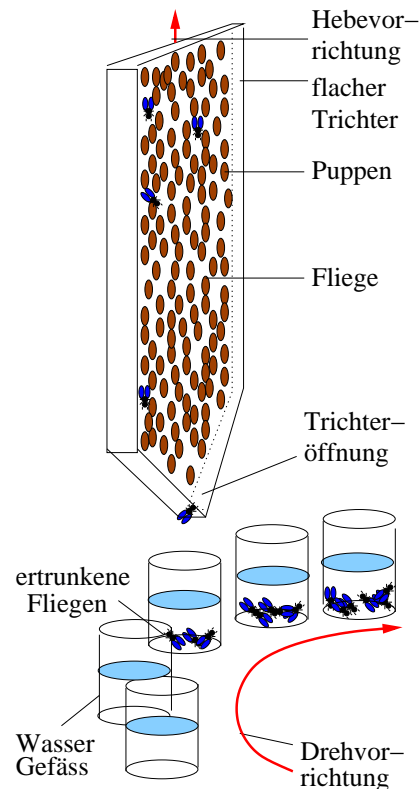


Abbildung 14.20: Registrieren des Schlüpfrythmus von *Drosophila*-Fliegen aus dem Puparium mit teflonisierten Trichtern und Infrarot-Lichtschranken am Ende des Trichters (linkes Bild)

Methode funktionierte nur im Dunkeln oder im Rotlicht und nur mit glattwandigen Trichtern (aus Teflon oder teflonisiertem Glas), weil die geschlüpften Tiere im Licht nicht unmittelbar nach dem Schlüpfen herunterfallen (Abbildung 14.20).

Bei einer anderen Methode werden die Puppen in Löcher einer Platte gebracht, auf deren Unterseite ein Netz verhindert, dass die Puppen herausfallen. Über der Platte liegt eine berußte Glasplatte. Beim Schlüpfen versuchen die Tiere sich zu befreien und kratzen den Ruß ab, sterben aber schnell ab und vertrocknen. Rotlicht

kann von unten durch die vom Ruß freigekehrten Stellen auf Photozellen fallen. Die Spannung der Photozellen ist dann ein Maß für die Zahl der geschlüpften Tiere (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>).

Statt einer Photozelle kann man auch eine Videokamera über den Platten anbringen und mit einem Bildanalyseprogramm die Zahl der geschlüpften Tiere indirekt bestimmen.

sich sehr viel mehr Informationen auswerten als bei dem vorher geschilderten Verfahren mit Lichtschranken. So kann festgestellt werden, an welchen Stellen des Käfigs sich das Tier befindet, ob es frisst oder trinkt (Abbildung 14.22).

14.4.2 Lafrhythmus messen

Um die lokomotorische Aktivität von *Drosophila* zu registrieren, werden einzelne Fliegen in kleinen Gefäßen wie zum Beispiel Spektralphotometer-Küvetten gehalten. Ein kleines Stückchen Hagelzucker und der Docht einer Wasserflasche genügen, um die Tiere einige Wochen am Leben zu halten. Die Laufaktivität wird mit einer Infrarot-Lichtschranke gemessen (<http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>).

Läuft die Fliege durch die Lichtschranke, wird ein elektrisches Signal erzeugt und gespeichert. Aus den Daten lassen sich Aktogramme erzeugen (Abbildung 14.21). Oft reduziert man dabei die Information. Man bestimmt also nicht, wie oft ein Tier in einem bestimmten Zeitraum die Lichtschranke unterbrochen hat. Stattdessen stellt man fest, ob ein Tier in einem bestimmten Zeitintervall (beispielsweise in 4 Minuten) mindestens einmal (oder mindestens n mal) aktiv war. Dann wird aus dem Histogramm ein Strich-Aktogramm (Abbildung 14.21).

Besonders vielseitig lassen sich Bildanalyseverfahren einsetzen. Mit einer Videokamera wird das Verhalten des Insekts registriert und die Bilder mit Bildanalyseprogrammen ausgewertet. Hier lassen

14.4 Wie wird Schlüpfen und Laufen der Fliegen registriert?

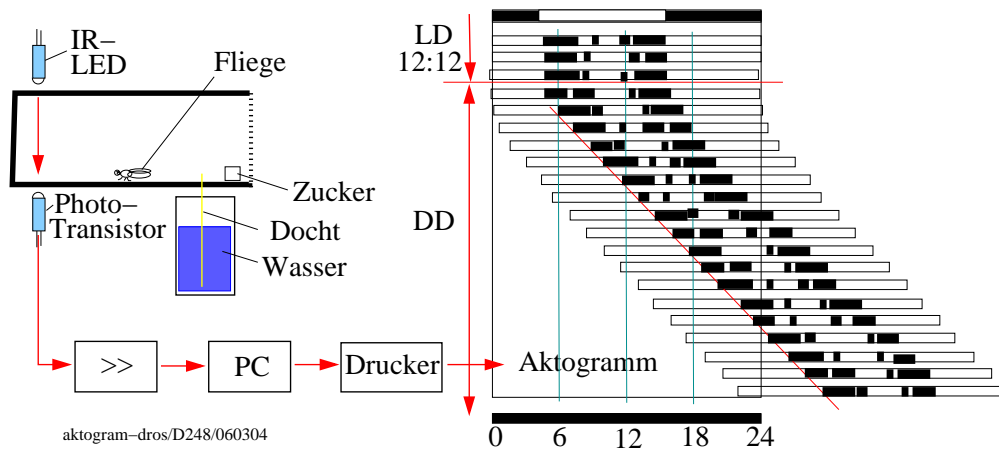


Abbildung 14.21: Links: Eine *Drosophila* Fliege wird in einem kleinen Käfig (eine Spektralphotometer-Küvette) mit durchsichtigem Plastikdeckel über der (rechts befindlichen) Öffnung gehalten. Ein Docht liefert Wasser aus einem darunter liegenden Gefäß, ein Stück Zucker dient als Futter. Unterbricht die Fliege die Lichtschranke aus einer Infrarotlicht emittierenden Diode (IR-LED, oben) und einem Phototransistor unter der Küvette, entsteht ein Signal, das verstärkt (>>) und mit Hilfe eines PC gespeichert und analysiert wird. Rechts: Aktogramm der Laufaktivität einer einzelnen Fliege von *Drosophila melanogaster* im Licht-Dunkel-Wechsel (LD 12:12) für die ersten 3 Tage und danach in konstantem schwachen Rotlicht (DD, Sicherheitslicht, physiologische Dunkelheit für die Fliege). Aus der Steigung einer Geraden, die den Aktivitätsbeginn verbindet, kann die Periodenlänge bestimmt werden. Sie beträgt bei dieser Fliege 24.6 Stunden

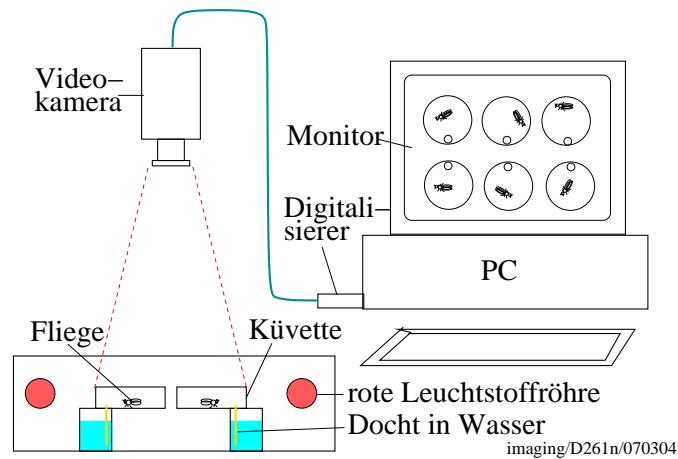


Abbildung 14.22: Das Verhalten von einzelnen Drosophila-Fliegen kann mit einer Video-Kamera registriert und mit einem Rechner ausgewertet werden. Die Schalen enthalten je eine Fliege, ein kleines Stück Zucker (als Futter) und einen Docht zu einem Wasserbehälter (zum Trinken). Außerdem werden die Schalen durch ein seitliches Loch mit Netz belüftet. Licht roter Leuchtstoffröhren (die zusätzlich noch mit einer roten Folie umwickelt sind) beleuchtet die Tiere von der Seite, sodass sie mit der Video-Kamera erkannt werden. Die Bilder werden in regelmäßigen Abständen digitalisiert und mit einem Programm umgewandelt. Auf diese Weise kann die Position der Tiere verfolgt und das Verhalten (Trinken, Fressen, Putzen) erkannt werden. Nach Schuster 1988 und Engelmann, unpubliziert

15 Augenuhren von Meeresschnecken

An bestimmten Meeresschnecken (zum Beispiel *Aplysia* und *Bulla*) können die zellulären Mechanismen circadianer Rhythmen gut untersucht werden. Ihre Augen enthalten auch Neuronen mit circadianen Uhren. Diese steuern das Feuern der Nervenzellen. Dadurch kommt es in den Augennerven zu einem rhythmischen Aktionspotential, welches sich leicht messen lässt. Was im Nerven in Ruhe und bei Erregung abläuft, ist eingehend untersucht. Mit elektrischen und pharmakologischen Behandlungen können die Vorgänge gezielt beeinflusst werden.

15.1 Einführung

An Meeresschnecken können die zellulären Mechanismen circadianer Rhythmen gut untersucht werden. Besonders *Aplysia* und *Bulla* wurden dazu verwendet. Ihre Augen dienen in erster Linie der Lichtaufnahme. Sie enthalten aber auch Neuronen mit einer circadianen Uhr. Diese steuert das Feuern der Nervenzellen. Dadurch kommt es in den Augennerven zu einem rhythmischen Aktionspotential, dem 'CAP' (compound action potentials, zusammengesetzte Aktionspotentiale, [683]).

Die Augen lassen sich leicht isolieren und für längere Zeit in einem geeigneten Medium halten. Die elektrischen Ableitungen der CAP sind einfach. Was im Nerven in Ruhe und bei Erregung abläuft, ist eingehend untersucht. Mit elektrischen und pharmakologischen Behandlungen können die Vorgänge gezielt beein-

flusst werden¹. Die zellulären Mechanismen dieser circadianen Rhythmen können somit eingehend studiert werden.

Übersichtsartikel sind von [119], [118], [117], [245], [626], [687], [822], [893], [1558].

Neben *Aplysia californica* und *Bulla gouldiana* wurden auch *Navanax inermis*, *Haemonea vesicula* und *Bursatella leachii plei* untersucht. Die systematische Stellung, Vorkommen und Biologie wird im folgenden kurz behandelt:

15.2 Systematik, Vorkommen, Biologie von Meeresschnecken

Der Stamm der Mollusken enthält ca. 128 000 Arten. Der Seehase *Aplysia* (Ordnung *Tectibranchia*, Unterordnung *Anaspida*) gehört wie auch die anderen Meeresschnecken zu der Klasse der Gastropoden (Schnecken) und dort zur Unterklasse der *Opisthobranchia* (Hinterkiemer, Abbildung 15.1). *Bulla* gehört zur Unterklasse der *Cephalaspidea* in die Ordnung der *Bullidae*. *Bursatella*, *Haemonea*, *Navanax*, gehören ebenfalls zu den *Cephalaspidea*. *Aplysia* ist tagaktiv. Sie kommt in den küstennahen Zwischengezeiten-Zonen des Pazifischen Ozeans zwischen Zentralkalifornien und Neumexiko vor. Die Tiere haben eine reduzierte Schale und einen großen Mantel (Abbildung 15.2). Mit ihm

¹Da die beiden Augen eines Tieres sich sehr ähnlich verhalten, kann das paarige als eine gute Kontrolle verwendet werden

15 Augenhoren von Meeresschnecken

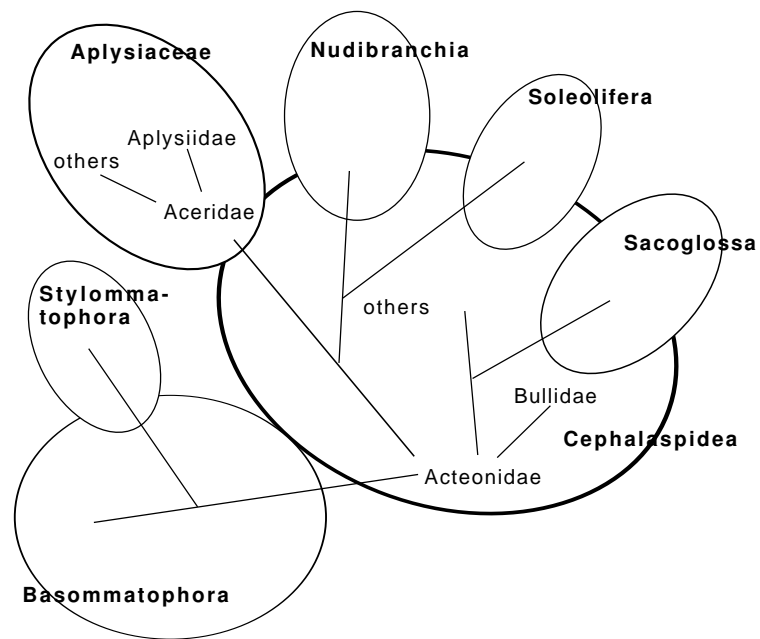


Abbildung 15.1: Gliederung der Euthyneura (früher: Hinterkiemer und Lungenschnecken). *Aplysia* gehört zu den Aplysiidae in der Familie der Aplysiaceae. Die Familie leitet sich von den Cephalaspidea ab, wie auch andere Familien der Hinterkiemer und Lungenschnecken. Bulla gehört zu den Bullidae, die Teil der Familie der Cephalaspidea sind. Aus [771]

15.3 Morphologie und Anatomie der Augen und der Gehirnganglien

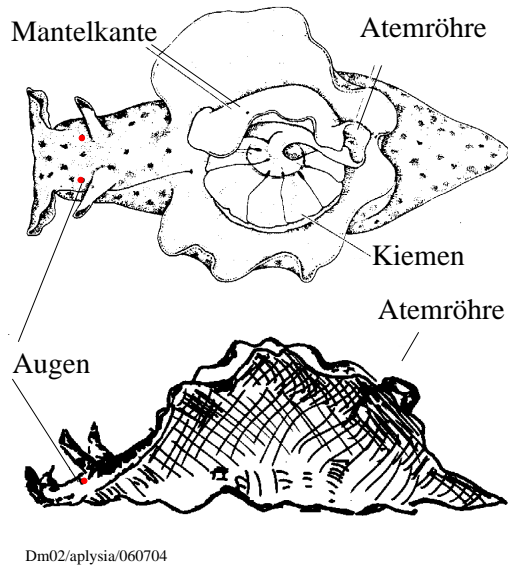


Abbildung 15.2: *Aplysia californica* von der oben gesehen (oben, Kopf links mit Antennen, Augen (rot), Atemröhre, Kiemen und Mantel). Unten: Tier von der Seite gesehen. Nach [884]

schwimmen sie durch Rückstoß. Das Verhalten von *Aplysia* ist gut untersucht. Vor allem die Gedächtnisleistungen des Tieres wurden von mehreren Arbeitsgruppen bearbeitet. Sie besitzen paarige Linsenaugen und weitere Lichtsinneszellen an der Körperoberfläche. *Aplysia* ernährt sich von Algen, zum Beispiel der Rotalge *Gracilaria*. Im Labor wird Salat verwendet (Michel, persönliche Mitteilung). Im Sommer und bis in die Mitte des Herbstes pflanzen sie sich fort. Warme Temperatur (20°C) scheint der wichtigste Auslöser zur Reproduktion zu sein, während photoperiodische Signale weniger wichtig sind (Kurztag erhöht die Eiablage, siehe [1530]).

Bulla gouldiana (cloudy bubble snail) lebt in wärmeren Meeren auf sandigem Boden. Sie ist ein Allesfresser und lebt von Abfällen des Meeres (Detritus-Fresser). Im Gegensatz zu *Aplysia* ist sie nachtaktiv (Ab-



Abbildung 15.3: *Bulla gouldiana* (cloudy bubble snail) mit Kopf links, Augen innerhalb der weißen Flecken, Mantel um das dunkle Gehäuse. Aufnahme von C. Ehnert im Labor von S. Michel

bildung 15.3).

15.3 Morphologie und Anatomie der Augen und der Gehirnganglien

Die paarigen Augen von *Aplysia* sind klein (600µm) und unauffällig. Das Auge stellt eine geschlossene Kapsel mit einer zentralen Linse dar (Abbildung 15.4). Der Augengebecher besteht aus zwei Schichten: Eine komplexe Retina mit 5000 Zellen und ein Neuropil mit sekundären Neuronen (R-, D- und H-Zellen). Die Retina enthält fünf Typen von Photorezeptoren und zwei Typen von Neuronen. Dorsaler und ventraler Teil des Auges unterscheiden sich. Die für den CAP Rhythmus zuständigen Neuronen kommen nur im ventralen Teil vor ([623]).

Das Gehirn von *Aplysia* besteht aus verschiedenen Kopfganglien (Cerebral-Pleural- und Pedalganglien). Es ist für *Aplysia* in Abbildung 15.5 dargestellt ([1109]).

15 Augenhornen von Meeresschnecken

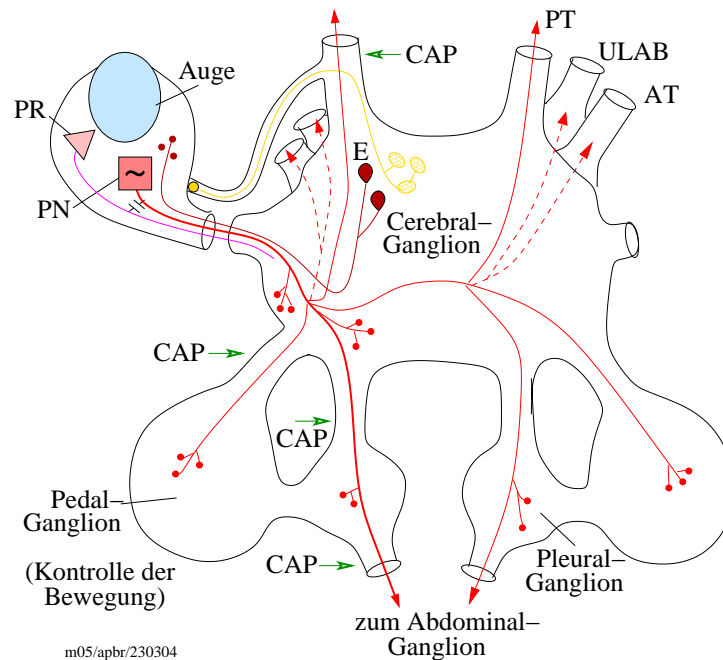


Abbildung 15.5: Gehirn von *Aplysia californica*. Das Auge ist mit dem Gehirn über den optischen Nerv verbunden, der aus Axonen von Photorezeptorzellen (PR, magenta), Axonen der circadianen Schrittmacherzellen (PN, rot, mit PR-Fasern elektrisch gekoppelt, schwarzes Kapazitätszeichen) und efferenten Nervenfasern (braun) vom Cerebralganglion zum Auge (E) besteht. Zusätzliche efferente Neuronen (gelb) ziehen über einen akzessorischen optischen Nerv zum Auge. Das Gehirn besteht aus verschiedenen Ganglien (cerebrales, pedales, pleurales und weiter vorn gelegene, nicht gezeigte) und ist mit dem Abdominalganglion verbunden. Dicke Fasern (rot) zeigen Projektionen der Schrittmacherzellen PN zu verschiedenen Teilen des Gehirns und seiner Ganglien (wurde durch radioaktive Markierung gezeigt). Kurze grüne Pfeile deuten auf Regionen, wo zusammengesetzte Aktionspotentiale (compound action potentials, CAPs) von circadianen Schrittmacher-Neuronen (PN) in der Retina registriert werden können. Nach [1109]

15.3 Morphologie und Anatomie der Augen und der Gehirnganglien

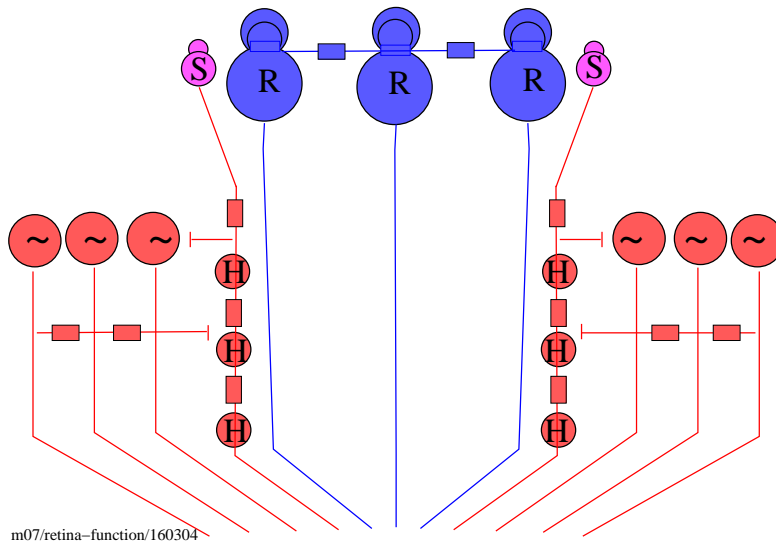


Abbildung 15.7: Modell der funktionellen Organisation der Retina von *Bulla gouldiana*. R (blau): Große Photorezeptorzellen, die die Linse des Auges umgeben, sind elektrisch miteinander gekoppelt (blaue Verbindungen mit Rechtecken). S (violett): kleine feuernde Photorezeptorzellen zwischen den großen. H (rot): Kette kleiner retinaler Zellen, elektrisch mit den S-Zellen gekoppelt, die vorübergehend bei Belichtung gehemmt werden. BRN (rot, mit ~): Basale retinale Neuronen sind Schrittmacherzellen; sie depolarisieren während Beleuchtung und erzeugen Aktionspotentiale. Neuriten der BRN's koppeln elektrisch miteinander (rote Linien mit Rechtecken) und hemmen (rote Linien mit kleinen senkrechten Balken) die H Zellen (und S-Zellen?). Zellen der Photorezeptor-Schicht scheinen die BRN's (rote Linien mit Rechtecken) zu hemmen. Axone an der Basis führen über den optischen Nerv zum Gehirn. Nach [119]

15 Augenhornen von Meeresschnecken

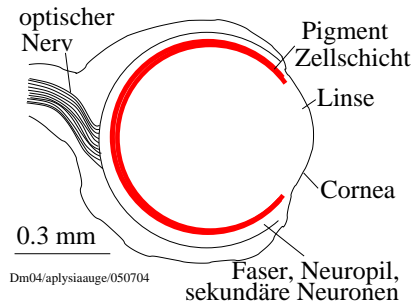


Abbildung 15.4: Morphologie des *Aplysia* Auges (vertikale Skala 0,3 mm) mit einfacher Cornea und sphärischer Linse, Schicht pigmentierter Zellen (rot, mehrere tausend Photorezeptoren und Stützzellen). Nächste Schicht besteht aus Fasern, Neuropil und etwa 1000 sekundären Neuronen. Fasern laufen an der Basis zusammen und bilden den optischen Nerv, der zum Cerebralganglion zieht. Nach [684]

Das Auge von *Bulla* ist 500 μm groß (Abbildung 15.6 aus [1238]). Es enthält etwa 1000 große Photorezeptoren, kleine Photorezeptoren, zahlreiche pigmentierte Stützzellen und etwa 130 Neuronen (Basic Retinal Neurons, BRN). Sie sind die circadianen Oszillatorzellen und ihre Axone ziehen mit 2000 anderen durch den optischen Nerv zum Neuropil. Im optischen Nerv befinden sich auch efferente Axone vom Gehirn. Die retinalen Zellen sind miteinander elektrisch gekoppelt (siehe Abbildung 15.7).

15.4 Circadiane Rhythmik der CAP, Elektrophysiologie

Auge mit Augennerv lassen sich leicht isolieren. Der lange optische Nerv (10 mm) eignet sich für elektrische Messungen in Organ-Kultur. (Registriertechnik: Schlauchelektrode mit elektrischem Ver-

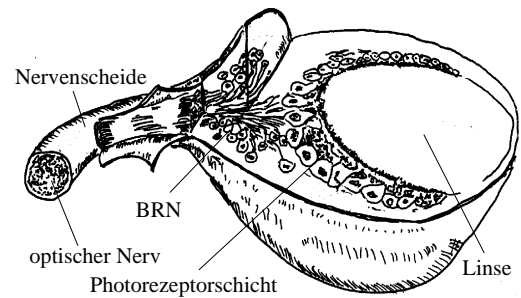


Abbildung 15.6: Auge von *Bulla Gouldiana*. Von rechts nach links: Linse, Photorezeptorschicht, basale retinale Neuronen (BRN) an der Basis des Auges dreidimensional dargestellt, optischer Nerv mit Nervenscheide teilweise aufgeschnitten. Nach [1238]

stärker). Die Spontanaktivität von Neuronen schwankt tagesperiodisch im Licht-Dunkel-Wechsel und im Dauerdunkel und kann als CAP registriert werden (Abbildung 15.8 und 15.9). Am Morgen (circadiane Zeit CT 00) ist die CAP-Frequenz hoch, von der Abenddämmerung bis Mitternacht (CT 12 bis CT 18) niedrig. Im Dauerdunkel hält der circadiane Rhythmus an (Abbildung 15.10) und ist noch nach 2 Wochen Kultur zu beobachten ([683]). Seine Periodenlänge beträgt in Seewasser 23-24 h (Mittelwert von 377 Messungen 23,74 h). In Nährmedien verlängert sie sich durch einige der darin befindlichen Aminosäuren um 1 bis 1,7 h ([409]). Der Rhythmus ist erstaunlich präzise, wie Abbildung 15.11 zeigt. Die Temperaturabhängigkeit dieser Rhythmik ist gering (Abbildung 15.12). Zwischen 15 und 22,5°C beträgt der Q_{10} 1,07. Unter 9°C hört allerdings die Temperaturkompensation auf ([84]).

Hervorgerufen werden die CAPs durch synchrones Feuern der BRN-Population. Ferner gibt es noch weitere tagesperiodisch schwankende Parameter: die CAP-Burst-Frequenz, die Amplitude (wahr-

15.4 Circadiane Rhythmik der CAP, Elektrophysiologie

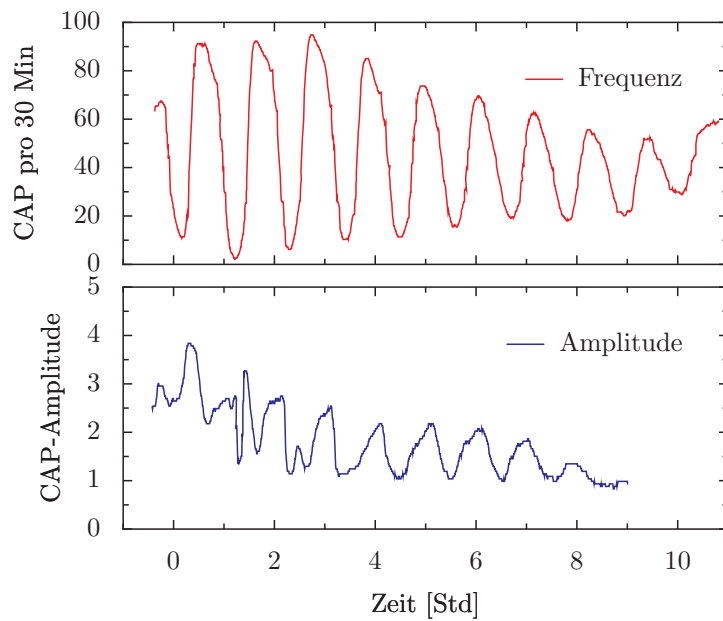


Abbildung 15.9: Circadianer Rhythmus der CAP Amplitude (oben, blaue Kurve) und Frequenz (unten, rote Kurve) isolierter Augen im Dunkeln. Nach [84]

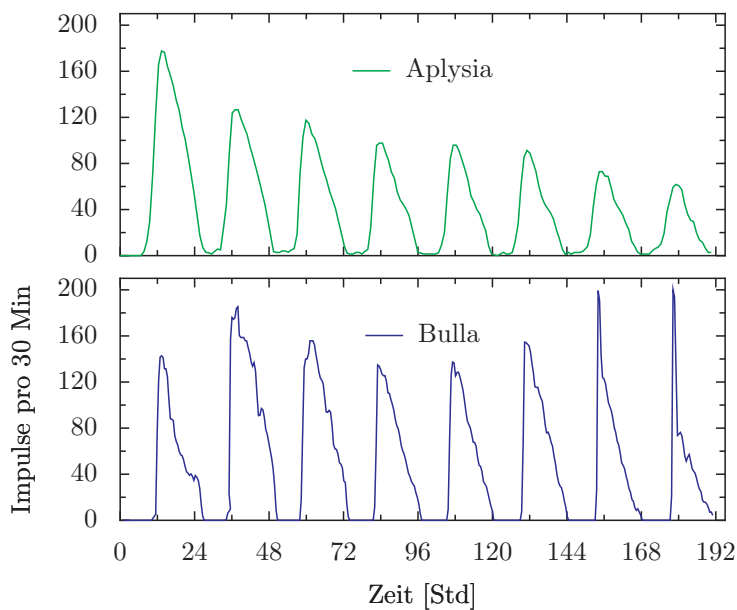


Abbildung 15.10: CAP-Rhythmus des optischen Nerven isolierter Augen von Aplysia (oben, grüne Kurve) und Bulla (unten, blaue Kurve), für acht Tage bei 15⁰C nach Übergang von einem Licht-Dunkel-Zyklus in Dauerdunkel registriert. Bulla ist nachtaktiv, während Aplysia tagaktiv ist. Trotzdem sind die Kurven in gleicher Phase. Nach [119]

15 Augenhoren von Meeresschnecken

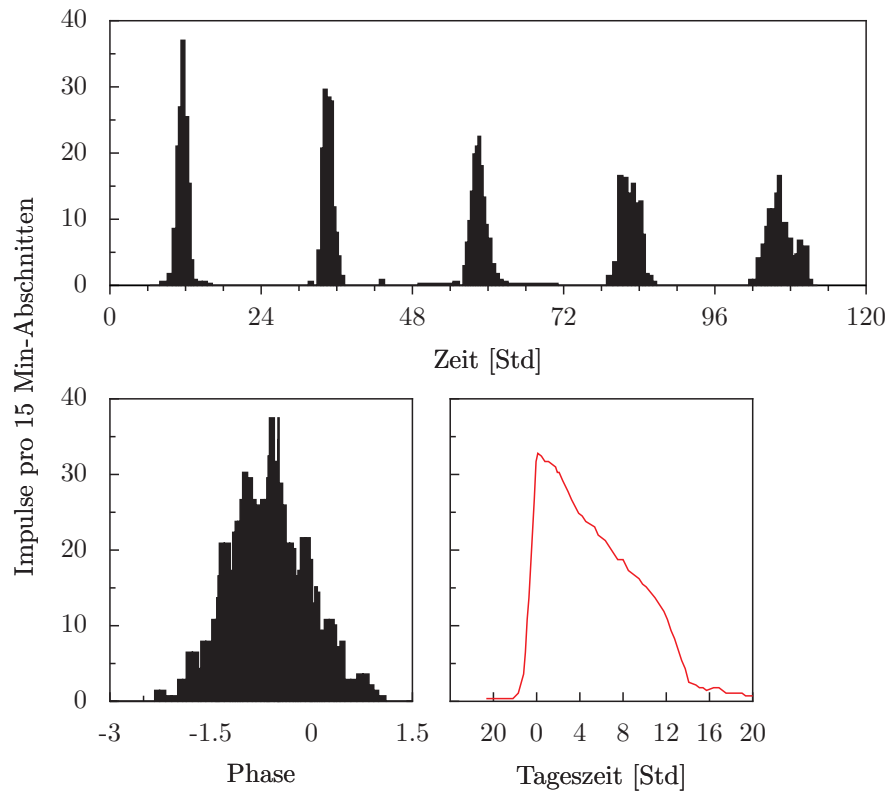


Abbildung 15.11: Präzision und Wellenform des CAP-Rhythmus von isolierten Augen von *Bulla* in der oberen Kurve. Die Häufigkeit der Maxima von Messungen von 377 Augenpräparaten ist als Funktion der Zeit dargestellt, zu der sie auftreten. Das Histogramm unten links zeigt das erste Histogramm der oberen Kurve vergrößert und in Bezug auf die erwartete Phase 0 des Dunkel-Licht-Übergangs. Unten rechts: Durchschnittliche Wellenform (rote Kurve, siehe auch Abbildung 15.10) von Messungen an 59 Augen-Präparationen. Sie besteht aus einem raschen Anstieg der CAP Frequenz und einem langsameren Abfall. Nach [119]

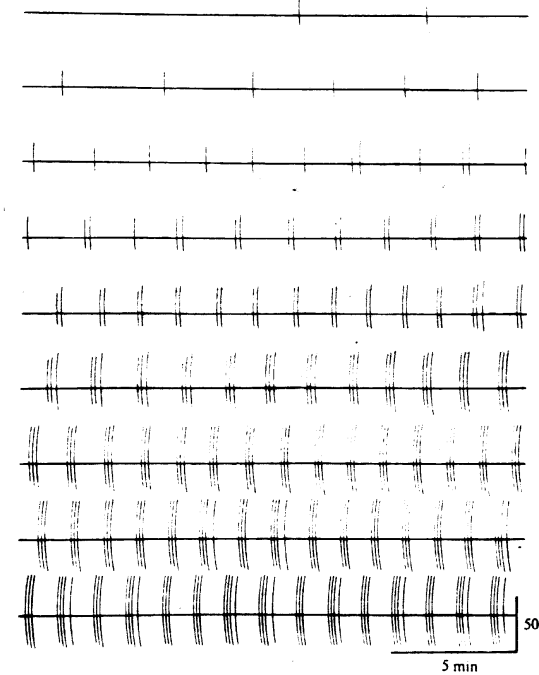


Abbildung 15.8: CAP-Rhythmus isolierter Augen von *Aplysia* in einem Kulturmedium bei 15°C im Dauerdunkel registriert. Amplitude und Frequenz der CAP ändern sich circadian. Das gleiche gilt für die Frequenz der CAP-Ausbrüche und der Zahl der CAPs pro Ausbruch. Nach [84]

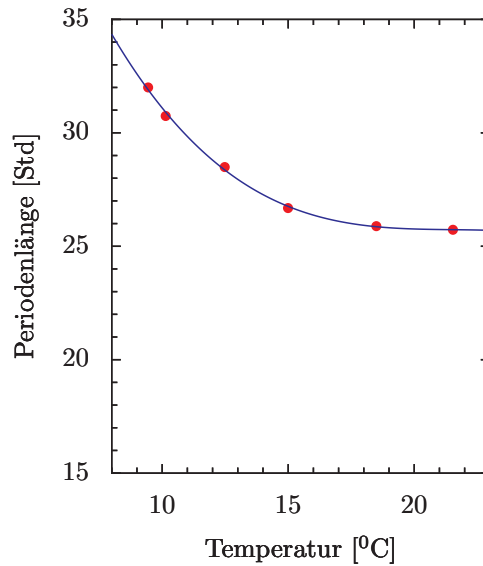


Abbildung 15.12: Periodenlänge des CAP Rhythmus eines optischen Nervs von *Aplysia* schwankt nur wenig bei unterschiedlichen Temperaturen. Nach [84]

scheinlich durch die Zahl der feuernden sekundären Zellen bedingt), und kleine neuronale Pulse, die um 180° zur CAP Rhythmik Phasen-verschoben sind und möglicherweise für die Kopplung zwischen den Augen wichtig sind (sie werden durch Licht gehemmt ([491], [625])). Die kleinen neuronalen Pulse werden von retinalen Zellen in der Retinaschicht erzeugt und durch die BRN's beeinflusst.

Die CAP-Rhythmen kommen durch eine intrazelluläre Uhr zustande: Werden die CAPs unterdrückt oder gefördert, beeinflusst das die die Periodenlänge und die Phase nicht. Der Mechanismus, durch den das CAP-Feuern erzeugt wird, ist also von der Uhr zu unterscheiden, die das CAP-Feuern circadian moduliert. Die lokomotorische Aktivität der Tiere verläuft parallel zum CAP Rhythmus.

15.4.1 Mechanismus des CAP Oszillators

Zum Mechanismus des CAP Oszillators sind vor allem an *Bulla* Versuche gemacht worden. Die etwa 130 'Uhrenneurone' (BRN) im Neuropil in der Nähe des optischen Nerven sind für die circadiane Rhythmik verantwortlich. Sie sind elektrisch miteinander gekoppelt.

Intrazelluläre Messungen zeigten, dass das Membranpotential und die Leitfähigkeit tagesperiodisch schwanken (Abbildung 15.13, [1004]). In der subjektiven Tagzeit ist das Membranpotential niedrig, in der subjektiven Nachtzeit hoch. Im hyperpolarisierten Zustand (subjektive Nachtzeit) sind einwärts gleichrichtende K^+ -Kanäle, Leckkanäle und Cl^- -Kanäle geöffnet (Abbildung 15.14). Diese Transmembranflüsse und Ca^{2+} -Einströme sind zwar für die circadian gesteuerten Vorgänge wichtig ([979]). Der circadiane Rhythmus selbst hat wohl nichts damit zu tun ([765]). Vielmehr spielen dabei Transkription und Translation eine kritische Rolle ([116], [1558]). Einzelheiten sind bisher nicht bekannt.

Ein wichtiges Element der Zellzyklus-Regulation, Tyrosin-Phosphorylierung und Dephosphorylierung, ist auch für den circadianen Rhythmus im Auge von *Bulla* bedeutend ([1239], [1305]). Durch Proteinkinase-Aktivität werden dabei K-Kanäle beeinflusst. Dadurch ändert sich die K-Leitfähigkeit und das Membranpotential ([832]).

Auch isolierte BRN von *Bulla* zeigen über mindestens zwei Tage hinweg circadiane Rhythmen: die spontanen Leitfähigkeitsänderungen sind hoch in der späten subjektiven Nacht und niedrig am subjektiven Morgen ([1004]).

Bei *Aplysia* wurden auf Licht reagieren-

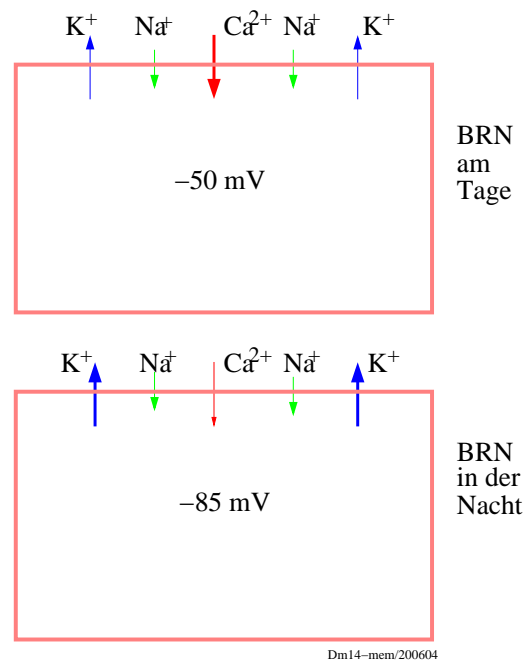


Abbildung 15.14: Membran-Modell der Augen-Uhr. Während des subjektiven Tages (obere Zelle) sind die Schrittmacher-Zellen (BRN) in den Augen von *Bulla* depolarisiert (-50 mV). Aktionspotentiale werden spontan generiert, die wahrscheinlich zu einem dauernden Ca^{2+} -Einstrom führen. Während der subjektiven Nacht (untere Zelle) sind die BRN mehr hyperpolarisiert (-65 mV). Die Zellen feuern nicht. Nach [117]

15.4 Circadian Rhythmik der CAP, Elektrophysiologie

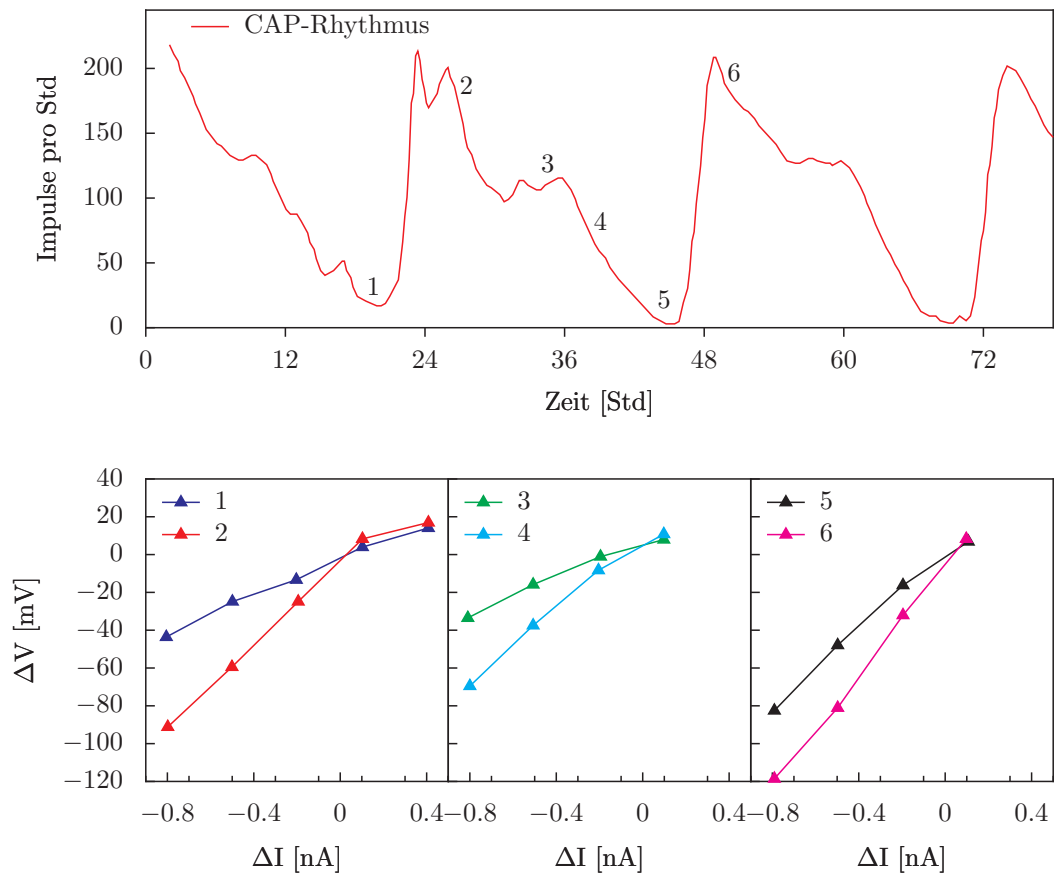


Abbildung 15.13: CAP Rhythmus (oben, rote Kurve, Impulse pro Stunde als Funktion der Zeit) und Membran-Leitfähigkeit (untere Kurven) der BRN des Bulla Auges. Semi-intakte Augenpräparation. Membranpotential-Änderungen mit Strom-clamp Methode zu Zeiten registriert, die durch Zahlen im oberen Diagramm angegeben sind: Diagramm 1 (blau) und 5 (schwarz) vor Lichtbeginn, 2 (rot) und 6 (violett) nach Lichtbeginn, 3 (cyan) vor Lichtbeginn, 4 (cyan) nach Lichtbeginn). Nach [1004]

de monopolare Neuronen in Kultur gehalten und Membran- und Aktionspotentiale gemessen. Es dürfte sich bei ihnen um Ausgangs-Neuronen der circadianen Augenuhr handeln ([682]).

15.5 Synchronisation und Phasenverschiebungen des CAP-Rhythmus

Der CAP-Rhythmus kann auf mindestens zwei Wegen synchronisiert werden: Ein photischer Weg synchronisiert den Oszillator auf den Licht-Dunkel-Wechsel, und ein efferenter Eingang ermöglicht dem Gehirn, den CAP-Rhythmus zu beeinflussen.

Licht verschiebt die Phase des CAP-Rhythmus unterschiedlich stark und in verschiedene Richtungen (zu früheren oder späteren Zeiten) je nach dem Zeitpunkt des circadianen Systems. Eine Phasenresponsekurve beschreibt diese Effekte (Abbildung 15.16). Auch ein Übergang von Dauerlicht zu Dauerdunkel bestimmt die Phasenlage des CAP-Rhythmus.

Photorezeptoren des Gehirns spielen dabei keine Rolle. Das wurde in einem Versuch gezeigt, bei dem ein Auge-Gehirn-Präparat in einer besonderen Kammer registriert wurde. Die Augen und das Gehirn konnten dabei getrennt beleuchtet werden. Efferente Fasern im optischen Nerv gaben dem Auge keine Information über die Belichtung im Gehirn. Wohl aber aktivierten oder modulierten sie die circadiane Funktion im Auge ([894], [1179]). Die efferenten Wege geben also neurale Informationen vom Zentralnervensystem an die Augenoszillatoren weiter ([822]). Es ist noch nicht bekannt, ob die okularen Schrittmacher mit den extra-okularen zusammenwirken, um die circadianen Ausgänge des Tieres zu steuern.

Licht-Dunkel-Zyklen synchronisieren die retinale Uhr und ihre CAP Rhythmen in vivo und in vitro. Licht erhöht den

cGMP-Spiegel. Dadurch werden Membranen depolarisiert und Calciumflüsse in den Schrittmacher-Neuronen induziert. Die Proteinsynthese wird ebenfalls beeinflusst (erhöht, siehe [822]). Als Photopigment dient ein Opsin-artiges Protein ([130], [120], [492], [682], [490]).

15.5.1 Efferente Einflüsse des Gehirns

Der CAP-Rhythmus der Augen wird nicht nur durch Licht synchronisiert, sondern auch vom Gehirn beeinflusst. Efferente Fasern vom ZNS zu den Augen verschieben die Phase des CAP-Rhythmus. Serotonin (5-HT) dient als Transmitter ([254]). Dabei werden über den cAMP-Spiegel (Erhöhung) Membranen hyperpolarisiert, indem die K^+ -Leitfähigkeit erhöht wird ([253]). Auch hier spielt die Proteinsynthese eine Rolle.

Die beiden Eingänge Licht und Serotonin laufen in einem gemeinsamen Weg zusammen: Membranpotentiale der Schrittmacherzellen werden über Calcium (als sekundärem Botenstoff) geändert. Während der subjektiven Nacht sind die Zellen hyperpolarisiert und inaktiv. Während der subjektiven Nacht werden sie depolarisiert. Dadurch werden Phasenverschiebungen induziert und die Phase des CAP Rhythmus eingestellt.

Die Phasenverschiebungen durch efferente Transmitter vom Zentralnervensystem (Serotonin bei *Aplysia*, FMRFamide bei *Bulla*) unterscheiden sich von denen des Lichtes. Keine Phasenverschiebungen (so genannte Totzone) gibt es während der subjektiven Nacht, während Licht in dieser Zeit die Phase maximal verfrüht oder verspätet. Licht hat seine Totzone während des subjektiven Tages. Efferente Transmitter dagegen verfrühen oder ver-

zögern den Rhythmus jetzt maximal. Offenbar bewirken Licht und efferente Transmitter unterschiedliche biochemische Änderungen in den Neuronen. Licht und Serotonin wirken dabei antagonistisch. Die Interaktion der Signale Licht und Serotonin ist jedoch nicht einfach subtraktiv zu allen Phasen, sondern komplexer ([244]).

Serotonin moduliert das Verhalten und physiologische Prozesse von *Aplysia*. Es wirkt über verschiedene Serotonin-Rezeptoren ([17]), die über sekundäre Messenger Phospholipase C aktivieren. Serotonin verschiebt phasenabhängig den CAP Rhythmus. Es muss also auf eine Komponente des Oszillators wirken. Es handelt sich dabei um cAMP. cAMP aktiviert eine cAMP-abhängige Proteinkinase ([1621]) und die K^+ -Leitfähigkeit wird erhöht ([253]). Es kommt zur Hyperpolarisierung der Membranen ([245]).

Phasenresponsekurven durch 6 Stunden niedrige Ca^{2+} -EGTA-Lösungen und durch hyperpolarisierende niedrige Na/niedrige K-Lösungen ähneln sich. Die Effekte addieren sich nicht, wenn beide Behandlungen kombiniert werden. Das spricht für einen gemeinsamen Mechanismus, über den der zugrunde liegende Oszillator durch die beiden Behandlungen beeinflusst wird. Wahrscheinlich ist dieser gemeinsame Mechanismus ein Transmembran-Calciumfluss. Er kommt durch periodische Depolarisationen der Membranen während des subjektiven Tags zustande ([760]).

Da extrazelluläres Ca^{2+} zum Synchronisieren des CAP Rhythmus wichtig ist, wurde untersucht, ob es auch für den circadianen Rhythmus selbst wichtig ist. Das ist jedoch nicht der Fall ([765]).

Sechs Stunden Cl^- -Entzug zu verschiedenen Phasen des Zyklus verfrüht den CAP-Rhythmus in der späten subjektiven Nacht,

hat aber am späten subjektiven Tag nur einen geringen (verfrühenden) Effekt. In beiden Fällen werden die BRN-Zellen hyperpolarisiert. Der Cl-Effekt kann nicht allein über Membranpotential-Änderungen erklärt werden ([1005]).

15.6 Mechanismus der Lichtwirkungen

Licht wirkt über eine intrazelluläre Kaskade: Es depolarisiert das Membranpotential der Schrittmacherzellen, bewirkt Ca^{+} -Einstrom und verschiebt die Phase der Rhythmik. In der frühen subjektiven Nacht wird der Rhythmus verzögert, in der späten subjektiven Nacht verfrüht (Abbildung 15.15 und 15.16). Licht wird über die R- und H-Zellen der Photorezeptoren aufgenommen (cGMP) und das Signal an die D-Zellen des *Aplysia*-Auges (BRN bei *Bulla*) weitergeleitet (siehe Abbildung 15.7). Die D-Zellen des Auges haben eine neurosekretorische Funktion und entsprechen den Augenstielen der Crustaceen. Als Neurotransmitter wirken die Catecholamine DOPA und Dopamin (Adrenalin und Noradrenalin kommen bei Schnecken nicht vor). Von den D-Zellen (BRN) werden die CAP erzeugt. Sie werden über elektrische Verbindungen (gap junctions) und möglicherweise Hormone an die Zielorgane weitergeleitet, wo sie die lokomotorische Aktivität tagesrhythmisch steuern.

Im Dauerlicht ist übrigens die Periodenlänge der CAP Rhythmik um eine Stunde kürzer als im Dauerdunkel. Im längeren Dauerlicht dämpft der Rhythmus aus. Er bleibt dann im Zustand niedrigster CAP-Frequenz ([85]). Das ist der gleiche Zustand, der auch durch niedrige Temperatur induziert wird.

15 Augenuhren von Meeresschnecken

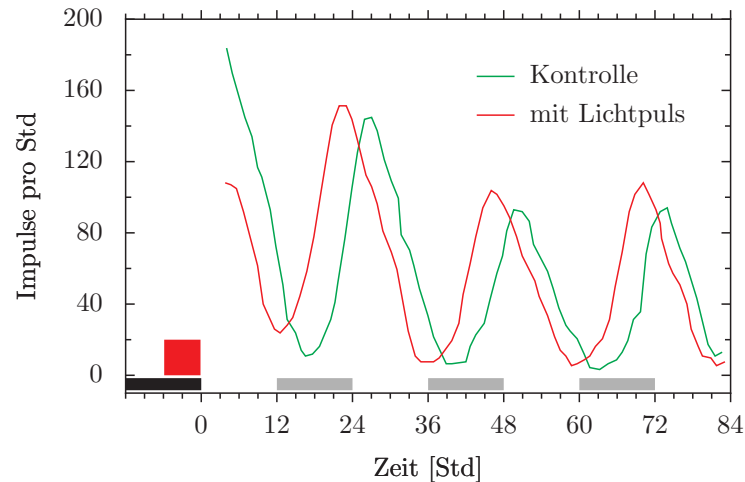


Abbildung 15.15: Ein 6 stündiger Lichtpuls (rotes Rechteck) wurde einem *Aplysia* Augenpräparat angeboten und die CAP vom optischen Nerv registriert (rote Kurve). Die andere Augenpräparation des gleichen Tieres diente als unbehandelte Kontrolle (grüne Kurve). Die Phase der roten Kurve wird durch den Lichtpuls verfrüht. Das Tier wurde aus einem 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Zyklus (LD) zum Zeitpunkt 0 in Dauerdunkel gebracht. Die Lage des LD ist im Dauerdunkel durch graue Balken markiert. Nach [408]

15.7 Weitere circadiane Zentren?

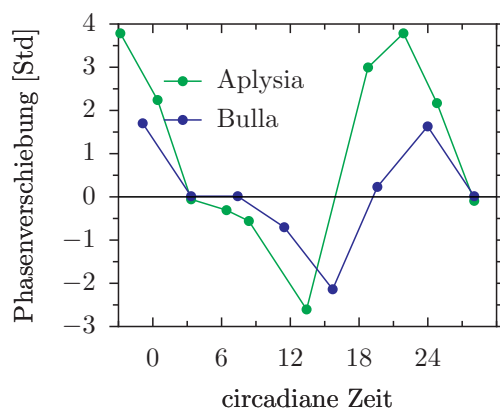


Abbildung 15.16: Lichtpuls-Phasenresponsekurven für *Bulla* (blau) und *Aplysia* (grün); Mitte des sechsständigen Lichtpulses auf der x-Achse. *Bulla* Kurve nach [121] und *Aplysia* Kurve nach [252]

Da auch Tiere, denen die Augen entfernt wurden, auf einen Licht-Dunkel-Wechsel noch in ihrem lokomotorischen Verhalten rhythmisch reagieren (und im Dauerdunkel für einige Tage Freilauf zeigen), muss mindestens ein weiterer Schrittmacher vorhanden sein. Er befindet sich im Cerebralganglion, aber seine genaue Lage ist noch nicht bekannt. Für einen lang anhaltenden Rhythmus sind jedoch die Augen nötig.

Da die lokomotorische Aktivität der Tiere mit operativ entfernten Augen weiterhin auf einen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisierbar ist, müssen weitere Photorezeptoren vorhanden sein. Diese extraokulären Photorezeptoren haben eine breite Empfindlichkeit für Wellenlängen. Sie sind noch nicht charakterisiert. Möglicher-

weise befinden sie sich in der Mantelhaut, im Abdominalganglion, Cerebralganglion oder den Oraltentakeln. Auch rotes Licht wirkt, während es beim CAP-Rhythmus unwirksam ist.

Werden bei der nachtaktiven *Bulla* die Augen entfernt, ist das Tier tagaktiv.

15.8 Bedeutung der Proteinsynthese für die Tagesrhythmik:

Werden isolierte Augen von *Aplysia* und *Bulla* für einige Stunden mit Translationshemmern behandelt, wird die circadiane Uhr beeinflusst ([685], [1594], [766]). Wird die Transkription gehemmt, ist der Zeitraum der Wirkung größer als bei Translationshemmern (über den ganzen subjektiven Tag hinweg, [1193], [767]). Die Ergebnisse zeigen, dass Transkription und Translation am Mechanismus des circadianen Rückkopplungskreises beteiligt sind ([824]).

Versuche mit Translationshemmern zeigen ([824]): Puromycin², Anisomycin³ und Cycloheximid⁴ bewirken alle als Puls gegeben eine Phasenverschiebung, deren Größe und Richtung vom Zeitpunkt der Darbietung abhängt ([766]). Permanent angeboten ändern diese Inhibitoren die Periodenlänge des Rhythmus. Allgemeine Stoffwechsellinhibitoren haben den gleichen Effekt wie die mehr spezifisch wirkenden Proteinsynthesehemmer. Offenbar handelt es sich um synthetische Prozesse mit hohem Energiebedarf. Es sind

aber keine Nebeneffekte, da Anisomycinabkömmlinge ohne Proteinsynthese-Hemmefekt keine Phasenverschiebung bewirken.

Aber auch die Transkription ist am CAP-Rhythmus beteiligt. Kritische mRNA's werden über Nacht gespeichert und am Morgen in Proteine translatiert. Der Transkriptionshemmer DRB verschiebt als Puls gegeben den Rhythmus und verlängert die Periode, wenn er permanent angeboten wird. Es wurde nach 'putative oscillator proteins' (POP's) gesucht und acht gefunden. Drei wurden charakterisiert, die sowohl bei Belichtung als auch bei Serotoningabe gebildet werden. Sie müssen in irgendeiner Weise den circadianen Augenoszillator von *Aplysia* beeinflussen ([822], [823]). POP01 ist ein Lipocortin (Ca²⁺ Phospholipid-Bindeprotein), das die PLA-2 hemmt. In einer anderen Untersuchung wurde ein Licht- und Serotonin-reguliertes Annexin im Zentralnervensystem und Auge identifiziert. Es scheint an intrazellulären Signalmechanismen beteiligt zu sein, die letztlich auch den circadianen Rhythmus modulieren ([755]). Es wurde deshalb vermutet, dass der Arachidonsäure-Stoffwechsel beim circadianen System des *Aplysia*-Auges eine Rolle spielt. Tatsächlich kann ein LOX-Hemmstoff (Nordihydroguaiaretinsäure) den Rhythmus phasenverschieben ([1194]). Ein weiteres Augen-spezifisches Protein wurde bei *Aplysia* gefunden und ein Antiserum dagegen hergestellt. Es konnte benutzt werden, um die Projektion von Photorezeptor- und Schrittmacher-Neuronen zu identifizieren ([1426]). Allmählich scheint sich das Chronoskelett des CAP-Oszillators herauszuschälen.

²bewirkt unvollständiges Verknüpfen der Polypeptidketten

³hemmt die Transferreaktion nach der Aminoacyl-tRNA-Bildung

⁴hemmt die 80s Ribosomen

15.9 Beeinflussungen der circadianen Rhythmen

Behandlungen, die entweder die Phase oder die Periodenlänge des Oszillators beeinflussen, können helfen, den zugrunde liegenden Mechanismus zu verstehen.

Niedrige Temperatur für längere Zeit gegeben verschiebt die Phase des CAP-Rhythmus. Unter bestimmten Bedingungen kann dabei der Rhythmus in zwei Unter-Populationen aufspalten, deren Phasen um 120° gegeneinander verschoben sind. Nach einigen Zyklen haben sich die beiden Populationen von Oszillatoren wieder synchronisiert. Offenbar sind sie stark miteinander gekoppelt ([86]).

Niedriger pH zu einer kritischen Phase gegeben (nahe dem subjektiven Morgen) stoppt den CAP Rhythmus von *Bulla* ([764]).

Pentobarbital (ein Anästhetikum) verschiebt die Phase des CAP Rhythmus und unterbindet Licht- und K^+ -induzierte Phasenverschiebungen. Wahrscheinlich geschieht das über verringerte einwärts gerichtete Ca^{2+} -Ströme ([762]).

Die Periode des CAP Rhythmus wird verkürzt, wenn die Cl^- -Leitfähigkeit gehemmt wird. Offenbar sind Chloridkanäle für den circadianen Rhythmus von Bedeutung. Verkürzungen der Periode circadianer Rhythmen wurden bisher selten gefunden ([763]).

$LiCl$ (Abbildung 15.17) und noch stärker $RbCl$ verlängern die Periode des *Bulla* CAP-Rhythmus ([761]). Auch Dauerlicht verlängert die Periode. Beides zusammen verlängert stärker als die Einzelbehandlungen ([761]). D_2O verlängert die Periode Konzentrations-abhängig ([84]).

Der circadiane CAP-Rhythmus wird mit

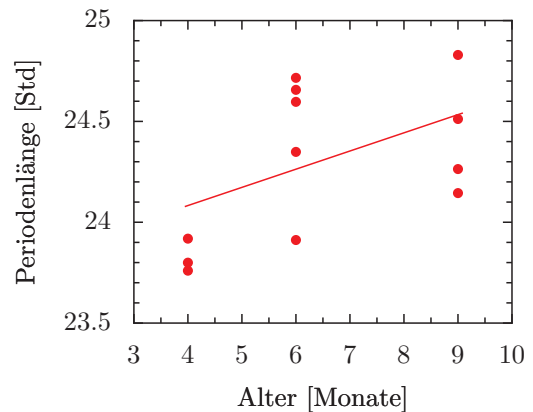


Abbildung 15.18: Periodenlänge des CAP Rhythmus nimmt mit dem Alter der Tiere zu. Nach [1391]

dem Alter der Tiere verlangsamt. Sowohl Periodenlänge als auch Phasenwinkel erhöhen sich (Abbildung 15.18, [1391]). Das Verhältnis von Transkription zu Translation steigt mit dem Alter. Die Periodenverlängerung scheint darauf zu beruhen und ist somit eine Folge molekularbiologischer Vorgänge des Oszillators. Ältere Tiere mit trüben Linsen zeigen einen gedämpften Rhythmus oder Arrhythmie. Ihre Retina ist stark degeneriert.

15.10 Ausgänge des circadianen Systems

Die rhythmische Aktivität der Schrittmacher-Neuronen der Augen von *Aplysia* und *Bulla* wird über Neuronen zum Gehirn gemeldet. Die Signale wurden in verschiedenen Konnektiven der Gehirnganglien im gesamten Gehirn nachgewiesen ([1109]).

Dazu wurde ein Antiserum für ein Augenspezifisches Protein benutzt. Es färbte die Zielgebiete der optischen Nervenfasern im zerebralen optischen Ganglion, die zerebralen optischen Trakte (synaptische Austauschgebiete

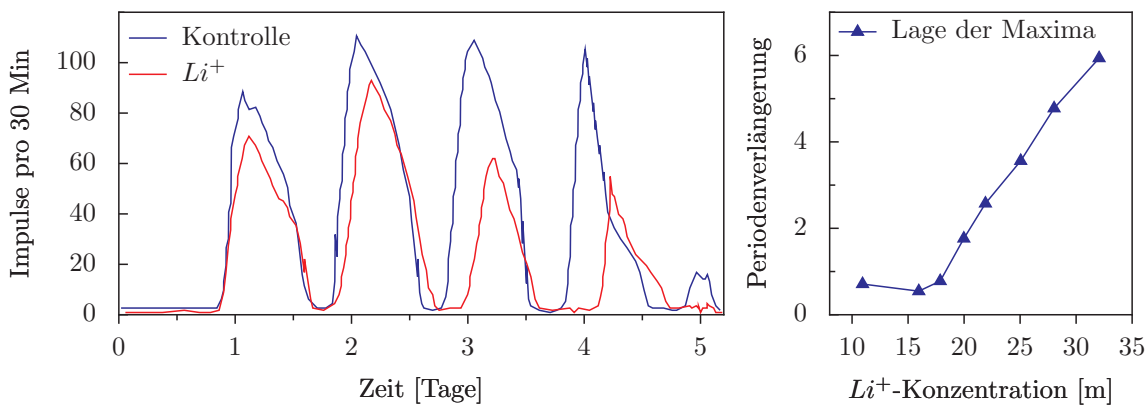


Abbildung 15.17: Applikation von Lithiumionen zum Medium, in welchem die Augen von *Bulla* gehalten werden, verlängert die Periode des CAP Rhythmus (oben: blaue Kurve für Kontrolle, rote Kurve mit Li^+) in einer Dosis-abhängigen Weise (unten). Nach [761]

te?) und die Projektionen der optischen Trakte vom Zerebralganglion zu den verschiedenen Kopfnerven und Zwischen-Ganglion Konnektiven. Die Intensität der Immunoblot-Färbung zeigt keinen circadian Rhythmus. Das nachgewiesene Protein könnte daran beteiligt sein, die retinalen afferenten Pfade einschließlich der Axone der Schrittmacher-Neurone zu erhalten oder zu regulieren ([1426]).

Das Ruhepotential ist nachts höher als am Tage, wodurch sich die Erregbarkeit der Membranen der Schrittmacher-Neuronen ändert ([1195]). Die circadiane Uhr scheint abends K^+ -Kanäle zu öffnen, wodurch die Zellen hyperpolarisieren. Abends schließen sie die K^+ -Kanäle, wodurch die Zellen depolarisieren. Damit erhöht sich das Feuern der Neuronen ([1004]). Was dann passiert, ist noch nicht gut untersucht. Die BRN-Zellen von *Bulla* wirken antiphasisch auf 'spiking retinal cells' ([489]).

Isolierte Retinas von *Bulla* geben Melatonin circadian an das Kulturmedium ab ([1]). Bei *Aplysia* wurde ein Melatonin-Rhythmus in den Augen und (phasenverschoben) im Cerebrallobus gefunden ([1]).

Welche Rolle die circadiane Augen-

Uhr spielt, ist unbekannt. Die Sehfunktion scheint dadurch nachts erhöht zu werden ([491]), wie das auch von anderen Tieren her bekannt ist und auch für den Menschen gilt.

15.11 Interaktionen

Obwohl die circadianen Oszillatoren in den Schrittmacherzellen der Retina liegen und Eingänge und Ausgänge besitzen, sind sie nur ein Teil eines größeren circadianen Systems. Efferente Eingänge gibt es nicht nur von den Gehirnganglien, sondern auch vom contralateralen Auge.

Wird in einem Präparat mit beiden Augen von *Bulla* der CAP Rhythmus des einen durch Li^+ verlängert und der des anderen durch Cl^- -Verarmung beschleunigt, stellt sich keine stabile Phasenbeziehung ein. Das spricht für eine schwache Kopplung zwischen den beiden Augen. Ist das Augenpräparat auch mit dem Gehirn verbunden, verlängert sich die Freilaufperiode. Demnach müssen efferente Signale vom Gehirn die Periode beein-

flussen. Möglicherweise beeinflussen diese auch die Phasenverschiebung ([1123]). Die Kopplung zwischen den paarigen Augenuhren geschieht über die Cerebralkommisur ([1237]). Als Neurotransmitter dient das Peptid FMRF ([1238]).

Eine Synchronisation der lokomotorischen Aktivitätsrhythmik ist in einem Licht-Dunkel-Wechsel (200 Lux) auch bei augenlosen Tieren möglich. Die Morgendämmerung wird aber nicht mehr antizipiert. Unter konstanten Bedingungen und bei augenlosen Tieren verschwindet die Rhythmik langsam, aber nicht immer völlig ([895]). Das heißt also, dass neben dem Schrittmacher für den CAP-Rhythmus des Augennervs, der die lokomotorische Aktivität treibt, noch ein anderer Schrittmacher der lokomotorischen Aktivität vorhanden ist.

Die Neuronen der BRN projizieren in die Cerebral- und Pleuralganglien und in die Abdominalkonnektive. Viele Fasern kreuzen zu den contralateralen Ganglien hinüber. Faserendigungen wurden im Cerebralneuropil gefunden ([839]).

15.12 Modelle des circadianen Systems

Ein sehr einfaches System eines Rückkopplungs-Mechanismus kann schwingen, wenn die Parameter und die Verknüpfung richtig gewählt werden (Abbildung 15.19). Zunächst wurde mit formalen Modellen versucht, die Augenuhr von *Aplysia* und *Bulla* zu beschreiben. Die Eingänge zur Uhr, der eigentliche Uhr-Mechanismus und die Ausgänge der Uhr wurden mit Vorgängen in den BRN in Beziehung gesetzt (Abbildung. 15.20). Nachdem die zugrunde liegenden Mechanismen besser

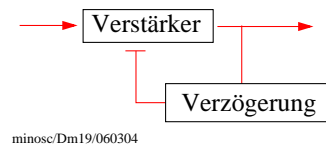


Abbildung 15.19: *Minimalsystem eines Oszillators: ein (nicht schwingender Vorgang (linker Pfeil) wird verstärkt und wirkt nach Zeitverzögerung auf den Vorgang zurück. Nach [457]*

bekannt waren, wurden biochemische und elektrophysiologische Modelle aufgestellt (Abbildung 15.21, [119]). Ein Rückkopplungs-Relaxations-Oszillator-Modell wurde für den CAP Rhythmus im *Aplysia*-Auge vorgeschlagen (Abbildung 15.23, [86]). Es benutzt das von [888] erweiterte Johnson/Karlsson'sche Rückkopplungsmodell (Abbildung 15.22, [716]). Eine Energie-bedürftige Phase wird von einem passiven Diffusionsprozess abgelöst. Die Synthese einer Substanz C kontrolliert die CAP Frequenz. Die Konzentration von C schwankt um einen Referenzwert R. Das Modell erklärt eine Reihe von Versuchsergebnissen mit Licht- und Kältepulsen, mit Dauerlicht und schwerem Wasser. Auch das Aufspalten in zwei rhythmische Komponenten kann erklärt werden.

15.13 Evolution retinaler Uhren

Circadiane Uhren haben sich möglicherweise zusammen mit Lichtperzipierenden Molekülen entwickelt, lange bevor sich Photorezeptorzellen und Augen spezialisierten. Strukturelle Homologien zwischen Molekülen, die Bestandteile des Uhr-Mechanismus sind, und phylogenetisch alten Photopig-

15 Augenuhren von Meeresschnecken

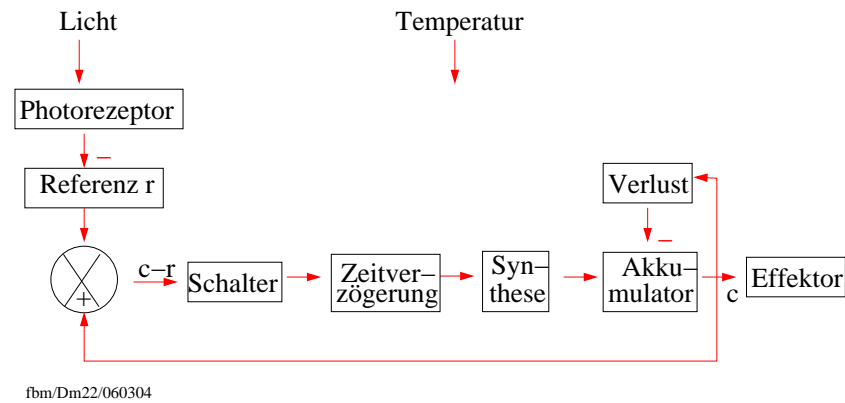


Abbildung 15.22: Black-box Darstellung des Rückkopplungsmodell des CAP Rhythmus: Der Oszillator besteht aus einem Referenzwert r , der dauernd mit dem Ausgangs-Element c verglichen wird. Wenn die Konzentration von c niedriger wird als r , wird ein Schalter geschlossen und nach einer gewissen Zeitverzögerung ein Synthetisator aktiviert. Sein Produkt c reichert sich in einem Akkumulator an. Von diesem beeinflusst das Produkt c einen Effektor. Gleichzeitig wird er zurück gekoppelt zu der Vergleichseinheit und zu einer Verlust-Funktion, die den Akkumulator negativ beeinflusst. Licht wird über einen Photorezeptor perzipiert und erzeugt ein Signal, das den Referenzwert r reduziert (-). Im Dunkeln kehrt r auf seinen ursprünglichen Wert zurück. Nach [86]

menten lassen vermuten, dass moderne Uhren-Proteine im Laufe der Evolution aus primitiven Licht-empfindlichen Proteinen entstanden ([269]). Die Funktion von Opsinen lässt sich zum Beispiel leicht durch Austausch einzelner Aminosäuren so ändern, dass sie sich an die Lichtsituation der Umwelt anpasst. Ein circadianes Rückkopplungssystem könnte sich aus primitiven Photopigmenten entwickelt haben, die dann auf ihre eigene Transkription einwirkten. Das photoaktive gelbe Protein der Prokaryonten könnte ein Beispiel dafür sein. Solche Entwicklungen mögen mehrfach stattgefunden haben mit verschiedenen Photopigmenten als Ausgang und die Ursache sein für die verschiedenen Uhren-Mechanismen, die man unter den Stämmen der Organismen findet.

Augen sind mindestens 40 mal unab-

hängig voneinander im Laufe der Phylogenie entstanden ([856]). Man müsste untersuchen, ob primitive Augen oder Augenflecken circadiane Oszillatoren besitzen. Unter den Vertebraten besitzen bereits die Neunaugen (*Petromycon marinus*) Augenuhren ([994]). Neunaugen spalteten sich bereits vor 450 Millionen Jahren von anderen Vertebraten ab.

Eine Ausnahme bilden die *Chelicerata* (Skorpione, Pfeilschwanzkrebse und Spinnen) und *Crustaceae*. Hier besitzen die Augen keine circadiane Uhren. Ihre Funktion und Struktur wird stattdessen durch efferente Signale von den optischen Lappen gesteuert ([54], [433], [435]).

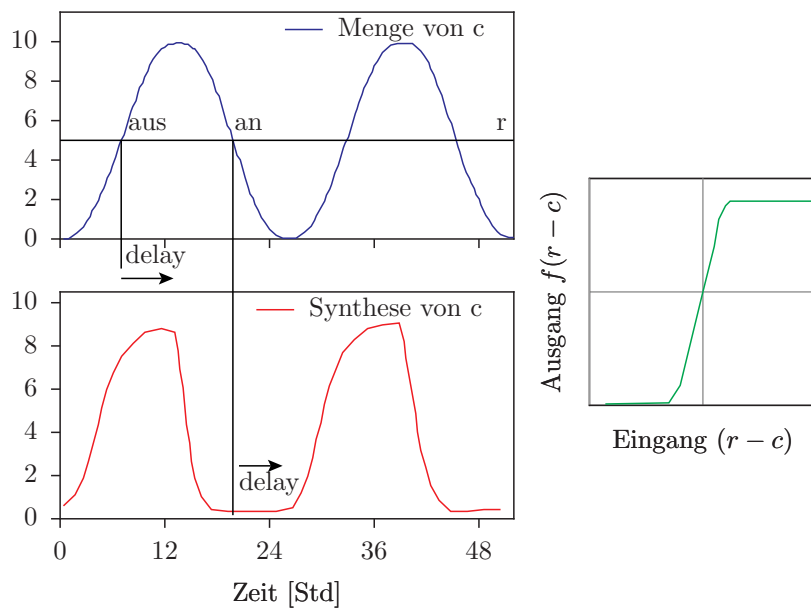


Abbildung 15.23: Verhalten des Rückkopplungsmodells für CAP Rhythmen (siehe Abbildung 15.22). Die Konzentration des Ausgangselementes c (blaue Kurve) ist zusammen mit dem r -Wert gezeigt, bei dem der Schalter nach einer Zeitverzögerung an- oder ausgeschaltet wird (rote Kurve). Das Diagramm rechts (grün) zeigt die Schalter-Funktion $f(c-r)$ als Funktion von $(r-c)$. Nach [86]

15 Augenuhren von Meeresschnecken

16 Circadiane Rhythmen beim Schimmelpilz *Neurospora*

In diesem Abschnitt werden wir uns mit circadianen Rhythmen bei Pilzen beschäftigen. Als Beispiel dient der Brotschimmel *Neurospora crassa*. Er wächst auf einem Substrat und bildet Lufthyphen, die tagesperiodisch Konidiosporen bilden. Die Vorteile, mit *Neurospora* zu arbeiten, werden dargestellt. Dazu gehören die vielen bekannten Mutanten, von denen einige das Uhrwerk, die Eingänge oder die Ausgänge betreffen. Der Rhythmus kann durch Licht, Temperatur und Substanzen beeinflusst werden. Die molekularen Grundlagen der Uhr und ihre Synchronisation durch Zeitgeber sind zum Teil bekannt. Das circadiane System von *Neurospora* scheint komplizierter zu sein als bisher angenommen.

16.1 Vorteile von *Neurospora* für circadiane Studien

Fadenförmige Pilze sind am engsten mit den Tieren verwandt, wie neuere Untersuchungen belegen ([1523]). Daher sind Untersuchungen an Tagesrhythmen von Pilzen von großer Bedeutung und können möglicherweise helfen, auch die Mechanismen der circadianen Rhythmen bei Tieren zu verstehen. Pilze sind außerdem genetisch und biochemisch zum Teil gut untersucht. Das gilt besonders für *Neurospora crassa*, einem Ascomyceten. Er kommt eigentlich in den tropischen und semi-tropischen Gebieten vor, ist aber inzwischen Weltweit verbreitet. Sein Entwicklungszyklus und Generationswech-

sel ist in Abbildung 16.1 beschrieben. Es gibt einen sexuellen und einen asexuellen Fortpflanzungszyklus. Ascosporen werden in Asci gebildet, die sich in Perithezien befinden. Ferner werden von *Neurospora* auch asexuelle Konidien gebildet. Dazu differenziert sich das Mycel in Lufthyphen, die dann die Konidienformen (zur Musterbildung bei *Neurospora crassa* siehe [314]; siehe auch Genetics Stock Center's World Wide Web, <http://www.fgsc.net/>). Das Umschalten zwischen undifferenziertem Mycel und Lufthyphen wird tagesperiodisch gesteuert. Die Periodenlänge des Rhythmus beträgt beim Wildtyp 21.6 Stunden ([337]).

Neurospora crassa eignet sich für Untersuchungen circadianer Rhythmen, weil er ein einfacher, primitiver eukaryontischer Organismus ist, der sich leicht züchten lässt. In Flüssigkultur bildet er große Mengen Mycel, das für biochemische Untersuchungen verwendet wird und wurde. Der Pilz ist haploid, leicht kreuzbar, genetisch intensiv untersucht und es gibt viele Mutanten. Die Generationszeit ist kurz. Auch molekularbiologisch ist dieser Pilz zugänglich und intensiv bearbeitet. Zahlreiche biochemische Arbeiten wurden an ihm durchgeführt. Die Konidienbildung dient als Zeiger der circadianen Uhr und ist sehr einfach zu messen. *Neurospora* als Untersuchungsobjekt ist in [1149] beschrieben.

Einen älteren Übersichtsartikel über die

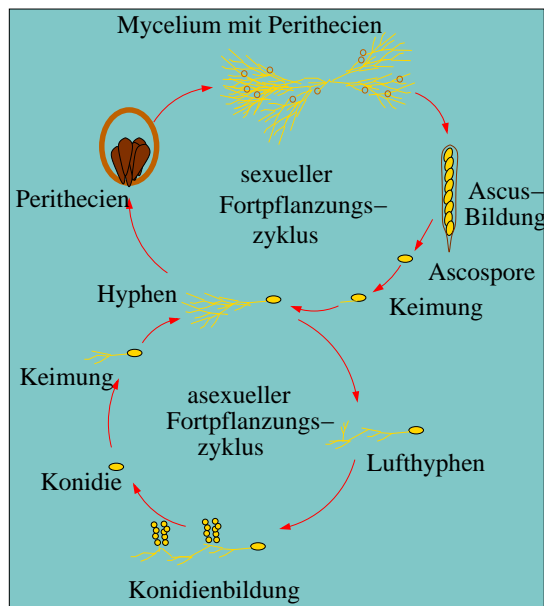


Abbildung 16.1: Entwicklungszyklus und Generationswechsel von *Neurospora*. Oben: Sexueller Fortpflanzungs-Zyklus. Ascosporen werden in Ascis gebildet, die sich in Perithezien befinden. Nach der Keimung bildet eine Ascospore ein Mycelium (coenocytisch, das heißt, viele Kerne im gemeinsamen Cytoplasma). Über Protoperithezien bilden sich Perithezien. In einem Perithecium werden Ascis gebildet, die Ascosporen verbreiten und aus denen wieder Mycelien werden. Damit ist der sexuelle Fortpflanzungszyklus abgeschlossen. Unten: Asexueller Fortpflanzungs-Zyklus. Das Mycel bildet auch asexuell Konidien ('Makrokonidien'): Es bilden sich Luft-Hyphen, die später Konidien produzieren. Sie keimen und bilden neues Mycel (die Musterbildung von *Neurospora crassa* wurde von [314] beschrieben). Das Umschalten zwischen undifferenziertem Mycel und Luft-Hyphen wird von einer circadianen Uhr bewerkstelligt. Nach [1403]

Untersuchungen der circadianen Rhythmen gibt es von [1581] und weitere von [420], [421], [423], [849], [78], [1223], [1056], [844].

Die circadian kontrollierten Prozesse sind für die verschiedenen Organismen ganz verschieden und speziell. Dem Mechanismus der circadianen Uhr könnte aber ein gemeinsames Prinzip zugrunde liegen. Wenn man also die Uhr von *Neurospora crassa* versteht, würde das auch für andere circadiane Kontrollen entscheidende Hinweise geben. Die circadiane Uhr dieses Pilzes ist molekularbiologisch von allen circadianen Systemen am besten untersucht. Vielleicht wird er einmal der erste eukaryontische Organismus sein, an dem die Eingänge zur Uhr, der Mechanismus der Uhr und die Ausgänge von der Uhr zu den kontrollierten Prozessen auf molekularem Niveau vollständig verstanden werden.

16.2 Circadiane Rhythmen der Konidienbildung und anderer Vorgänge

Die Konidienbildung wird bei *Neurospora crassa* circadian kontrolliert. Im täglichen Wechsel von Licht und Dunkelheit werden diese asexuellen Sporen in der späten Nacht und am frühen Morgen gebildet. Während der Konidienbildung wird ein dichteres Mycel gebildet. Es ist stärker verzweigt und Lufthyphen wachsen aus dem Medium heraus. An ihnen bilden sich später die Konidien (Abbildung 16.2). Makroskopisch sind sie als gelbliche Banden leicht zu erkennen. Da das Wachstum trotz Konidienbildung konstant ist¹,

¹siehe jedoch [850]: Mit Zeitraffer-Videoaufnahmen wurde gefunden, dass die

16.2 Circadiane Rhythmen der Konidienbildung und anderer Vorgänge

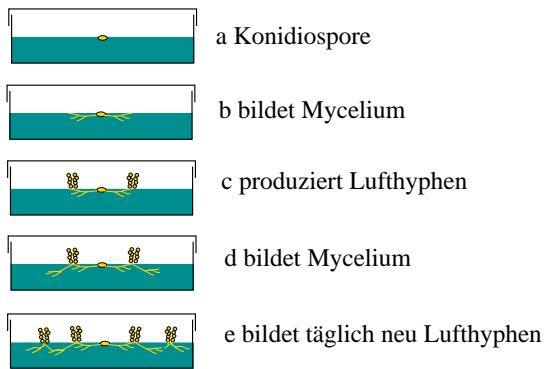


Abbildung 16.2: Konidiosporen von *Neurospora crassa* keimen und wachsen als Hyphen auf einem Substrat zu einem Mycel aus. Nach einiger Zeit werden Lufthyphen produziert, die aus dem Substrat als Konidiophoren heraus wachsen und Konidiosporen bilden. Danach wachsen sie wieder mit normalem Mycel auf dem Substrat, bis die nächsten Konidienbänder gebildet werden. Der Vorgang wiederholt sich täglich. Nach [1222]

kann man diesen Rhythmus mit einem Zentimeter-Maßstab in Wachstumsröhrchen messen und die Abstände zwischen der Mitte aufeinander folgender Konidienbänder bestimmen (siehe Wachstumsröhrchen in Abbildung 16.3 und einen Videofilm wachsender *Neurospora crassa* mit Protoplasmaströmung von der Fungal Genetics Stock Center's World Wide Web, <http://www.fgsc.net/>.

Allerdings ist dafür eine besondere Mutante, *bd*, nötig, die auch in geschlossenen Gefäßen Konidien ausbildet. Sonst würde nämlich durch das sich ansammelnde CO₂ die

Band/Interband-Festlegung an der Wachstumsfront nicht fest an die folgende Synchronisation der Konidiosporen-Differenzierung gebunden ist. Das könnte auf zwei circadiane Oszillatoren hindeuten, die diese beiden Ereignisse kontrollieren und beinhaltet auch dass das Wachstum nicht immer konstant ist.

Konidienbildung unterdrückt werden. Der Stamm *bd* wächst außerdem etwa 30% langsamer als der Wildtyp². Meistens wird noch eine weitere Mutation eingekreuzt, *csp*. Bei ihr werden keine Querwände zwischen Konidien und Lufthyphen ausgebildet, sodass die Konidien an den Lufthyphen bleiben. Damit wird verhindert, dass sich die Pilze über Konidien leicht verbreiten und andere Stellen des Wachstumsröhrchens infizieren (oder die Kulturen von Mikrobiologen im gleichen Institut).

Sind die Phasen zweier benachbarter Mycel-Teile voneinander verschieden, bleibt dieser Unterschied auch bei Kontakt erhalten. Offenbar ist der circadiane Oszillator lokal autonom. Das zeigt sich auch beim Übertragen von Mycel-Stücken in Wachstumsröhrchen ([1150]). Auch in altem Mycel gibt es einen circadianen Rhythmus ([320]).

Bei konstanter Temperatur und in physiologischer Dunkelheit (schwaches Rotlicht) beträgt die Freilaufperiode 21 bis 22 h. Der Rhythmus ist zwischen 18⁰ und 30⁰C Temperatur-kompensiert. Er lässt sich durch Lichtpulse in seiner Phase verschieben.

Die Konidienbildung von *Neurospora* lässt sich für Experimente in Kursen und in Schulen verwenden ([387] und [313]). Siehe auch <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/> unter 'Experimente in Schulen'.

Die Konidienbildung ist mit dem circadianen Oszillator eng gekoppelt, aber dieser läuft auch ohne Konidienrhythmus. Zeiger können dann beispielsweise biochemische Rhythmen wie Nukleinsäuremenge und -synthese, Proteingehalt, Enzymaktivitäten ([639]), das Verhältnis von ADP zu ATP in den Mitochondrien³ sein. Außerdem schwanken einige Fett-

²Möglicherweise ist ein Biotin-enthaltender Carboxylase-Komplex betroffen

³ Energie-Charge $(ATP + 1/2ADP) / \Sigma(ATP + ADP + AMP)$, [304], [1338]

säuren der Membranen tagesperiodisch (siehe Seite 398).

Andere mit Differenzierungsvorgängen zusammenhängende Vorgänge werden circadian kontrolliert. Die Signale, die diese Stoffwechselfvorgänge und Differenzierungsvorgänge kontrollieren, sind noch nicht bekannt. Ein solches Signal könnte cAMP sein, das circadian schwankt ([584]). Die circadiane Uhr von *Neurospora* kann auch in Einzelzellen beobachtet werden (frisch gekeimte Konidiosporen) ([902]).

16.2.1 Flüssigkulturen

Für biochemische Studien circadianer Rhythmen werden große Mengen Mycelium aus verschiedenen Phasen benötigt. Es ist ungünstig, Teile des Myceliums vom Agarmedium in Schalen zu ernten. Zum Glück besitzen Flüssigkulturen von *Neurospora crassa* ebenfalls circadiane Rhythmen ([1150]). Diese Kulturen lassen sich sehr gut für biochemische Arbeiten verwenden. Eine Panthothensäure-Mangelmutante wurde zunächst mit Panthothensäure angezogen, bis sich auf der Oberfläche Mycelmatten gebildet hatten. Von diesen wurden mit einem Korkbohrer kreisförmige Stücke ausgestanzt und in Flüssigkultur ohne Panthothensäure übertragen, weshalb kein Wachstum stattfand. Trotzdem verlief der circadiane Rhythmus weiter: Wird das Mycelstück auf den Agar eines Wachstumsröhrchens mit Panthothensäure übertragen, gibt es circadiane Bänderbildung (Abbildung 16.3). Die Phasen unterscheiden sich, wenn die Übertragung zu verschiedenen Zeiten des circadianen Zyklus stattfinden. In der Flüssigkultur ohne Panthothensäure kann die Wirkung von Hemmstoffen auf den Rhythmus untersucht werden, ohne

befürchten zu müssen, dass der Effekt durch eine Wachstumshemmung zustande kommt (da das Wachstum gestoppt ist, siehe [849]).

Die circadiane Uhr von *Neurospora* kann auch in einzelnen Zellen (frisch gekeimte Konidiosporen) beobachtet werden ([902]).

16.3 Wie Licht auf die Konidienbildung wirkt

Die wichtigsten Umweltfaktoren, die auf circadiane Rhythmen wirken können, sind Licht und Temperatur. Beide wurden intensiv bei *Neurospora crassa* untersucht. Normalerweise ist der Licht-Dunkel-Wechsel der wichtigste Zeitgeber zum Synchronisieren circadianer Rhythmen. Bei *Neurospora* zeigte sich jedoch, dass Temperaturzyklen wichtiger sind und den synchronisierenden Effekt des Licht-Dunkel-Zyklus überspielt, wenn beide Zyklen-Arten gleichzeitig gegeben werden ([905]).

Wie Licht den circadianen Rhythmus von *Neurospora crassa* beeinflusst, wurde in einer älteren Zusammenfassung von [1307] dargestellt. Eine etwas neuere Übersicht geben [423], [1225], [460], [849] und [901]. Im Zusammenhang mit anderen Systemen werden Lichtwirkungen von [1089] und [362] besprochen. In [733] ist der neueste Stand diskutiert. Wie Licht auf molekularer Ebene in *Neurospora crassa* wirkt, wurde von [270] untersucht. Die Ergebnisse sind in [343] zusammenfassend dargestellt. Die Lichteffekte wurde kürzlich auch im Hinblick auf die molekularen Grundlagen des Uhr-Mechanismus modelliert ([1283]).

16.3 Wie Licht auf die Konidienbildung wirkt

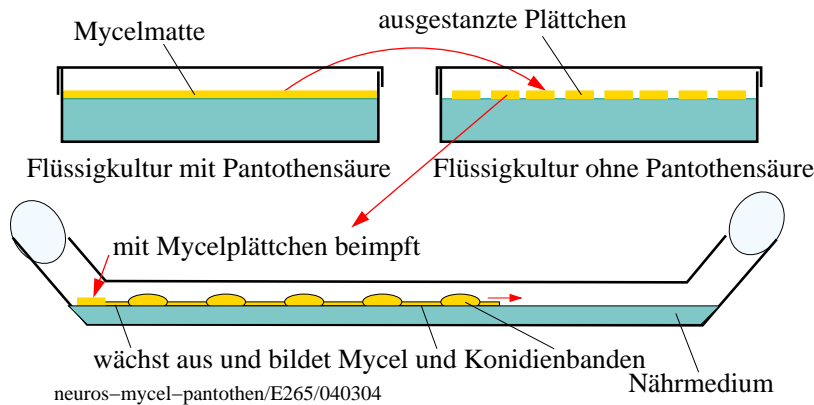


Abbildung 16.3: Circadiane Rhythmen laufen auch in Flüssigkulturen von *Neurospora crassa* ab. Eine Pantothenensäure-Mangelmutante wurde zunächst mit Pantothenensäure angezogen, bis sich auf der Oberfläche Mycelmatten gebildet hatten (oben links). Von diesen wurden mit einem Korkbohrer kreisförmige Stücke ausgestanzt und in Flüssigkultur ohne Pantothenensäure übertragen (oben rechts). Deshalb findet kein Wachstum statt. Trotzdem verläuft der circadiane Rhythmus weiter: Auf Agar eines Wachstumsröhrchens mit Pantothenensäure bilden sich circadiane Bänder (unten)

Lichtpulse: Lichtpulse verschieben den circadianen Rhythmus der Konidienbildung von *Neurospora crassa* ([1308]). Versuche mit zwei hintereinander gegebenen kurzen Lichtpulsen zeigen, dass bereits nach 45 Minuten der circadiane Oszillator verschoben ist ([320]). Die Richtung und Stärke der Verschiebung hängt davon ab, wann innerhalb des Zyklus der Lichtpuls gegeben wird. Eine Phasenresponsekurve auf Lichtpulse zeigt diese Verschiebung (Abbildung 16.4), [1307], [320]). Je nach der Stärke des Lichtpulses gibt es starke und schwache Phasenresponsekurven (siehe Abbildung 14.6 für ein Beispiel von *Drosophila*). Nach dem Lichtpuls ist der Rhythmus sofort Phasenverschoben. Es gibt kein Übergangsverhalten, bei dem der Rhythmus erst nach einigen Zyklen endgültig verschoben ist (und wie es bei vielen anderen circadianen Rhythmen an-

derer Organismen beobachtet wird)⁴.

Wie lange dauert es, bis der Oszillator durch einen Lichtpuls verschoben ist? Dazu wurden Versuche mit zwei aufeinander folgenden kurzen Lichtpulsen durchgeführt und die Zeit zwischen ihnen variiert. Wenn der erste Puls die Uhr verschoben hat, sollte die phasenverschiebende Wirkung des zweiten Pulses auf Grund der Phasenresponsekurve des ersten Pulses voraussagbar sein. [320] zeigte mit dieser Methode, dass nach 60 Minuten der circadiane Oszillator verschoben war. Wurde der zweite Puls früher gegeben, wurde eine biphasische Reaktion beobachtet. Dieses nicht-triviale Ergebnis konn-

⁴Die Phasenverschiebungen durch Licht können durch DES, einem ATPase-Hemmer am Plasmalemma, unterbunden werden. Venturicin und Oligomycin, die mitochondriale ATPase hemmen, haben keinen Effekt. Azid hemmt sowohl Plasmalemma- als auch Mitochondrien-ATPase und verhindert Phasenverschiebung durch Licht.

te von [1283] simuliert werden, wobei verschiedene Zustände des Lichtsignal-Transduktionsweges angenommen wurden.

Die Größe der Phasenverschiebung hängt von der Umgebungstemperatur ab: Bei höherer Temperatur sind die Verschiebungen durch Licht kleiner.

DES als ATPase-Hemmstoff des Plasmalemmas verhindert die Phasenverschiebung durch Lichtpulse. Venturicin und Oligomycin wirken nicht: Sie hemmen nur die mitochondrialen ATPasen. Azid hemmt sowohl die Plasmalemma- als auch die mitochondriale ATPase und unterbindet die Phasenverschiebung durch Licht.

Licht-Dunkel-Wechsel: *Neurospora crassa* lässt sich im 12:12h Licht-Dunkel-Wechsel synchronisieren. Kurz vor Licht-an ist gerade die Mitte der Konidienbänder gebildet worden (Abbildung 16.5). Es genügen schon einmal täglich 5 Minuten Licht zur Synchronisation.

Der Mitnahmebereich kann bestimmt werden, indem Licht-Dunkel-Zyklen gegeben werden, die kürzer oder länger als 24 Stunden sind (zum Beispiel 11:11, 13:13 Stunden Licht-Dunkel). Er ist ziemlich groß und hängt, wie zu erwarten, von der Lichtintensität ab ([863]).

Dauerlicht: Im Dauerlicht werden die Konidien nicht mehr rhythmisch gebildet. Deshalb gibt es dann auch keine Bänder (Abbildung 16.6). Lichtintensitäten von $4.2 \text{ erg/cm}^2\text{sec}$ wirken bereits. Wahrscheinlich verhindert das Dauerlicht die rhythmische Konidienbildung, ohne den Oszillator zu stoppen ([1125]). Bei *poky*, einer Mitochondrien-Mutante, wird für diesen Effekt $23000 \text{ erg/cm}^2\text{sec}$ benötigt und bei einem *poky* Albino genügen bereits $210 \text{ erg/cm}^2\text{sec}$.

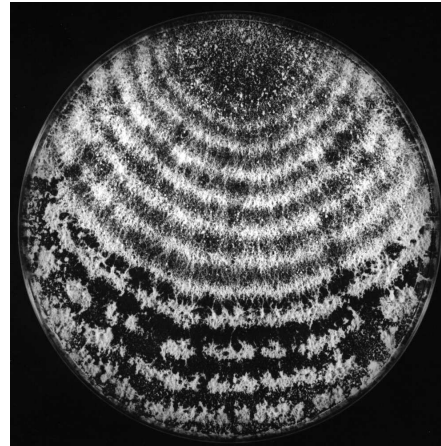


Abbildung 16.5: Konidiosporen von *Neurospora crassa* wurden auf ein Agarmedium geimpft. Sie begannen von dieser Stelle aus zunächst im Dauerdunkel zu keimen. Nach einigen Tagen wurde der circadiane Rhythmus der Konidienbänder-Bildung durch 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert. Kurz vor Licht-an beginnt die Bildung der Konidienbänder und ist einige Stunden danach abgeschlossen

16.3 Wie Licht auf die Konidienbildung wirkt

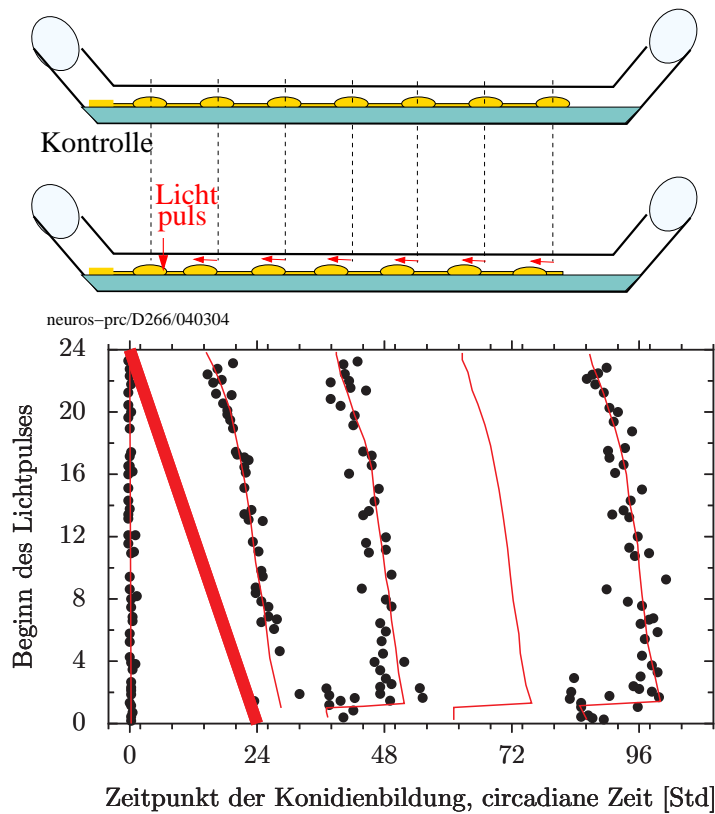


Abbildung 16.4: Phasenresponskurve der rhythmischen Konidienbildung von *Neurospora* auf einen 45 Minuten langen Lichtpuls mit 14000 Lux. Experimente wie im oberen Bild dargestellt zeigen die Phasenverschiebung der circadianen Konidienbildung durch Lichtpulse. Je nach dem Zeitpunkt im Zyklus (wie durch die schräge Doppellinie im unteren Teil der Abbildung markiert und an der y-Achse angegeben), unterscheiden sich die Zentren der Konidienbänder (schwarze Punkte, durch rote Kurven angepasst) von den unbehandelten Kontrollen (deren Zentren der Konidienbänder durch die dünnen senkrechten Linien durch 24, 48, 72 und 96 Stunden wiedergegeben sind). Phasen-Verfrühungen (Zentren der Banden früher als die der Kontrollen, oberer Teil des Diagramms) und -Verzögerungen (Zentren der Banden später als die der Kontrollen, unterer Teil des Diagramms) werden gefunden, und ein Phasensprung von starker Verzögerung zu starker Verfrühung liegt bei 7 Uhr. Erste, zweite, dritte und vierte Bande sind gezeigt. Da die Periodenlänge etwa 22 Stunden beträgt, wurde die Zeit auf der x-Achse in subjektiver Zeit (24, 48, 72, 96 Stunden statt 22, 44, 66, 88 Stunden Echtzeit) gegeben. Nach [1307]

Wird das gleiche Pigment benutzt, um den Rhythmus im Dauerlicht zu unterdrücken und um die Phase durch einen einzelnen Lichtpuls zu verschieben? [1125] haben Mutanten selektiert, die auch im Dauerlicht noch circadiane Konidienbildung zeigen. Obwohl der Rhythmus ihrer Konidienbildung weniger auf Dauerlicht empfindlich ist, sind Phasenverschiebung, Synchronisation und Carotinoid-Synthese normal. Das spricht dafür, dass die rhythmische Konidienbildung über einen besonderen Photorezeptor unterdrückt wird. Oder aber die Signale werden auf verschiedenen Wegen übertragen. Blind für alle Lichtwirkungen scheinen die *wc* Mutanten zu sein (Seite 402 und [1288], siehe jedoch [660]).

Photorezeptoren: Licht wird durch Photorezeptoren perzipiert. Ein intrazelluläres Signal wird erzeugt und auf die circadiane Uhr übertragen. Dort beeinflusst es die Größe oder die Aktivität einer Zustandsvariablen des Oszillators.⁵

In verschiedenen Organismen werden ganz unterschiedliche Pigmente benutzt, um circadiane Rhythmen zu synchronisieren. Wie bereits erwähnt und für *Drosophila* eingehender beschrieben (Unterabschnitt 14.2.4), wird die circadiane Uhr einer Art normalerweise durch verschiedene Photorezeptoren synchronisiert. Sogar in einem einzelligen Organismus wurden unterschiedliche Photorezeptoren gefunden ([1249]). Bei *Neurospora* ist blaues Licht sowohl bei der Phasenverschiebung durch einen einzelnen Lichtpuls als auch bei der dämpfenden Wirkung von Dauerlicht auf

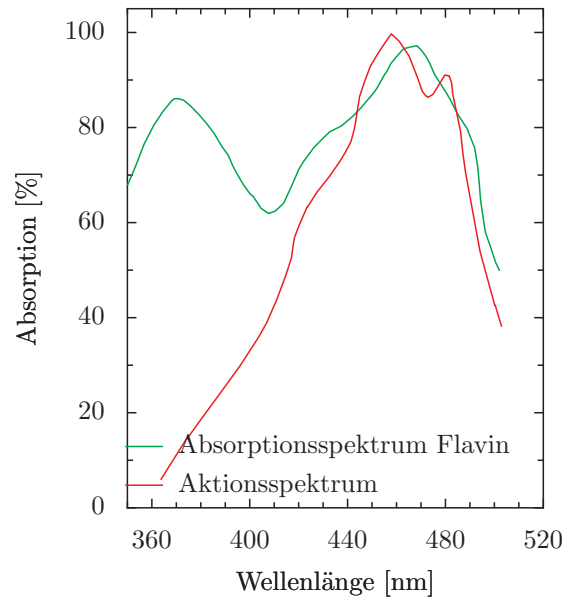


Abbildung 16.7: Aktionsspektrum der rhythmischen Konidienbildung von *Neurospora crassa* (rot) und Absorptionsspektrum von Flavin (grün). Nach [63]

den circadianen Rhythmus wirksam (Maximum um 465 nm, Abbildung 16.7, Übersicht von [942]). Auch UV Licht verschiebt, wie weißes Licht, die Phase. Für andere Lichtreaktionen können weitere Pigmente beteiligt sein.

Das Licht wird durch Flavinenthaltende Substanzen aufgenommen. Ein oder mehrere Flavin-artige Photorezeptoren könnten beteiligt sein. Während der Lichtaufnahme wird freies zelluläres Flavin im Triplett-Zustand für den Elektronentransport verwendet ([460]) oder an Cytochrom b557 gebundenes Flavin im Singlett-Zustand ([1400]).

Carotinoide ([1287])⁶ und Nitratreduk-

⁵Eine Zustandsvariable ist eine essentielle Komponente der Uhr. Es genügt nicht, dass diese Komponente in der Zelle vorhanden ist. Sie muss auch rhythmisch schwanken, damit die Uhr laufen kann.

⁶Das zeigen Versuche mit einer Mutante, in denen drei Albino-Mutationen *al-1*, *al-2* und *al-3* kombiniert sind. Der Carotinoidgehalt war bei den Mutanten geringer als 0.5% des Wildtyps ([1287]). Auch die *poky*-Mutante rea-

16.3 Wie Licht auf die Konidienbildung wirkt

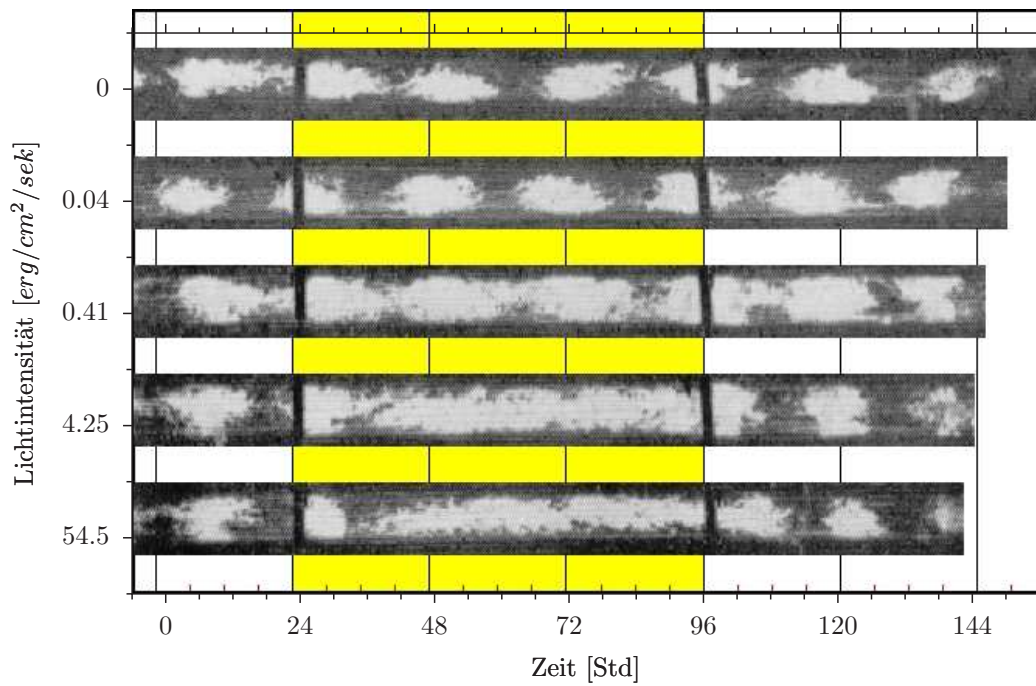


Abbildung 16.6: Wachstumsröhrchen mit Mycelien von *Neurospora* wurden aus dem Dunklen für 72 Stunden (gelber Hintergrund) in Dauerlicht verschiedener Intensitäten (auf der y-Achse angegeben) übertragen. Die rhythmische Konidienbildung wird bereits bei Intensitäten von $4.2 \text{ erg/cm}^2\text{sec}$ unterdrückt. Nach [1125]

tase, die Flavin enthält, sind nicht an der Licht-Perzeption beteiligt ([1090]). Auch Cryptochrom ist nicht beteiligt, obwohl CRY1 in *Neurospora* vorkommt. Es fungiert aber weder als Photorezeptor für die Carotinbildung noch für die Licht-regulierte Transkription.

Der Blaulicht-Photorezeptor scheint eng mit dem Uhr-Mechanismus verbunden zu sein. Aber er ist wohl kein integraler Teil des circadianen Oszillators von *Neurospora*: Er kann von der Uhr getrennt werden, indem die Lichteingänge unterbrochen werden (in Mutationen), ohne dass dadurch die circadian Uhr aufhört zu laufen. In welches Signal (Signale?) das Licht nach seiner Perzeption umgewandelt wird und wie diese auf die circadiane Uhr wirken, wird gerade intensiv untersucht ([942]). Dazu werden Mutanten verwendet, bei denen die Empfindlichkeit auf phasenverschiebendes Licht geändert ist (*poky*, *rib-1*, *rib-2*, *wc-1*, *wc-2*). Außerdem wurden Substanzen verwendet, die die Transduktion der Lichtsignale blockieren (Azid, DES, DCCD, Äthanol, Übersicht [849]).

Von anderen Systemen ist bekannt, dass vier Mechanismen für die Weiterleitung des Lichtsignals benutzt werden:

giert weniger stark auf Licht. Sie bildet kein Cytochrom ([148], [1338]). Auch Riboflavin-Mangelmutanten (*rib*) zeigen eine verringerte Reaktion auf Licht ([1124]). Absorptionsspektren sprechen ebenfalls für eine Reduktion eines Cytochrom b durch Flavin. Allerdings könnten Cytochrome verschiedener Herkunft (Plasmalemma, Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum) verschiedene Rollen spielen. Das Cytochrom im Plasmalemma könnte für den Einfluss des Lichtes auf den Rhythmus verantwortlich sein ([131]). Licht-blinde Stämme *wc-1* und *wc-2* lassen sich noch synchronisieren. Die Induktion des *frq* durch Licht wird jedoch bei dieser Mutante unterbunden ([918]). Starklicht bleicht die Photorezeptoren irreversibel ([1046]).

1. Aktivierung der Phospholipase C, IP_3 wird freigesetzt, Ca^{2+} mobilisiert und Proteinkinase C aktiviert.
2. cAMP- und/oder cGMP-Aktivitäten werden beeinflusst
3. die Proteinkinase-Aktivität des Rezeptors wird moduliert
4. Ionenkanäle werden moduliert.

Wahrscheinlich trifft Mechanismus 3 für *Neurospora* zu. Blaulicht aktiviert WC-1 sehr rasch durch Phosphorylierung über eine Proteinkinase C, einem Licht-spezifischen, positiv wirkenden Element. WC-1 ist somit das Substrat für die Proteinkinase C ([942]). Es ist möglich, dass auf diese Weise das FRQ Protein phosphoryliert wird. Es enthält drei funktionell wichtige Phosphorylierungsstellen für Phosphokinasen. Die Kinasen sind redundant, aber die meisten von ihnen hängen von Calcium/Calmodulin ab ([1591]). Auch das PER Protein von *Drosophila* zeigt circadiane Schwankungen in der Phosphorylierung. Die Doppelmutante *white color wc-1* und *wc-2* ist blind ([1288]). Die Rolle von WC bei der Synchronisation und Phasenverschiebung des circadianen Oszillators von *Neurospora* durch Licht wird im Zusammenhang mit dem molekularen Mechanismus in Abschnitt 16.8 behandelt.

16.4 Temperatur-Wirkungen, Temperatur-Kompensation

Wie Lichtpulse können auch Temperatur-Pulse den circadianen Rhythmus von *Neurospora crassa* verschieben. Temperaturzyklen wirken bei *Neurospora* sogar stärker als Licht-Dunkel-Zyklen ([905]). Je nach

der Stärke und Dauer gibt es starke und schwache Reaktionen. Diese Effekte finden sich bei Kulturen auf Agar und bei Flüssigkulturen. Hitzepulse wirken stärker als Kältepulse. Bereits 2⁰ Unterschiede im 24 Stunden Takt gegeben synchronisieren den Rhythmus von *Neurospora crassa* ([452]).

Damit eine circadiane Uhr richtig funktioniert, darf sie bei unterschiedlichen Umgebungs-Temperaturen nicht verschieden schnell gehen. Zwar ist es nahe liegend, dass eine circadiane Uhr nicht stark von der Umgebungstemperatur abhängig sein darf, aber diese Annahme wurde nie getestet. Temperaturkompensation könnte auch nur ein Nebeneffekt sein, beispielsweise durch den Mechanismus der Uhr bedingt und ohne adaptive Bedeutung. So haben auch homöotherme Tiere eine Temperatur-kompensierte circadiane Uhr ([493]). Andererseits gibt es auch 'circadiane' Rhythmen mit geringer (*Phaseolus*, [972]) oder fehlender Temperaturkompensation (*Thalassomyxa australis*, [1382]).

Die circadiane Konidienbildung ist bei *Neurospora crassa* nur zwischen 18⁰ und 30⁰ Temperatur-kompensiert ($Q_{10} = 0.95$) (Abbildung 16.8, [476]). Auch bei anderen Organismen funktioniert die Temperaturkompensation der circadianen Uhr nur innerhalb gewisser Grenzen. Außerhalb dieser 'erlaubten Temperatur' hört die Temperaturkompensation auf oder die circadiane Uhr stoppt und bleibt in einer bestimmten Phase.

Bei höheren Temperaturen beträgt der Q_{10} 1.3. Dann ist die Periode auch Medien-abhängig. Die Mutanten *frq* 1, 2, 4 und 6 mit Periodenlängen kürzer als beim Wildtyp haben ebenfalls bei 30⁰C diesen 'breakpoint'. Bei den Mutanten *frq* 3, 7 und 8 mit längeren Perioden als beim Wildtyp liegt der breakpoint niedriger und die Perioden von *frq* 7 und 8 sind über 22⁰C nicht Temperatur-kompensiert.

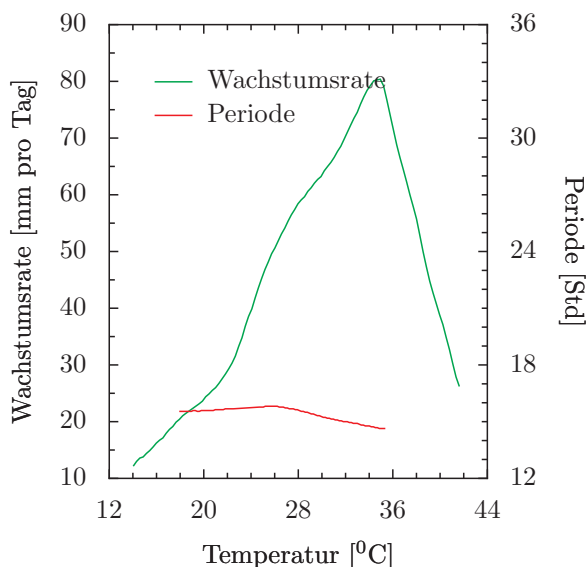


Abbildung 16.8: Die circadiane Konidienbildung von *Neurospora crassa* ist zwischen 18⁰ und 30⁰ Temperatur-kompensiert (rote Kurve, rechte y-Achse), während die Wachstumsrate stark von der Temperatur abhängt (grüne Kurve, linke y-Achse). Nach [476]

16 Circadiane Rhythmen beim Schimmelpilz Neurospora

Die lange Periode ist aber nicht allein für den Verlust der Temperaturkompensation verantwortlich, da bei der Mutante *chr* (ein anderes Gen als *frq*) mit langer Periode die Temperaturkompensation auch über 30° zu finden ist und bei *prd 3* der Q_{10} für Temperaturen unter 30°C kleiner als 1 ist. *prd 4* mit kurzer Periode besitzt mehrere breakpoints. Schließlich besitzt *chr*prd* unter 27°C einen ungewöhnlich niedrigen Q_{10} von 0.86.

Völlig verloren gegangen ist die Temperaturkompensation bei *frq 9*. Der Q_{10} beträgt zwischen 18° und 30°C und ist damit mit 2.0 genauso hoch wie der der Wachstumsrate ([921]). Der Rhythmus ist aber nicht einfach an die Wachstumsrate gekoppelt, da die Periodenlänge von der Zusammensetzung des Wachstumsmediums anders abhängt als die Wachstumsrate. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der *frq*-Locus direkt für die Temperaturkompensation verantwortlich ist. Andererseits ist die Temperaturkompensation bei *Neurospora crassa* nicht unbedingt für das Zustandekommen des Rhythmus nötig.

Die *cel* Mutante hat die Temperaturkompensation ihres circadianen Rhythmus unterhalb von 22°C verloren ([968]). *cel* hat einen defekten Fettsäure-Synthetase-Komplex. Werden Fettsäuren zugegeben, zum Beispiel Palmitinsäure 16:0, wächst *cel* normal und die Periodenlängen sind wieder temperaturkompensiert. Membranen scheinen also am circadianen Rhythmus von *Neurospora crassa* beteiligt zu sein und die Homöostase der Membran-Fluidität ist möglicherweise für die Temperaturkompensation verantwortlich (siehe jedoch die Diskussion unten und Abbildung 16.16).

Verschiedene Modelle wurden aufgestellt, um die Temperatur-Kompensation zu erklären ([1281], [390]):

1. Nach [341] verläuft die Reaktion von $A \Rightarrow B$ bei hoher Temperatur schneller. Der Vorgang wird aber vom Produkt einer zweiten Reaktion $C \Rightarrow D$ gehemmt, und diese Hemmung ist bei höherer Temperatur stärker. Bei

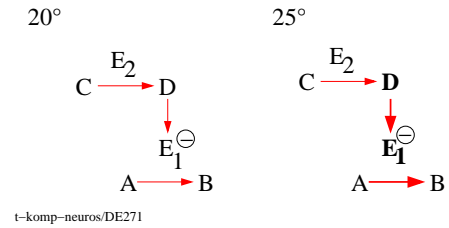


Abbildung 16.9: Modell zur Temperaturkompensation der circadianen Konidienbildung bei *Neurospora crassa* durch zwei gegenläufige Reaktionen, die beide in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur abhängen. Da das Enzym E_1 ($A \Rightarrow B$) durch D gehemmt wird, bleibt die Periode konstant. Nach [341], basierend auf einem Vorschlag von [581]

Temperaturen über 30°C reicht die Hemmung nicht mehr aus, deshalb ist die Temperatur-Kompensation nicht mehr gewährleistet. Bei *frq 1* ist der Vorgang $C \Rightarrow D$ beschleunigt. Dadurch wird mehr D gebildet und die Temperatur-Kompensation wird beeinträchtigt (Abbildung 16.9). Bei 30°C geht die Temperaturkompensation verloren, da dann die Rate der Hemmung durch D nicht mehr erhöht werden kann. Die Geschwindigkeiten kritischer Reaktionen müssen sich also für eine Temperatur-Kompensation innerhalb bestimmter Grenzen befinden. Wenn Mutationen diese Reaktionsgeschwindigkeiten betreffen, führt das zu veränderten Temperatur-Abhängigkeiten. Bei *frq 7* wird möglicherweise E_2 überexprimiert oder es ist stabiler. Dadurch ist bei allen Temperaturen mehr D_2 vorhanden, die Reaktion $A \Rightarrow B$ bei allen Temperaturen gehemmt und dadurch verlangsamt. Die Periodenlänge ist also größer und die Temperatur-

16.5 Wirkung von Substanzen auf circadiane Rhythmen

kompensation beeinflusst, wie das für diese Mutante bekannt ist.

- Das biochemische Oszillatormodell von [1143] beruht auf Aktivierung und Inaktivierung eines Enzyms. Temperaturkompensation benötigt Temperatur-unabhängige Quotienten der Reaktionskonstanten. Bestimmte Reaktionskonstanten sind durch Diffusion kontrolliert und deshalb Temperatur-unabhängig. Das Produkt von Reaktionskonstanten und Gleichgewichtskonzentration eines Enzyms muss Temperatur-unabhängig sein. Der Mechanismus dieser Temperaturkompensation beruht offenbar auf einer Temperatur-induzierten Konformationsänderung von Proteinen ([1397]).
- Nach einem anderen Modell ist die Fettsäure-Zusammensetzung der Membran für die Temperaturkompensation verantwortlich ([265]). Die *cel* Mutante mit geänderter Fettsäure-Zusammensetzung der Membranen hat die Temperaturkompensation des circadianen Rhythmus verloren, wie schon erwähnt. Für Einzelheiten siehe [848] und [844].
- Ein antagonistisches Gleichgewicht chemischer Oszillatoren ergibt nach Ruoff (zusammengefasst in [1281]) Temperaturkompensation, weil Perioden-verlängernde und Perioden-verkürzende Reaktionen zusammenwirken. Wird das Oszillatormodell von [511] mit negativer Rückkopplung zu Grunde gelegt, werden Phasen-Antworten auf Temperaturstufen und Temperaturpulse und Temperaturkompensation korrekt vorausgesagt. Die abbauenden

Reaktionen beeinflussen die Periodenlänge, die Reaktionskonstanten der Synthese aber nicht. Die Proteine, mRNA und Transkriptionshemmer der Uhr werden richtig simuliert (siehe Abbildung 16.15 und 16.11)

- Eine weitere Erklärung für die Temperaturkompensation ergibt sich aus einem Modell von [847] für den circadianen Rhythmus von *Neurospora crassa*. Dabei spielt die Amplitude der Oszillation eine wichtige Rolle. Es wurde beobachtet, dass Mutanten mit verlängerter Periode weniger stark auf Lichtpulse und Cycloheximid-Pulse reagieren als der Wildtyp. Die Autoren erklären das über die Amplitude der Oszillation. Ist diese größer, können durch den gleichen Störpuls nur noch geringe Phasen-Reaktionen erzielt werden. Die Temperaturkompensation lässt sich mit diesem Modell ebenfalls erklären: Mit steigender Temperatur erhöht sich die Amplitude, sodass durch den längeren Weg auf dem Grenzyklus die Periode sich nur wenig ändert, obwohl der Prozess schneller abläuft (Abbildung 16.10).
- Neuere Befunde molekularbiologischer Untersuchungen haben zu einer weiteren Hypothese geführt, die die Temperaturkompensation der circadianen Uhr von *Neurospora crassa* erklären kann ([904], siehe Seite 402).

16.5 Wirkung von Substanzen auf circadiane Rhythmen

Im vorigen Abschnitt wurde der relativ geringe Einfluss der Umgebungstempe-

16 Circadian Rhythmen beim Schimmelpilz Neurospora

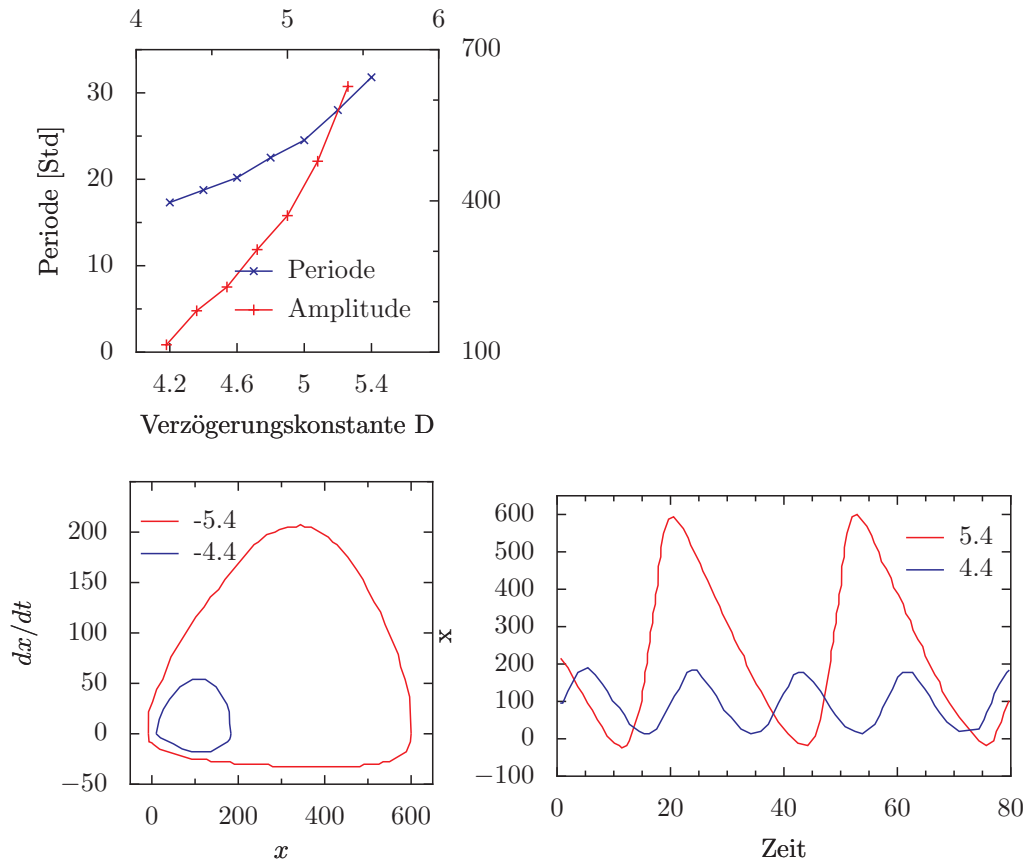


Abbildung 16.10: Temperaturkompensation durch Amplitudenänderung eines Zeitverzögerten Oszillators. Oben: Änderungen der Zustandsvariablen x hängen davon ab, wie x sich D Zeiteinheiten früher verhielt. Periodenlänge (blau) und Amplitude (rot) sind für verschiedene D -Werte dargestellt (4.2 bis 5.4). Links unten: Für zwei verschiedene D -Werte (4.4 und 5.4) sind die Phasendiagramme (dx/dt versus x) gezeigt. Mit zunehmender Temperatur nimmt die Amplitude zu. Dadurch wird der Weg auf dem Grenzzyklus größer (roter Grenzzyklus links unten), aber der Vorgang verläuft auch schneller: Als Folge davon ändert sich die Periode nicht wesentlich. Unten rechts: Oszillation von x (y -Achse) mit der Zeit (x -Achse) für zwei extreme Werte von D (4.4, blaue, und 5.4, rote Kurve). Für weniger extreme D Werte sind die Periodenlängen bei verschiedenen Temperaturen ziemlich ähnlich. Nach [847]

16.5 Wirkung von Substanzen auf circadiane Rhythmen

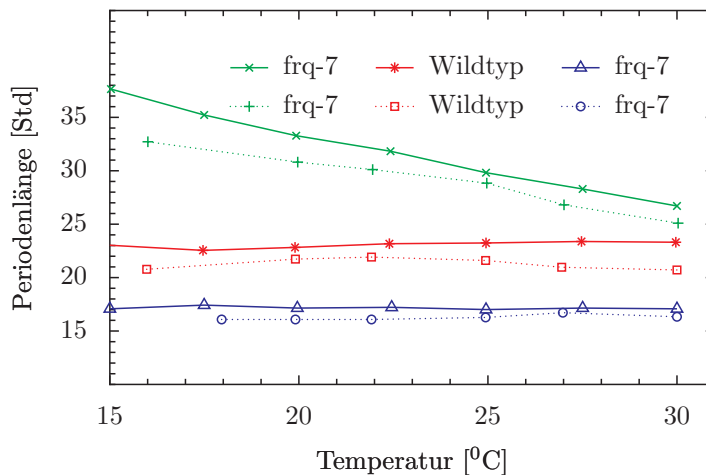


Abbildung 16.11: Die Temperaturabhängigkeiten der Periodenlängen der Mutanten *frq-7* (grün) und *frq-1* (blau) werden durch das Goodwin-Modell recht gut vorausgesagt (Kreise sind Voraussagen, Dreiecke experimentell gefunden). Auch die Temperaturkompensation des Wildtyps wird im Modell gefunden. Nach [1281]

ratur auf die circadiane Uhr von *Neurospora* beschrieben. Circadiane Uhren sind aber auch ziemlich unempfindlich gegenüber Einflüssen des Stoffwechsels und alle möglichen chemischen Verbindungen. Das gilt auch für *Neurospora*, obwohl vielleicht zu einem geringeren Ausmaß als andere Organismen, bei denen solche Einflüsse auf die circadiane Uhr untersucht wurden. Einige Beispiele werden im folgenden gegeben.

Das Nährmedium beeinflusst die Periodenlänge in der Regel nur wenig. Mit Azetat, Casaminsäuren und Vogel'scher Salzlösung sind die Banden schärfer ausgeprägt. Verschiedene Aminosäuren wie Arginin, Tryptophan, Histidin und Alanin beeinflussen den Rhythmus, andere (Lysin, Cystein, Glycin, Methionin, Thyrosin) nicht. Manche Aminosäuren stimulieren die Konidienbildung und der Rhythmus hält länger an. Die Nährmedien beeinflussen nur den Zeiger der Uhr, nicht die Uhr selbst. Langsam wachsende Stämme zei-

gen den Rhythmus besser.

Werden Hyphen auf neues Medium übertragen, sind sie mit dem Muttermycel in Phase. Auf altem Medium ist der Rhythmus etwas verlangsamt. Auch wenn der Konidien-Rhythmus sich nicht zeigen kann (wenn zum Beispiel das Medium sehr dicht besät wird), ist der Rhythmus noch vorhanden, wie man durch Übertragen zeigen kann.

Der extrazelluläre pH im Bereich von 4-9 beeinflusst die Periodenlänge des Sporulations-Rhythmus kaum, obwohl die Wachstumsrate dadurch stark beeinflusst wird ([1279]).

CO₂ dämpft den Rhythmus der Konidienbildung ([1309]). Das zeigt sich besonders beim Wildtyp. Durch Belüften bilden sich auch bei diesem die Konidien rhythmisch. Wenn die Biotin-Konzentration im Medium gering ist, zeigt auch der Wildtyp einen guten Rhythmus der Konidienbildung. Biotin ist Cofaktor zweier Enzyme, die an der Dunkelfixierung von CO₂

beteiligt sind.

Zucker haben nur geringe Wirkung auf den Rhythmus.

Alkohole, Detergentien und Ionophoren wie Valinomycin ([455]) beeinflussen den circadianen Rhythmus.

Wirkungen von Inhibitoren sind in Abschnitt 16.6 erwähnt.

16.6 Wie lässt sich der Mechanismus der circadianen Uhr von *Neurospora* aufklären?

Wie circadiane Rhythmen funktionieren, ist auch bei *Neurospora* noch nicht aufgeklärt. Wie schon früher erwähnt, eignet sich *Neurospora* aber besonders gut dazu, den zugrunde liegenden Mechanismus aufzuklären.

Es ist schwierig, in einem komplexen Regelsystem Teile so lahm zu legen, dass nicht das gesamte System mit beeinflusst wird. Zum Glück scheint der Uhr-Mechanismus diskret zu sein, da Mutanten mit Defekten in der Aminosäure-Synthese, gewisse Aspekte der Lipid-Synthese, der Vitamin-Synthese und einigen anderen Stoffwechselwegen *nicht* für die Uhr wesentlich sind. Auch Hemmstoffe bestimmter Stoffwechselwege beeinflussen die circadiane Uhr nicht. Obwohl das circadiane System viele Stoffwechsel-Parameter beeinflusst, ist es vor Änderungen des Stoffwechsels gut geschützt ([1251]). Im folgenden werden einige Ergebnisse vorgestellt, die mit Zugabe von Substanzen, Hemmstoffen und unter Verwendung von Mutanten erzielt wurden.

Pharmakologisches Vorgehen:

Substanzen oder Inhibitoren, die

mit bestimmten Teilen des Stoffwechsels interferieren, werden zugegeben. Es wird geprüft, ob die circadiane Uhr beeinflusst wird, indem sich ihre Periode ändert oder sie nicht mehr läuft. Pulse dieser Substanzen können die Phase des Rhythmus verschieben. In einer Reihe von Untersuchungen wurden bestimmte Substanzen *Neurospora* angeboten und die Wirkungen beobachtet:

Nystatin- (und Valinomycin-) Pulse verschieben den Rhythmus in seiner Phase. Nystatin beeinflusst Membranen über Membran-Steroide wie Ergosterol. Dadurch geht K^+ verloren und die Membranen depolarisieren.

Ungesättigte Fettsäuren wie Oleat, Linolenat und Linoleat verlängern die Periode des Konidienrhythmus bei der Mutante *cel⁻*. Die Perioden-Verlängerung kann rückgängig gemacht werden, indem gesättigte Fettsäuren (16:0) zum Medium gegeben werden (Abbildung 16.12, [161]). Der Perioden-verlängernde Effekt hängt von der Temperatur ab. Bei 30° ist er kaum vorhanden, bei 20° maximal und bei 25° intermediär. Diese Fettsäuren beeinflussen auch die Temperatur-Kompensation.

Gesättigte Fettsäuren verlängern die Periode nach einigen Tagen ([161]).

Zugabe von Hemmstoffen ist eine andere Strategie. Proteinsynthese-Hemmstoffe wie Cycloheximid verschieben ebenfalls die Phase des Konidienrhythmus. Cycloheximid hemmt die 80s Proteinsynthese. Werden Cycloheximid-resistente Mutanten mit Cycloheximid behandelt, wird die Phase nicht verschoben. Mutanten mit langen Perioden sind auf Cycloheximid unempfindlich.

16.6 Mechanismus der circadianen Uhr von *Neurospora*

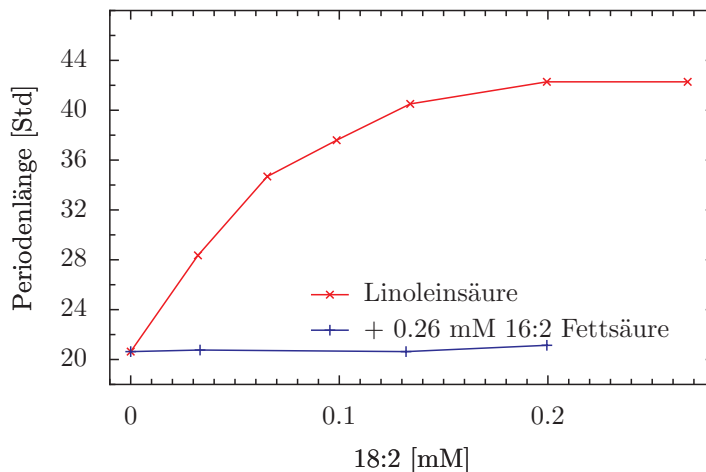


Abbildung 16.12: Ungesättigte Fettsäuren wie Oleat, Linolenat und Linoleat (Konzentration auf der x-Achse) verlängern die Periode des Konidienrhythmus bei der Mutante *cel* von *Neurospora crassa* bis zu einer oberen Grenze (rote Kurve). Die Periodenlänge kann wieder normalisiert werden, indem eine gesättigte Fettsäure (16:0) dem Medium zugegeben wird (schwarze Kurve). Nach [161]

Möglicherweise sind Temperatur-Kompensation und Proteinsynthese miteinander verknüpft. Mutanten mit langen Perioden besitzen vielleicht eine höhere Protein-Konzentration. Chloramphenicol hemmt die Proteinsynthese an den 70s Ribosomen. Es verkürzt die Periode des Konidienrhythmus ([455]). Da aber die l- und die d-Form wirken, während bei der Proteinsynthese nur die d-Form hemmt, dürfte es sich um einen anderen Effekt handeln.

Phosphodiesterase-Inhibitoren verlängern die Periode der circadianen Konidienbildung. Dieser Hemmstoff erhöht die cAMP Konzentration. Allerdings besitzt die Mutante *crisp* mit niedriger Adenylatcyclase (die cAMP abbaut) eine normale Periodenlänge und lässt sich durch einen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisieren. Auch Quinidin, ein

Adenylatcyclase-Hemmstoff, hat keinen Effekt.

Genetisches Vorgehen: Generell können Mutanten in unterschiedlicher Weise dazu beitragen, Licht auf den Mechanismus circadianer Rhythmen zu werfen. Bekannte biochemische Mutanten können zum Beispiel untersucht werden, um herauszufinden, ob bei ihnen der Rhythmus geändert ist. Wenn das nicht der Fall ist, ist der betroffene Stoffwechselweg für die Uhr nicht essentiell. Außerdem können Mutanten benutzt werden, die Eigenschaften der Uhr ändern. Man kann versuchen, die zugrunde liegenden Mechanismen herauszufinden, die in der betreffenden Mutante anders sind als im Wildtyp. Sie müssen eine direkte oder indirekte Rolle im Uhr-Mechanismus spielen.

Mutanten mit Defekten in biochemischen Wegen wurden verwendet, um

zu testen, ob diese am circadianen Rhythmus beteiligt sind. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass bei *Neurospora crassa* der Glyoxalat-, Krebs- und Harnstoff-Zyklus dafür nicht wichtig sind.

Resistente Mutanten wurden isoliert, um ihren Einfluss auf circadiane Rhythmen zu untersuchen. Experimente mit der Oligomycin-resistenten Mutante *oli^r* zeigten, dass sie bei 22⁰ eine kürzere Periode hat als der Wildtyp. Zwischen 26⁰ und 30⁰ fehlt aber dieser Effekt. Da bei dieser Mutante die mitochondriale ATP-Synthetase betroffen ist, könnte die ATP-Synthese ein Teil der Uhr sein. Andererseits ist ATP auch für die Proteinsynthese und den Ionen-Transport wichtig.

Mutanten mit geänderten Eigenschaften der Uhr wurden ebenfalls benutzt. Zum Beispiel *cel⁻*, bei der die Temperaturkompensation unterhalb von 22⁰ fehlt. Palmitinsäure stellt die Kompensation wieder her. Es wurde vermutet, dass Membranen eine wichtige Rolle spielen. Jedoch hat Phenethylalkohol, der die Phospholipid-Zusammensetzung der Membran stark verändert, keinen Effekt auf den circadianen Rhythmus. Andere Mutanten, die Uhr-Eigenschaften betreffen, sind in Tabelle ?? aufgelistet.

Aus solchen und anderen Untersuchungen wurden die folgenden Schlüsse gezogen:

Membranen: Membranen spielen möglicherweise eine wichtige Rolle bei circadianen Rhythmen. Die Zeitverzögerung,

die nötig sind, damit Oszillationen entstehen, können gut durch Diffusion an Membranen erklärt werden. [1095] benutzt Membranen in seinem Modell für circadianen Rhythmen (siehe auch [1438]). Die Photorezeptoren zum Synchronisieren circadianer Rhythmen sind Membran-gebunden.

Die Struktur und Funktion von Membranen ändert sich circadian ([1056]). Eine Reihe von Substanzen, die circadiane Rhythmen beeinflussen, wirken auf Membranen. Dazu gehören Fettsäuren, Nyctatin, Fusarsäure, Steroide, Filipin, Vanillinsäure, Ionen wie Li⁺ und Ca²⁺ Abszissinsäure, Valinomycin (ein Ionophor), Detergentien, Hyamin, Digitonin, Alkohole, Morphactine, D₂O ([390]). Vielleicht sind die Mitochondrien-Effekte sekundärer Natur und wirken eigentlich über Membranen. Dafür sprechen Untersuchungen von Nakashima, bei denen die Plasmalemma-ATPasen gehemmt wurden ([1053]). In diesem Zusammenhang sind Mutanten interessant, bei denen die Membranen verändert sind, wie Fettsäure-Mutanten (siehe auch Temperaturkompensation), osmotische Mutanten, pH empfindliche und resistente Mutanten, Ionen-empfindliche Mutanten und Permeabilitäts-Mutanten.

Außerdem schwanken einige Fettsäuren von Membranen circadian (Linolensäure, und 180⁰ dazu phasenverschoben Linoleinsäure). Andere wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Oleinsäure ändern sich nicht ([1241]). Auch im Wildtyp ist das so, obwohl er keinen Rhythmus der Konidienbildung zeigt. Die Schwankungen der Fettsäuren sind demnach nicht das Ergebnis morphologischer Änderungen in den Hyphen während eines circadianen Zyklus. Wird Linolensäure dem Medium von *cel* Mutanten zugefügt, ändert sich die Pe-

riode beträchtlich (von 21 auf 40 Stunden, siehe Abbildung 16.12). Fettsäuren scheinen demnach eine wichtige Rolle beim circadianen Rhythmus von *Neurospora* zu spielen ([967], Übersicht bei [849]).

Proteinsynthese: Wird die Proteinsynthese zu bestimmten Zeiten des Zyklus durch Chloramphenicol ([455]), Cycloheximid ([1057]), Actinomycin, Mitomycin oder Puromycin gehemmt, gibt es Phasen-abhängige Verschiebungen. Allerdings verkürzen mit Chloramphenicol sowohl das rechts- (enthält D(+)-Threonin) als auch das links drehende (enthält D(-)-Threonin) die Periodenlänge. Da nur das links drehende die Proteinsynthese hemmt, besteht entweder kein Zusammenhang zwischen der Chloramphenicol-Wirkung auf die Periodenlänge und der Proteinsynthese, oder das Protein, was für die Perioden-Verkürzung verantwortlich ist, gehört zu einer besonderen Klasse, die mit dem links drehenden Chloramphenicol hemmbar ist, oder Chloramphenicol wirkt auf die Struktur oder den Elektronentransport von Membranen und hat keine Beziehung zur Proteinsynthese in Mitochondrien. Dafür spricht, dass auch Valinomycin den gleichen Effekt hat wie Chloramphenicol.

Rolle der Mitochondrien: Hemmstoffe und Mutationen, die den Stoffwechsel der Mitochondrien beeinflussen, ändern das circadiane Verhalten von *Neurospora* ([322], [160]). Die Mutante *oli* hat defekte Mitochondrien durch eine geänderte Struktur eines mitochondrialen Proteins (ATP-Synthetase?). Diese Mutante zeigt eine andere Periodenlänge des circadianen Rhythmus (18.5h). Andere Mutanten mit höheren Konzentrationen mitochondria-

ler Proteine zeigen ebenfalls kürzere Perioden.

Calcium, Calmodulin, Calciumkanäle, Phosphatidyl-Inositol-Zyklus:

Von verschiedenen Autoren wurde die Rolle des Calciums, Calmodulins, der Calciumkanäle und des Inositol-Zyklus bei der circadianen Konidienbildung von *Neurospora crassa* untersucht. Das Calcium-Ionophor A23187 verschiebt den Rhythmus Phasen-abhängig. Ca^{2+} scheint am späten subjektiven Tag für den Rhythmus wichtig zu sein ([1054]). Dafür spricht auch, dass Calmodulin-Antagonisten als Puls zu verschiedenen Phasen des Zyklus zu diesen Zeiten den Rhythmus verschieben ([20, 1055]). Ca^{2+} -Kanal-Hemmstoffe verschieben den Rhythmus zum Zeitpunkt CT5 um 5 Stunden ([1459]).

[841] prüfte, ob der IP-Signalweg am Rhythmus der Konidienbildung beteiligt ist. Dafür sprach zunächst, dass Lithium die Periode der rhythmischen Konidienbildung verlängert. Ihre Untersuchungen ergaben jedoch, dass der IP-Signalweg nicht die Lithium-Wirkung hervorbringt. Auch die Phasenverschiebung durch Blaulicht erfolgt nicht über diesen Weg.

16.7 Mutationen im circadianen System

Von *Neurospora crassa* sind inzwischen mehr als 5000 Mutanten bekannt. Bei einigen ist die rhythmische Konidienbildung beeinflusst (Übersicht [849]). Einige dieser Uhr-Mutanten haben die Temperaturkompensation verloren und in einigen weiteren Fällen ist die Empfindlichkeit gegenüber Licht betroffen ([922], [921], [476],

[320]). Bei anderen Mutationen ist die Periodenlänge verändert. Einige dieser Gene sind pleiotrop oder wirken Organismus-spezifisch und damit sind damit ohne Informationsgehalt. Die kanonischen Uhr-Gene sind in Tabelle 16.1 zusammengestellt. Von der *frq* Mutante 9 sind Allele bekannt. Weitere Mutanten sind bekannt, aber ihr Einfluss auf die circadiane Uhr ist gering. Besonders intensiv wurden die *frq* Mutanten untersucht. Sie haben schnellere oder langsamere circadiane Uhren als der Wildtyp, aber eine normale Wachstumsrate.

Das *frq* Gen befinden sich auf dem Chromosom IVR (siehe Abbildung 16.14). Für den Rhythmus spielt der Locus oder das Genprodukt eine entscheidende Rolle, denn Wachstum und Entwicklung aller *frq* Mutanten ist normal. Normalerweise fällt bei einer Mutation ein Merkmal aus. Während die meisten Verlustmutanten rezessiv sind, zeigen die *frq* Mutanten unvollständige Dominanz. Heterokaryons⁷ weisen einen Gendosis-Effekt auf: Zwischen der phänotypischen Periodenlänge und der Gendosis der *frq1*-Kerne gibt es eine Proportionalität (Abbildung 16.13). All das spricht für eine entscheidende Rolle von *frq* oder dem *frq*-Produkt FRQ für den circadianen Rhythmus.

16.8 Der Uhr Mechanismus von *Neurospora*

Wie kontrollieren circadiane Uhren die Genexpression und wie interagieren sie mit der Umwelt? Verschiedene Arbeits-

⁷Heterokaryons werden hergestellt, indem man Mycelien zweier verschiedener Genotypen so miteinander verschmilzt, dass verschiedene Allele eines Locus in verschiedenen Kernen sind, aber das gleiche Cytoplasma haben.

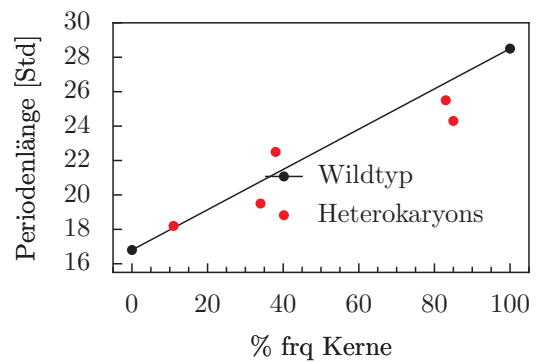


Abbildung 16.13: Heterokaryons (siehe Fußnote 16.7) von *Neurospora* zeigen einen Gendosis-Effekt: Die phänotypische Periodenlänge (y-Achse) und die Gendosis der *frq* 7-Kerne (x-Achse) sind proportional zueinander. Schwarze Punkte: Wildtyp (links) beziehungsweise *frq* 7 (rechts). Nach [922]

gruppen versuchten, diese Fragen zu beantworten und Übersichten der genetischen ([424], [420], [421], [423]) und molekularbiologischen Untersuchungen ([337], [27], [918], [904], [343], [844], [920]) sind verfügbar. Der Mechanismus, der diesen circadianen Rhythmen zugrunde liegen soll, wird im folgenden besprochen. Er ist ziemlich kompliziert. Beim *Neurospora*-System interagieren circadiane Kontrolle, Kontrolle durch Licht, Stoffwechselkontrollen und Kontrollen der Entwicklung miteinander.

Hier sollen die circadiane Kontrolle, die Kontrolle durch Licht und die Funktion auf molekularer Ebene besprochen werden. Zunächst werden wir die Spieler kennen lernen, dann das Spiel (die Interaktionen zwischen den Spielern), und schließlich die Regeln und Ziele des Spiels.

16.8 Der Uhr Mechanismus von Neurospora

Tabelle 16.1: *Clock Gen Mutanten, die circadiane Rhythmen von Neurospora beeinflussen.* TC Temperaturkompensation, NC Arrhythmie unter bestimmten Bedingungen, sehr lange, nicht-circadiane Perioden, keine Synchronisation durch LD, TS Temperatur-empfindlich, NC Nährstoff-Kompensation. Aus [920]

Genname	Periodenlänge in Std	beeinflusst	Referenz
cel	variabel	TC	[968]
chr	23.5	TC	[843]
frq1	16		[425]
frq2	19		[475], [425]
frq3(=4,6)	24	TC	[475], [425], [242]
frq7(=8)	29	TC	[475], [425], [242]
frq9	konditional, NC	frame shift Mut.,TC,NC.,syn.	[921], [922]
frq10	konditional, NC	frq Null, TC, NC	[25]
frq11	konditional, NC	R nur < 27 ⁰ C	[1056], [474], [904]
prd-1	26	TC	[424],[422]
prd-2	25.5		[420], [424], [475]
prd-3	25	TC	[420], [424], [475]
prd-4	18	TC	[420], [424], [475]
prd-6	kurz	TS,epistatisch für prd-2	[1031]
vvd	23	Phasenmut., 4 h früher	[594]
wc-1	konditional-NC		[269]
wc-2	konditional-NC	TC	[242]
pol-1	lang		[1111]
rhy-1	konditional		[230]
un-10	lang		[922]
un-16	lang, konditional	TS	[518]
un-18	lang, conditional	TS, RNA Polymerase I UE	[518]

16.8.1 Die Spieler und die Bühne

Um circadiane Oszillationen von *Neurospora* und anderen Organismen zu verstehen, müssen zunächst die Spieler des Spiels charakterisiert werden. Wenn eine rhythmische Variable gefunden wurde, muss entschieden werden, ob sie ein Zeiger der Uhr oder ein Teil des Uhrwerks ist. Gehört sie zu den Zustandsvariablen oder nur zu den Parametern, die den Oszillator charakterisieren? Wenn es sich um einen Bestandteil des Uhrwerks handelt, müssen folgende Kriterien erfüllt sein):

- Behandlungen oder Mutationen, die Phase oder Periode des circadianen Rhythmus beeinflussen, ändern auch die Eigenschaften der zur Diskussion stehenden Komponente.
- Störungen der Komponente (chemische, Mutationen) verändern Phase oder Periode aller beobachteten Rhythmen.
- Sowohl Zunahme als auch Abnahme der Komponente beeinflusst die beobachteten Rhythmen, und zwar gegenläufig.
- In einem Modell, das die bekannten Eigenschaften des Oszillators simuliert, muss die Komponente als Zustandsvariable oder als Parameter erscheinen.

Im folgenden werden einige der wesentlichen Komponenten des circadianen Uhrwerks vorgestellt. Es gibt sicherlich noch mehr, wie Tabelle 16.1 vermuten lässt.

FRQ: Das Produkt FRQ der *frq*-mRNA des *frq*-Gens ist eins der Hauptspieler im circadianen Spiel von *Neurospora crassa*.

Das *frq* Gen wurde kloniert (durch Chromosomen walk) und sequenziert (siehe Abbildung 16.14 und [26], [27]). Es ist eine 7.7 kb DNA mit zwei Transkripten (4 und 4.5kb). Die Struktur ist im unteren Teil der Abbildung gezeigt. Wird eins der beiden Transkripte deletiert, fällt die Funktion aus.

Die Mutation *frq*³ betrifft Aminosäure 364 (mit einer Periodenlänge von 24 Stunden statt 21.5 beim Wildtyp bei 25⁰C). Die Mutation *frq*⁷ und *frq*⁸ betrifft Aminosäure 459 (mit einer Periodenlänge von 29 Stunden). Die Mutation *frq*³ betrifft Aminosäure 364 (mit einer Periodenlänge von 16.5 Stunden). Die Mutation *frq*¹ betrifft Aminosäure 482, *frq*⁹ ist eine nonsense Mutation. *frq*²*frq*⁴*frq*⁶ betreffen Aminosäure 895 (mit einer Periodenlänge von 19 Stunden).

Alle *frq*-Mutationen sind Punktmutationen im ORF. Sie wurden mit Ausnahme von *frq*⁹ mit Nitrosoguaninmutagenese gewonnen. Die Null-Mutante *frq*⁹ (vorzeitiges Ende bei 674), erhielt man durch UV-Mutagenese mit einer Deletion eines Basenpaares, wodurch der Leserahmen verschoben ist. *frq*¹⁰ ist mit gentechnischen Methoden hergestellt worden (ohne *frq* Locus). Sowohl bei *frq*⁹ als auch bei *frq*¹⁰ variiert die Periodenlänge bei unterschiedlichen Temperaturen stark. Die Temperaturkompensation des Rhythmus ist aufgehoben. Es handelt sich um Missense- oder Nonsense-Mutationen im *frq*-ORF. Regulations-Region, Promotor-Region und kleines Transkript sind nicht betroffen. Bei *frq*² ist ein Alanin in ein Threonin mutiert, bei *frq*⁷ ein Glycin in Asparaginsäure. Alle Mutanten mit längerer Periode sind im nicht-konservierten Bereich mutiert, alle Mutanten mit kürzerer Periode (*frq*^{1,2,4,6}) im konservierten Bereich.

Vergleicht man die Sequenzen mit anderen *Neurospora*-Arten, sind sie hoch homolog. Das *frq*-Homolog entfernter verwandter Arten (*Sordaria fimicola*) macht die *frq*-Null-Mutante von *Neurospora crassa* wie-

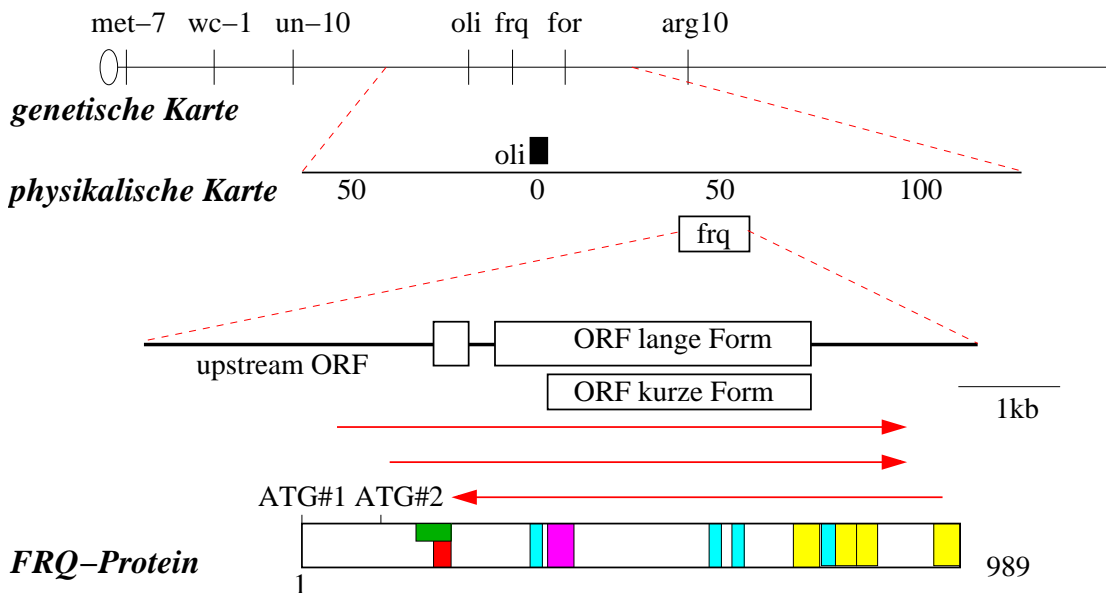


Abbildung 16.14: Lage und Struktur des *frq*-Gens von *Neurospora crassa*. Das *frq*-Gen liegt auf dem rechten Arm des Chromosoms VII zwischen *oli* und *for*. Eine physikalische Karte (darunter) ergänzt diese genetische Karte und zeigt die Lage des *frq*-Gens etwa 50 kb von *oli* entfernt. Die Position wurde durch Inserte von Phagen (λ) und Cosmiden (*cos*) bestimmt. Ein 7.7 kb DNA-Fragment mit dem *frq*-Gen in der Mitte ist gezeigt. Der *frq*-Locus besteht unter anderem aus einem offenen Leserahmen ORF, das für ein 4.5 kb großes Transkript kodiert (oberer Pfeil nach rechts). Möglicherweise gibt es noch ein überlappendes seltenes Transkript (Pfeil nach links), das vielleicht vom Gegenstrang kodiert wird. Außerdem scheint noch ein weiteres kleines kodierendes Transkript vorhanden zu sein (zweiter Pfeil nach rechts). Das große Transkript kodiert für ein Protein (ganz unten) mit 989 Aminosäuren. Es enthält einen basischen Teil (blau), TG/SG repeats (violett), eine Kernlokalisations-Sequenz (rot), eine Helix-turn-Helix Domäne (grün), konservierte saure Domänen (gelb) mit hohem Seringehalt, und weitere saure Gebiete (gelb). Nach [26] (Lage von *frq*) und [77] (*frq*-Locus und FRQ-Protein)

der rhythmisch, obwohl *Sordaria* keine Konidien bildet. *frq* ist also kein Gen, welches nur bei der asexuellen Entwicklung beteiligt ist. Vielmehr ist es ein Kontrollgen, das für die Funktion der circadianen Uhr wichtig ist. FRQ ist bei *Neurospora* für die Periodenlänge verantwortlich *und* für die Temperaturkompensation der Uhr. Diese Uhr steuert verschiedene Stoffwechselwege ([1001], [27]).

WC-1, WC-2 und WCC: Zwei weitere Spieler sind wichtig, White Color WC-1 und WC-2. Sie werden durch die *wc-1* und *wc-2* Gene exprimiert. Beide wurden kloniert. *wc*-Mutanten haben eine niedrige *frq*-Expression im Dunkeln und zeigen keinen circadianen Rhythmus. Auch Temperatur kann bei diesen Mutanten keinen Rhythmus induzieren. Das zeigt, dass WC-1 und WC-2 Komponenten der Uhr sind oder eng mit Faktoren der Uhr verbunden sind. Es handelt sich um Transkriptionsfaktoren mit DNA Bindungsstellen, trans-aktivierenden Domänen und 'PAS' Domänen für Protein-Protein Interaktionen. PAS Domänen werden bei vielen regulatorischen Proteinen gefunden, die bei der Signalübertragung und Wahrnehmung verschiedener Reize (Licht, chemische Verbindungen, Sauerstoff) eine Rolle spielen. Im vorliegenden Fall erkennt die PAS Domäne Bindungsstellen Licht regulierter Promotoren und dient vielleicht dazu, zwischen Rezeptoren und Signal-Transduktions-Komponenten zu interagieren. PAS Domänen finden sich auch in Phytochromen und in anderen Uhr-Proteinen (zum Beispiel im PER von *Drosophila*). Das könnte darauf hinweisen dass Uhr-Proteine sich aus Proteinen entwickelten, die auf Licht reagieren ([269]). Außerdem gibt es eine Sequenz-Homologie

zwischen WC und PER, die sich offenbar auch auf die circadiane Uhr der Maus erstreckt ([19], [773]).

WC-1 und WC-2 dimerisieren miteinander und bilden dabei den White Color Komplex WCC. Die PAS Domäne wird zur Dimerisierung benutzt. WCC bindet an zwei Stellen an den Promoter des *frq* Gens. Dadurch wird die Expression des *frq* Gens aktiviert. Die primären Transkripte werden in einer komplexen Art gespliced, was größere Wirkungen auf das produzierte Proteine hat. WCC überträgt Licht Signale auf Licht-empfindliche und Uhr-kontrollierte Gene (Pfeile auf *frq*, *wc-1* und *ccg* in Abbildung 16.16). WC-2 ist ein häufiges, konstitutives Kernprotein, welches als Gerüst dient, um FRQ und WC-1 (die außer Phase sind) miteinander interagieren zu lassen ([309]).

VVD: Kürzlich wurde ein weiterer Spieler im circadianen System von *Neurospora* gefunden. Das vivid Gen (*vvd*) transkribiert VVD, ein neu entdecktes Mitglied der PAS Proteine. Es wurde geklont und charakterisiert ([594]). Licht induziert es rasch, aber es wird unabhängig davon von der circadianen Uhr kontrolliert. Es ist ein kleines Protein mit einer PAS Domäne. Es beeinflusst Eingang *und* Ausgang der Uhr, ohne Teil des Uhr-Mechanismus zu sein (*vvd* Null-Mutanten sind noch rhythmisch).

Andere Spieler: Andere Spieler müssen am circadianen System von *Neurospora* beteiligt sein, da *frq*-Null Mutanten noch rhythmisch sind (allerdings nicht circadian). Diese Spieler sind bisher nicht bekannt (siehe Unterabschnitt 16.8.2).

16.8.2 Das Spiel

Das Produkt FRQ des *frq*-Gens ist eine essentielle Komponente (eine Zustandsvariable) des circadianen Oszillators von *Neurospora*. Die mRNA und Protein-Produktion des *frq*-Gens sind Teile des Rückkopplung-Systems, aus dem die circadiane Uhr besteht. Die Produkte des *frq*-Locus regulieren sich selbst ([26], [27]). Das scheint bei circadianen Oszillatoren allgemein der Fall zu sein. Das zugrunde liegende Prinzip wurde durch [1282] mit einem molekularen Rückkopplungs-Oszillator von Goodwin ([511], Abbildung 16.15) simuliert.

Vor allem durch molekularbiologische Daten der Gruppe von Dunlap wurde ein spezifischeres Modell für die circadiane Uhr von *Neurospora* entwickelt, welches in Abbildung 16.16 gezeigt ist. Danach ist das Produkt FRQ des *frq* Gens eine essentielle Komponente des circadianen Oszillators. Die mRNA und das FRQ Protein des *frq* gens sind Teile des Rückkopplungssystems, in dem FRQ seine eigene Expression über den *white color* Komplex WCC regelt ([865]). FRQ würde demnach eine Zustandsvariable im circadianen System sein ([27]). Dass die Proteinsynthese für die Übertragung des Blaulicht-Signals auf die circadiane Uhr wichtig ist, war bereits seit einiger Zeit bekannt, da Proteinsynthese-Hemmer mit der Phasenverschiebung durch Lichtpulse interagieren und als Puls gegeben den Rhythmus je nach Zeitpunkt der Zugabe phasenverschieben. FRQ wird mit der Zeit immer stärker phosphoryliert, vor allem durch eine Calcium/Calmodulin-abhängige Phosphokinase. Seine Konzentration sinkt mit der Phosphorylierung ab ([1591]).

Das *frq*-Gen wird in zwei Formen abgelesen, als sFRQ und als lFRQ, Sie sol-

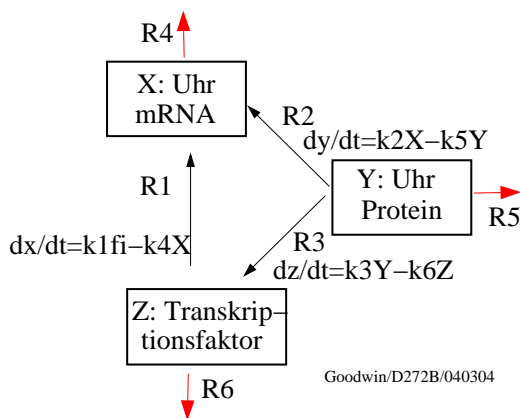


Abbildung 16.15: Molekularer Rückkopplungs-Oszillator nach Goodwin. Das Uhr-Protein Y hemmt seine eigene Transkription aus der Uhr-mRNA (X) über den Transkriptionsfaktor Z. Die Produktionsrate der Zwischenprodukte Y und Z sind lineare Funktionen der Konzentrationen von X beziehungsweise Y. Die X Produktion verläuft ohne Hemmung mit konstanter Geschwindigkeit. Sie wird jedoch durch Z auf Grund des Hemm-Faktors f_i gehemmt. Jedes Zwischenprodukt I (X, Y oder Z) wird in folgender Weise $\rightarrow k_s \rightarrow I \rightarrow k_d \rightarrow I$ (S) produziert und abgebaut, wobei k_s die Syntheserate-Konstante (k_1, k_2, k_3) und k_d die Abbaurate-Konstante (k_4, k_5, k_6) ist. I in (S) schwankt zwischen hohen und niedrigen Werten je nachdem, ob die Synthese-Reaktionen ablaufen oder, auf Grund der Hemmung durch Z, nicht ablaufen. Die Reaktionskette (S) besagt, dass die Relaxationszeit (Zeitskala der Annäherung an das Gleichgewicht in I) nur von k_d abhängt, und dass die Periodenlänge der Oszillation nur durch k_d bestimmt wird.

Reaktion R1: Bildung von X, R2: Synthese von Y, R3: Produktion von Z, R4 bis R6 (rote Pfeile): Abbaureaktionen. Hemmfaktor $f_i = 1/(1 + z^9)$. Nach [1282], auf [511] und [1047] basierend

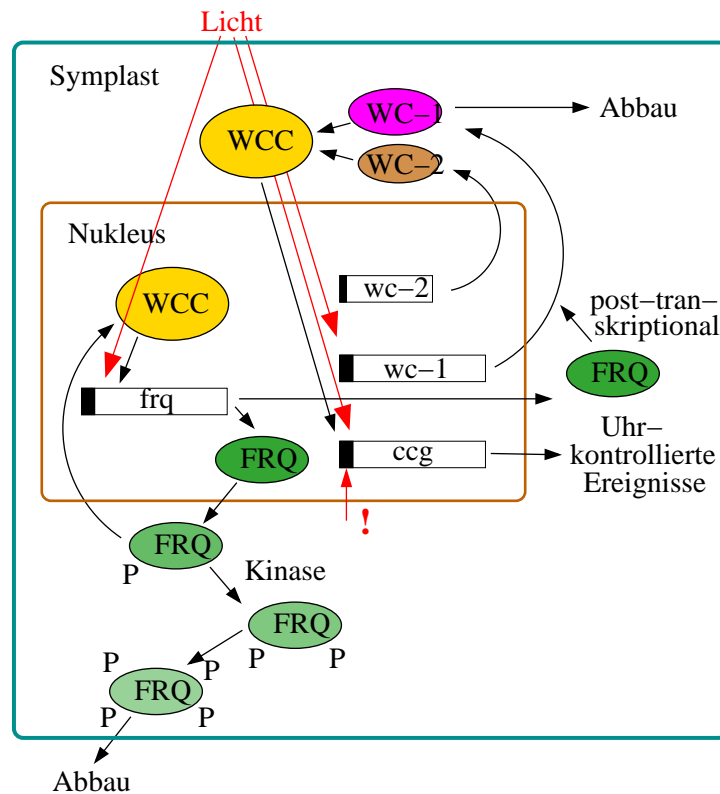


Abbildung 16.16: Modell des Rückkopplungs-Oszillators von *Neurospora crassa*. mRNA und FRQ Protein Produktion des *frq*-Gens sind Teile des Rückkopplungs- Systems im circadianen Uhrwerk. FRQ spielt mehrere Rollen. Es reguliert die *frq*-mRNA über trans-wirkende Faktoren circadian regulierter Elemente (CCRE's) und bewirkt auf diese Weise eine spezifische Transkription zu bestimmten Tageszeiten. Es aktiviert weiterhin direkt oder indirekt Gene, die auf diese Weise durch die circadiane Uhr kontrolliert und deshalb 'clock controlled genes' (ccg's) genannt werden.

Das *frq*-Gen wird in zwei Formen abgelesen, nämlich als sFRQ und als lFRQ. Sie sollen für die Temperaturkompensation zuständig sein (siehe Abbildung 16.17 und 16.18). Durch Phosphorylierung werde die beiden FRQ-Formen abgebaut.

Außerdem wird die Wirkung des Lichts als dem wichtigsten Zeitgeber gezeigt. Licht beeinflusst die Transkription des *frq*-Gens, und das Protein WCC spielt eine Rolle für das Weiterleiten des Lichtsignals. In der späten Nacht und am frühen Morgen verfrüht ein Lichtpuls den Rhythmus. Das ist maximal, wenn viel *frq* mRNA vorhanden ist. Am späten Tag und in der frühen Nacht verzögert ein Lichtpuls den Rhythmus. Zu dieser Zeit nimmt die Konzentration von FRQ ab. Da jedoch der Lichtpuls zu mehr *frq* mRNA führt, dauert es länger, bis die mRNA und FRQ reduziert sind. Licht beeinflusst außerdem die Uhr-kontrollierten Gene (ccg's) auch direkt. WC-2 spielt dabei eine Rolle. Es wird im Dunkeln re-aktiviert. Nach [343]

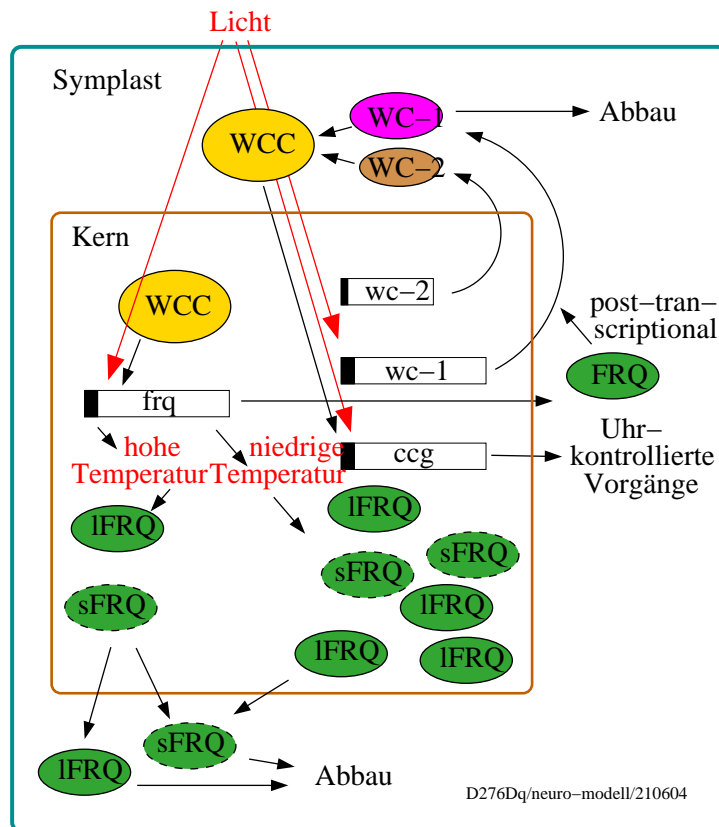


Abbildung 16.17: Temperaturwirkungen auf den *frq* Oszillator von Neurospora: Das *frq*-Gen wird in zwei Formen abgelesen, nämlich als *sFRQ* (gestrichelte grüne Ovale) und als *IFRQ* (solide grüne Ovale), die für die Temperaturkompensation verantwortlich sein sollen (siehe auch Abbildung 16.18); bei niedrigerer Temperatur wird mehr *IFRQ* gemacht als bei höherer Temperatur. Durch Phosphorylierung werden die beiden *FRQ*-Formen abgebaut (ganz unten). Nach [343]

16 Circadian Rhythmen beim Schimmelpilz Neurospora

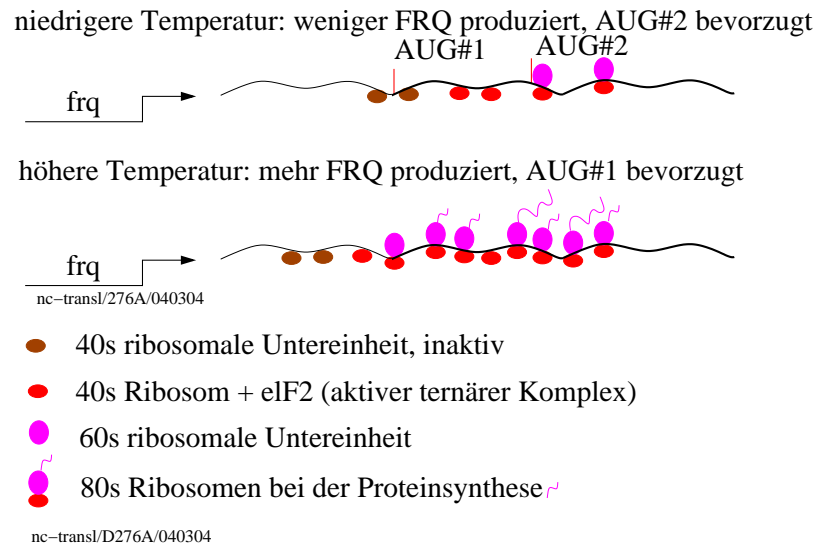


Abbildung 16.18: Die *frq*-Gene von *Neurospora* werden vom Initiierungs-Codon AUG#1 oder AUG#2 aus abgelesen. Es entsteht ein kürzeres Protein sFRQ oder ein längeres Protein lFRQ. Wie viel von jedem gemacht wird, wie also das Verhältnis der beiden Formen zueinander ist, hängt von der Temperatur ab. Auf diese Weise soll die Temperaturkompensation des circadianen Oszillators von *Neurospora* entstehen. Durch Phosphorylierung werden die beiden FRQ-Formen abgebaut. Nach [343]

len für die **Temperaturkompensation** vollständig sein (siehe Abbildung 16.17 und 16.18). Durch Phosphorylierung werde die beiden FRQ-Formen abgebaut.

Licht beeinflusst das circadiane System, indem es die *frq* Expressierung über den WCC Komplex aktiviert. Der Komplex wird durch Dimerisierung des WC-1 und WC-2 Proteins gebildet (Einzelheiten auf Seite 414). Abbildung 16.16 illustriert den Weg, auf dem Licht das Uhrwerk beeinflusst, und Abbildung 16.19 zeigt Einzelheiten des Lichteffektes auf den WCC Komplex und seine Änderungen.

Es wurde vorgeschlagen ([918]), dass Licht die circadiane Uhr beeinflusst, indem es die negative RÜCKKOPPLUNG des FRQ auf seine eigene Synthese ausschaltet: Die Repression durch FRQ wird aufgehoben (oder: trotz Gegenwart von

FRQ findet Induktion statt). Dieser Effekt des Lichtes kann aufgehoben werden, wenn die Proteinsynthese oder mRNA Produktion gehemmt werden. Licht erhöht die *frq*-RNA-Menge um das 4 bis 25-fache ([270]). Bereits zwei Minuten nach dem Lichtpuls steigt die *frq*-Transkription und erreicht ihren höchsten wert 15 Minuten später. Danach nimmt es ab. Der Übergang in Dunkelheit verringert die Menge an *frq* Transkript durch Abbau. Zusätzliche Hemmung des *frq*-Promotors durch FRQ setzt die Uhr neu ([27]). Aktivierung tritt auf, wenn Licht während der späten Nacht oder am frühen Morgen gegeben wird und ist der erste Uhr-spezifische Effekt des Lichtes. Wird die Synthese des FRQ blockiert, kann Licht die Uhr nicht mehr zurücksetzen ([270]). Dieses Modell-Konzept erklärt die Wirkung einzelner

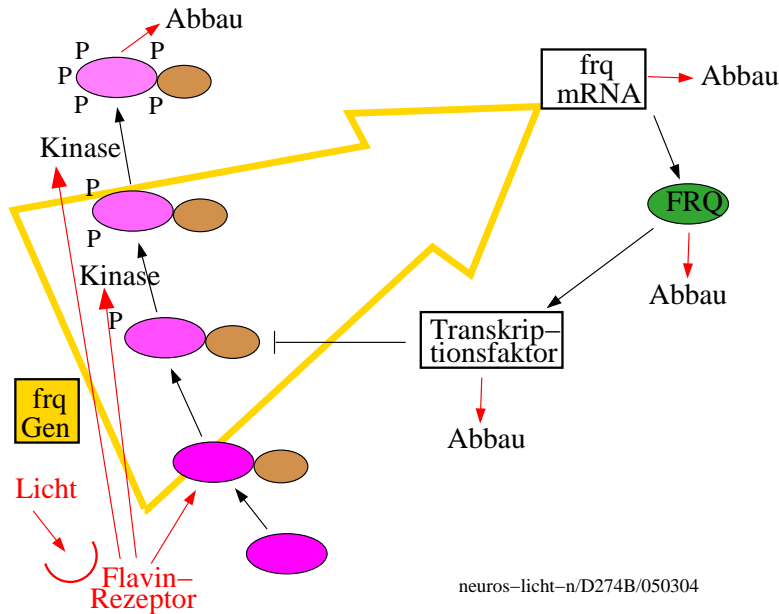


Abbildung 16.19: Wirkung des Lichtes auf den molekularen Rückkopplungs-Oszillator von Neurospora. Das Uhr-Protein FRQ (rechts) hemmt seine eigene Transkription durch die frq-mRNA (oben rechts) über einen Transkriptionsfaktor (unten). Im Licht wird die frq-Transkription auf folgende Weise erhöht: Licht wird über einen Flavin-Rezeptor aufgenommen und interagiert (rote Pfeile vom Flavin-Rezeptor) mit der frq Gen Expression. Der WCC Komplex (WC-1, lila und WC-2, braun) spielen hier eine entscheidende Rolle. WC-1 wird konstitutiv im Dunkeln exprimiert (unten). Mit Licht bildet es mit WC-2 den WCC Komplex. Dieses neu synthetisierte WCC (zweites von unten) wird sowohl im Licht als auch im Dunkeln inaktiviert. Eine äußerst wenig phosphorylierte Form des WCC (drittes von unten) tritt im Dunkel auf und wirkt als Transkriptionsfaktor für frq (hellgelber Pfeil). Es kann durch den Transkriptionsfaktor gehemmt werden. Licht aktiviert eine Kinase, die die Phosphorylierung des WC-1 im WCC erhöht (viertes von unten). Das verstärkt die frq-Transkription (großer gelber Pfeil). Außerdem ist der Transkriptionsfaktor nicht mehr in der Lage, die Transkription zu hemmen. Hyperphosphoryliertes WC-1 wird abgebaut (oben mit linkem roten Pfeil). Neu synthetisiertes WC-1 ersetzt dieses WC-1 und das WCC wird wieder inaktiv. Nach [1283]

Lichtpulse auf den Rhythmus der Konidienbildung im Dauerdunkel, das Verhalten unter Licht-Dunkel-Wechsels und unter Skelett- Photoperioden. Es erklärt auch, wie ein Lichtsignal den Rhythmus verfrüht oder verzögert je nach der Phase, zu der es gegeben wurde (Abbildung 16.16).

Die phasenverschiebende Wirkung des Lichtpulses läuft nach diesem Modell folgendermaßen ab: Licht wird vom Photorezeptor aufgenommen und induziert sehr rasch die Expression von *frq*, wenn es während der späten Nacht oder am frühen Morgen gegeben wurde (die circadiane Aktivierung würde einige Stunden dauern). Die Menge an *frq* mRNA und FRQ steigt früher als ohne Lichtpuls und verfrüht den Rhythmus. Licht am späten Tag und frühen Abend erhöht die Expression der *frq*- und FRQ-Synthese unmittelbar. Das verzögert den FRQ-Abbau und der Rhythmus wird verzögert. Es gibt eine enge Korrelation zwischen der Dosis-Respons der *frq* mRNA und der Phasenverschiebung als Reaktion auf die Lichtmenge. Wird die Synthese von FRQ blockiert, kann Licht die Uhr nicht mehr verstellen ([270]).

WCC überträgt Lichtsignale auch auf Licht-empfindliche und Uhr-kontrollierte Gene (Pfeile auf *frq*, *wc-1* und *ccgs* in Abbildung 16.17, [28]) unabhängig vom Effekt auf die Uhr. Es gibt weitere Gene, die sowohl durch die Uhr als auch direkt durch Licht kontrolliert werden. Ein Beispiel ist in Abbildung 16.20 gezeigt. Es handelt sich dabei um den *eas*-Promotor und zeigt die Anordnung der regulatorischen Elemente, unter anderem die auf Licht empfindlichen.

Schließlich ist *vivid* Gen (*vvd*) am Spiel beteiligt. Es beeinflusst Eingänge und Ausgänge der Uhr. Es wird durch Licht in-

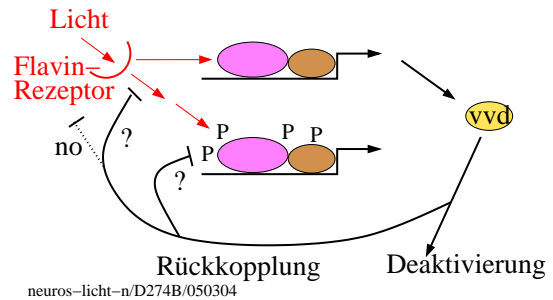


Abbildung 16.21: Das *vivid* Gen *vvd* wird durch Licht induziert, dass es über einen Flavin-Photorezeptor via Transkriptionsfaktor WCC (besteht aus WC-1, violett, und WC-2, braun, oben) empfängt. Es koppelt entweder über den Eingangsweg des Lichtes zurück auf den Transkriptionsfaktor WCC des *frq* Gens (Mitte) (rechtes ?) oder zum Lichtsignal-Transduktionsweg des Photorezeptors zum Transkriptionsfaktor WCC des *frq* Gens (linkes ?), aber nicht (no) zum Photorezeptor (punktierter Weg). Das *vivid* Gen wird also durch Licht induziert, aber unabhängig davon durch die circadiane Uhr kontrolliert, ohne ein Teil des Uhr-Mechanismus zu sein. Nach [900]

duziert, aber unabhängig davon durch die circadiane Uhr kontrolliert, ohne ein Teil des Uhr-Mechanismus zu sein (siehe Abbildung 16.21).

Temperatur

Wie Lichtpulse sind auch Temperaturpulse in der Lage, den circadianen Rhythmus von *Neurospora* zu verschieben ([452], [905], [510]). Innerhalb bestimmter Grenzen wird die Periodenlänge nur geringfügig von der Umgebungstemperatur beeinflusst. Sowohl Temperaturpuls-Wirkungen als auch Temperaturkompensation der Uhr müssen durch ein vernünftiges molekular-biologisches Modell erklärt werden können.

Temperatureffekte werden bei *Neuro-*

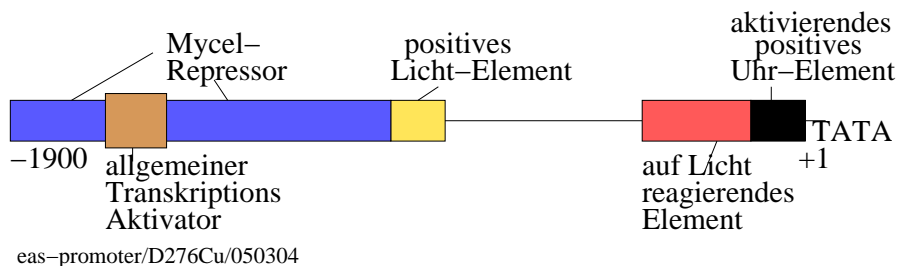


Abbildung 16.20: Anordnung der regulatorischen Elemente des *eas*-Promotors von *Neurospora*. Es handelt sich um den Promotor eines Uhr-kontrollierten Gens (*clock controlled gene, ccg*) mit 1900 Basenpaaren, einem Mycel-Repressor (blau), einem allgemeinen Transkriptions-Aktivator (braun), einem positiven Licht-Element, einem weiteren auf Licht reagierendes Element und ein aktivierendes positives Uhr-Element. CAAT und TATA-Box sind angegeben. Nach [343]

spora durch post-transkriptionale Kontrolle erzeugt ([905]). Während der Translation werden zwei verschiedene FRQ Formen von zwei Initiations-Codons gemacht, nämlich sFRQ und IFRQ. Jede dieser Formen könnte zu einer Oszillation bei bestimmten Temperaturen führen, aber für einen robusten Rhythmus sind beide nötig ([904]). Nicht nur die Menge des FRQ hängt von der Temperatur ab. Die Temperatur bestimmt auch das Verhältnis von sFRQ zu IFRQ, indem es verschiedene Initiations-Codons bei unterschiedlichen Temperaturen bevorzugt. Wird eine der Initiations-Codons deletiert, ist der Temperaturbereich geringer, der die Rhythmik erlaubt. Dieser Adaptationsmechanismus vergrößert also den physiologischen Temperaturbereich für die Funktion der Uhr ([474]).

Das Einstellen des Rhythmus durch eine Temperaturstufe reflektiert ebenfalls post-transkriptionale Regulationen. Obwohl die Oszillationen bei verschiedenen äußeren Temperaturen gleich sind, unterscheiden sich die mittleren Niveaus, um die die FRQ-Werte schwanken. Bei einer höheren Temperatur ist das Niveau höher

(in Abbildung 16.22 illustriert).

Eine Temperaturstufe nach oben oder unten entspricht verschiedenen Phasen der Uhr, obwohl die Komponenten nicht synthetisiert oder abgebaut werden. Nach der Stufe werden die relativen Mengen von *frq* mRNA und FRQ entsprechend der neuen Temperatur empfunden, und die Rückkopplungsschleife reagiert rasch und proportional dazu in seiner Dynamik. Wenn es nicht genug FRQ nach der Temperaturstufe gibt, um WCC abzuschalten, wird mehr gemacht. Auf diese Weise stellt die Temperatur anders als ein Lichtpuls den Rhythmus unmittelbar und aus der Rückkopplungsschleife heraus. Auch kleine Temperaturänderungen können die Phase stärker als Lichtpulse beeinflussen.

Temperaturkompensation soll das Ergebnis der Expression unterschiedlicher Mengen der beiden verschiedenen Arten von FRQ bei höherer und niedrigerer Umgebungs-Temperatur sein ([904]). Bei höherer Temperatur wird mehr sFRQ gemacht, bei niedrigerer Temperatur mehr IFRQ. Somit hängt das Verhältnis der beiden FRQ's zueinander von der Temperatur ab. Auf diese Weise soll die Tempera-

16 Circadiane Rhythmen beim Schimmelpilz Neurospora

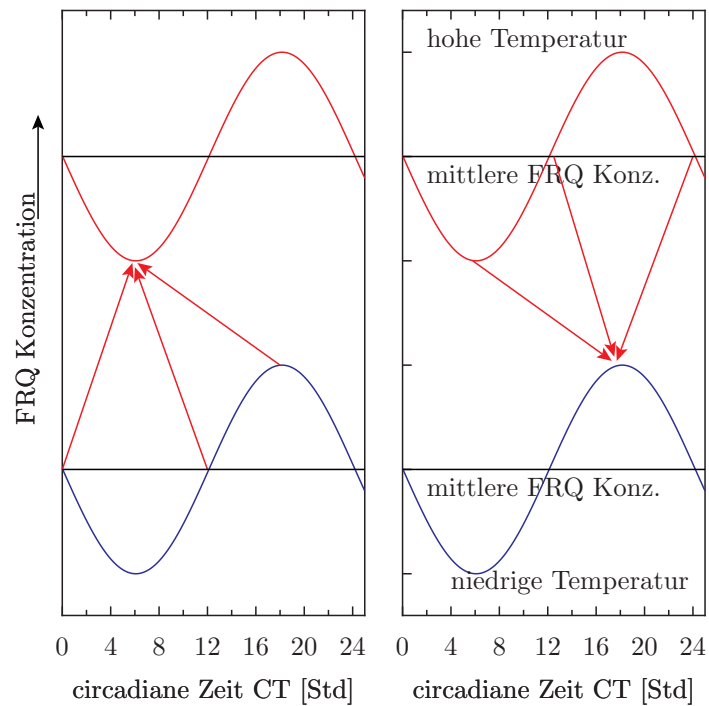


Abbildung 16.22: Die Uhr von Neurospora wird mit einer Temperaturstufe nach oben (links) auf Abend verschoben (rote Pfeile), wo das FRQ-Niveau niedrig ist (obere Kurve). Temperaturstufen nach unten (rechts) verschieben zu einer Morgenphase, wo das FRQ-Niveau hoch ist, und zwar unabhängig von der Phase des Zyklus, zu dem die Stufe erfolgt (Ursprung des jeweiligen roten Pfeils im rechten Teil). Nach [339]

turkompensation der circadianen Oszillationen von *Neurospora* zustande kommen (Abbildung 16.16).

FLO Oszillator Die Rolle des FRQ wurde kürzlich in zweierlei Weise neu interpretiert: Eine Gruppe zieht in Zweifel, ob es wirklich ein essentieller Bestandteil des circadianen Uhrwerks ist (also ein Rädchen im Uhrwerk). Sie behauptet, dass FRQ nur an Prozessen beteiligt ist, die vor dem eigentlichen Oszillator liegen und (über Lipid-Signale?) auf den richtigen Oszillator einwirken ([1250], [845]). Es wurde vorgeschlagen ([1250]), Transkription und Feedback des Proteins auf seine eigene mRNA-Bildung aus dem eigentlichen Oszillator herauszunehmen (Abbildung 16.23).

Die andere Gruppe fügt einen weiteren Oszillator (oder vielleicht auch mehrere?) zum FRQ-Oszillator hinzu (so genannter FRQ-less Oszillator FLO). Obwohl der FRQ Oszillator für den circadianen Rhythmus benötigt wird, ist er wahrscheinlich nicht ausreichend ([680]).

Gründe dafür, einen zusätzlichen Oszillator anzunehmen, sind frühere Berichte über die *frq9* Mutante ([921], [922]). Danach zeigt diese Mutante noch einen Rhythmus, auch wenn ihm mehrere Charakteristika eines echten circadianen Rhythmus fehlen. So taucht der Rhythmus nur in einem Teil der Kulturen in den Wachstumsröhrchen auf, die Periodenlänge ist ziemlich variabel (12 bis 35 Stunden), der Rhythmus kann nicht durch Lichtzyklen synchronisiert werden, und er besitzt keine Temperatur- und Nährmedium-Kompensation. Sie erinnert uns an den eigentümlichen Rhythmus von *Thalassomyxa australis* (siehe Abschnitt 18.4) und stellt vielleicht einen Entwick-

lungsrhythmus dar.

16.8.3 Ziele des Spiels

Das Spiel hat folgende Ziele:

Eine zuverlässige Uhr: Der Mechanismus eines circadianen Oszillators, der aus miteinander verknüpften positiv und negativ wirkenden Rückkopplungsschleifen besteht, bestimmt nicht nur die Periodenlänge der circadianen Uhr, sondern verleiht ihr auch Robustheit und Zuverlässigkeit. Die Stärke der FRQ Oszillation und damit die Robustheit des Rhythmus nehmen mit der Menge an WC-1 und WC-2 zu ([1591]).

Synchronisation durch Licht: Eine circadiane Uhr ist in der Lage, auch unter Dauerlicht (oder Dauerdunkel) und konstanten Temperaturbedingungen zu laufen und von ihr abhängige Ereignisse zu steuern. In der Natur muss sie aber auf den 24 Stunden Tag synchronisiert werden. Sonst würde sie rasch außer Takt kommen mit dem Tag-Nacht-Zyklus und könnte nicht mehr als zuverlässige Uhr dienen. Wir sahen, dass dafür Photorezeptoren und Transduktionswege zur Uhr vorhanden sind.

Synchronisation durch Temperatur:

Temperaturzyklen sind bei *Neurospora* noch stärkere Zeitgeber als Licht-Dunkel-Zyklen. Das könnte für einen Pilz wichtig sein, der oft auf Substraten wächst, die nicht dem Tageslicht ausgesetzt sind.

Temperaturkompensation: Zusätzlich liefert der circadiane Uhr-Mechanismus von *Neurospora* eine

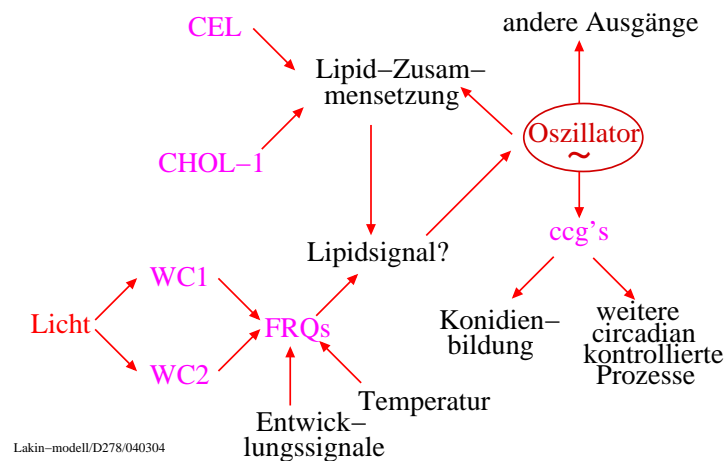


Abbildung 16.23: Nach Lakin-Thomas ist FRQ nicht direkt ein Bestandteil des circadianen Oszillators, sondern vielmehr ein Teil vor dem Oszillator. Licht wirkt über WC-1 und WC-2 auf FRQ (Temperatur und Signale der Entwicklung beeinflussen ebenfalls FRQ). FRQ beeinflusst den circadianen Oszillator über Lipid-Signale. Experimente mit der Mutante *cel* und *chol-1* sprechen für diese Interpretation. *CEL* und *CHOL-1* beeinflussen die Lipid-Zusammensetzung und damit das Lipid-Signal und den Oszillator. Der circadiane Oszillator kontrolliert 'clock controlled genes' (*ccg's*), die Konidienbildung und andere Prozesse beeinflussen. Der circadiane Oszillator hat Ausgänge und einer von ihnen koppelt auf die Lipid-Zusammensetzung zurück. Nach [844]

Temperaturkompensation, die für eine zuverlässige Uhr wichtig ist.

Photoperiodismus bei *Neurospora*?

Es wurde kürzlich diskutiert, ob die jahresperiodische Sporenabgabe, die man oft bei Pilzen findet, auch bei *Neurospora* vorhanden ist und ob sie photoperiodisch kontrolliert wird ([1252]).

16.9 Ausgänge der Uhr und Kontrolle der Zeiger

Das circadiane System von *Neurospora* und wahrscheinlich das anderer Organismen ist also sehr viel komplizierter als ursprünglich gedacht. Im letzten Abschnitt haben wir uns mit dem Uhrwerk beschäftigt und wie man es untersuchen kann. Da der Mechanismus bisher nicht gut bekannt ist, müssen wir die Zeiger der Uhr benutzen, um auf die Eigenschaften der Uhr zu schließen, oder Mutanten verwenden, die die Uhr beeinflussen. Die Ausgänge der Uhr und die Art, wie die beobachteten Rhythmen hervorgebracht werden, sind aber ebenfalls wichtige Teile des circadianen Systems und es lohnt sich, sie zu untersuchen. Außerdem sollte es auch helfen, den zu Grunde liegenden Mechanismus zu verstehen, wenn man die Wege der äußeren Rhythmen bis zur Uhr zurückverfolgt.

Der am besten untersuchte circadiane Rhythmus von *Neurospora* ist das Umschalten des Wachstums auf und unter der Oberfläche auf Wachstum der Hyphen in die Luft und die darauf folgende Konidienbildung. Rhythmische Konidienbildung zeigt sich nur an der Wachstumsfront des Myceliums, während es über solides Medium wächst. Dort wird entschie-

den, ob Lufthyphen, Konidiosporen und Carotinoide gebildet werden oder nicht.

Viele biochemische Rhythmen sind mit diesem Umschalten in der Entwicklung verbunden. Beispiele sind die Menge an Hyphen, an Lufthyphen, Hyphenverzweigungen, Bildung eines Septums, das Abgeben reifer Konidien, Teilung des Kernes, Glykolyse, Lipidstoffwechsel, der Glyoxalatzyklus, der Tricarbonsäurezyklus, die Ablagerung von Lipiden, die Bildung von Kohlenhydraten, CO₂ Produktion, die Aktivität einer Reihe von Enzymen. Es muss natürlich erst einmal geprüft werden, ob diese Vorgänge nur deshalb rhythmisch sind, weil sie von der Konidienbildung abhängen. Alternativ könnten diese Rhythmen auch unabhängig von ihr entstehen. Um zu zeigen, dass zum Beispiel bestimmte Enzyme unabhängig von der Konidienbildung einen circadianen Rhythmus zeigen, müssen die damit verbundenen morphologischen Änderungen unterbunden werden. Das kann erreicht werden, indem man zum Beispiel Flüssigkulturen verwendet (siehe Seite 384). Nicht nur bei Untersuchungen an *Neurospora*, sondern auch bei solchen an anderen Organismen wurde gefunden, dass die circadiane Uhr vor allem Enzyme an entscheidenden Punkten des Stoffwechsels kontrolliert. Das scheint ein allgemeines Prinzip circadianer Kontrolle zu sein.

Andere Ereignisse im Lebenszyklus von *Neurospora* stehen unter circadianer Kontrolle. Die Energieladung (siehe Seite 383) schwankt circadian ([304], [1338]), ebenfalls die Hitzeschock-Proteine ([734]), und die Abgabe von Ascosporen wird gleichfalls circadian kontrolliert (Brody, unveröffentlicht). Die Periodenlänge entspricht der der Konidienbildung.

Die Gesamtheit der mRNA und rR-

NA schwanken *nicht* circadian. Allerdings werden viele Gene von der Uhr kontrolliert ([919]).

16.9.1 Uhr-kontrollierte Gene

Gene, die auch unter konstanten Bedingungen rhythmisch mit einer Periodenlänge exprimiert werden, die dem Genotyp des Stammes entspricht, werden clock-controlled Gene ('ccgs') genannt. Geht die Funktion dieser Gene verloren, wird die Uhr nicht beeinflusst. Ihre Funktion ist auf den Ausgang der Uhr beschränkt. Sie müssen von Genen unterschieden werden, die durch die Entwicklung reguliert werden und von solchen, die auf Umweltänderungen reagieren. Uhr-kontrollierte Gene werden über Faktoren von der circadianen Uhr getrieben, die Phasen-spezifische Zeit-Informationen an ihre Ziel-Gene geben (siehe Abbildung 16.24). Einzelheiten dieser Kontrolle von rhythmischen Ereignissen sind von [920] besprochen worden. Inzwischen sind eine ganze Reihe von ccgs bekannt und viele werden hinzukommen, wenn differentiell Screening und Mikroarray-Analyse verwendet werden. Ihre Funktionen sind in der Regel bekannt (Tabelle 2 in [920]). Die *cgg-2* zum Beispiel ist mit dem *eas* Gen identisch und kodiert für Hydrophobin. Es enthält eine 68 Basenpaar Promoter-Sequenz, die nötig und ausreichend ist für rhythmische Expression. Es gibt Proteinfaktoren, die zu bestimmten Tageszeiten spezifisch an diese Sequenz binden. Auf diese Weise können Gene an die Uhr gekoppelt werden und von ihr entkoppelt werden ([79]).

Wie diese Zeit von der Uhr abgelesen wird, ist noch nicht richtig verstanden. Wie bereits erwähnt, sind dabei transkriptionale und translationale Schritte beteiligt. Eine wirksame Methode,

das zu untersuchen, ist die subtraktive Hybridisierung von Morgen- gegen Abend-mRNA mit Tages-spezifischen cDNA Bibliotheken (siehe [80] und das *Neurospora* cDNA Sequenzierungsprojekt <http://www.genome.ou.edu/fungal.html>).

Im nächsten Schritt würde man die Promotoren der ccgs charakterisieren. Diese clock control regulatory elements (CCRE's) definieren Uhr-Boxen. Transwirkende Faktoren, die CCRE's binden und kontrollieren, müssen isoliert werden. Folgt man dieser Kaskade rückwärts, kann man schließlich Faktoren isolieren, die mit Komponenten des Uhr-Mechanismus interagieren. Einige dieser Schritte könnten für die einzelnen Organismen spezifisch sein, andere sind vielleicht konservativ und bei vielen Organismen zu finden.

ccgs werden oft zusätzlich durch Licht und durch Entwicklungsschritte kontrolliert (siehe Tabelle 2 in [920]). Es müssen also zusätzlich zu den von der Uhr kontrollierten andere spezifische Regionen vorhanden sein, die Regulationen durch Entwicklung und durch Licht an die Genexpression geben (zum Beispiel bei *eas*).

Ob es wirklich eine strikte Unterscheidung zwischen ccgs und Genen der Uhr gibt, ist etwas fraglich geworden. So wird die Expression des *frq* Gens nicht nur von der Uhr, sondern zusätzlich direkt vom Licht kontrolliert.

16.9 Ausgänge der Uhr und Kontrolle der Zeiger

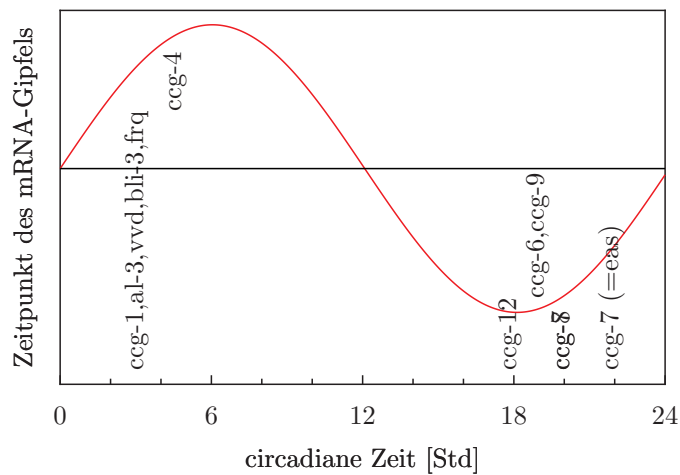


Abbildung 16.24: Maxima der mRNA verschiedener Uhr-kontrollierter Gene von *Neurospora*. Während der späten subjektiven Nacht und des frühen Morgens: ccg-1 (Identität unbekannt), al-3 Geranylgeranyl-Pyrophosphat Synthase, vvd (*vivid*, Lichtrepressor), bli-3 (Identität unbekannt), frq (Uhr-Komponente, transkriptionaler Co-Repressor) und ccg-4 (Identität unbekannt). Während des subjektiven Abends und der frühen Nacht: ccg-12 (oder cmt, Kupfer-Metallothionein, ccg-6 (Identität unbekannt) und ccg-9 (Trehalose-Synthase), ccg-8 (Identität unbekannt), ccg-7 (Glycerinaldehyd 3-Phosphat Dehydrogenase), ccg-2 oder eas, Hydrophobin). Aus Tabelle 2 in [920]

16 *Circadiane Rhythmen beim Schimmelpilz Neurospora*

17 Ablagerungsrhythmen

Korallen können uns erzählen, dass vor 400 Millionen Jahren ein Jahr 400 Tage hatte; Schaben fügen täglich ihrem Hautskelett eine neue Chitinschicht zu und verstärken es damit.

Mehr über dieses Thema in einem besonderen Buch 'Rhythmen in Strukturen von Organismen'.

17.1 Korallenuhren

Jahresrhythmen können zustande kommen, indem die Entwicklung von Organismen durch 'proximate' Faktoren direkt kontrolliert oder unterbrochen wird. Ein Beispiel dafür hatten wir bereits im Kapitel 'Jahresrhythmen von Pflanzen' kennen gelernt.

Die Ablagerung von Calcium-Karbonat bei Korallen ist ein weiteres Beispiel. Korallen sind in den warmen Meeren weit verbreitet. Sie gehören zum Stamm der *Cnidaria* (Nesseltiere) und zur Klasse der *Anthozoa*. Hartkorallen sondern einen Hartskelett-Fuß ab. Er besteht aus Banden aus CaCO_3 . Jeden Tag wird eine neue gebildet. Die Oberfläche dieses Fußes heißt 'Epithek' und lässt die Banden erkennen (Abbildung 17.1). Jede Nacht wird eine neue Schicht abgelagert. Es sind 20 bis 30 Schichten pro Millimeter, und man kann sie mit einem Mikrodensitometer messen. Auch die Gezeiten modulieren die Ablagerungsschichten. Außerdem kann man jährliche Veränderungen erkennen. Sie werden durch die unterschiedlichen Meerwasser-Temperaturen im Som-

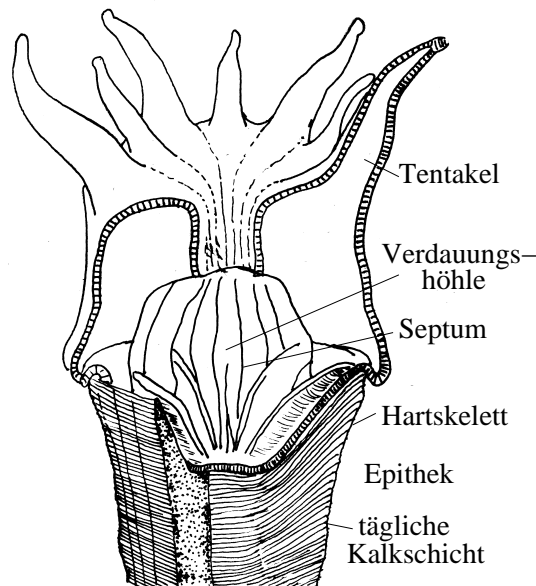


Abbildung 17.1: Koralle mit Hartskelett-Fuß. Er besteht aus Schichten tagesperiodisch abgelagerten Calciumkarbonats (CaCO_3). Die Oberfläche dieses Fußes heißt 'Epithek'. Auf dem Fuß sitzt die Koralle mit Tentakeln, einem Schlund und einer Verdauungshöhle mit Septen. Nach [1278]

mer und Winter verursacht. Wenn man die täglichen Ablagerungsschichten innerhalb eines Jahres bestimmt, kommt man bei rezenten Korallen auf 365; sie spiegeln also die Zahl der Tage pro Jahr wieder.

Auch fossile Korallen zeigen diese Schichten (Abbildung 17.3). Wird die Zahl der Tagesschichten pro Jahr an geeigneten fossilen Korallen bestimmt, macht man eine erstaunliche Entdeckung: Korallen, die vor 400 Millionen Jahren im Devon leb-

17 Ablagerungsrhythmen

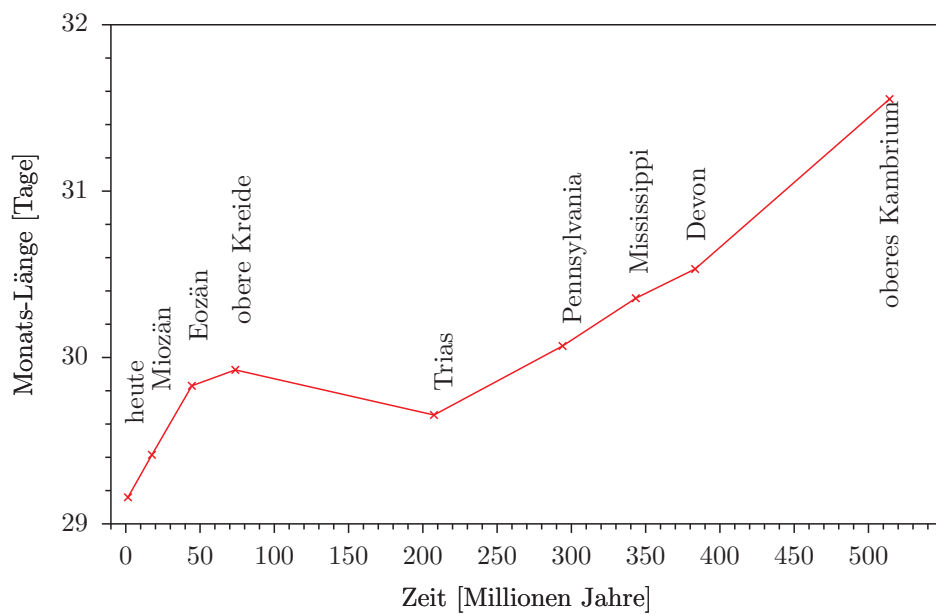


Abbildung 17.2: Zahl der in einem Jahr abgelegten tagesperiodischen CaCO_3 -Schichten (linke y -Achse) im Fuß (Epithek) von fossilen Korallen aus unterschiedlichen Perioden der Erdgeschichte (obere x -Achse: Alter der Erde. Untere x -Achse: Bezeichnung des Erdalters). Die y -Achse gibt die Länge des Tages an, die in den jeweiligen Erdzeiten herrschte. Nach [1262]

ten, haben 400 Schichten pro Jahr. Demnach hatte das damalige Jahr 400 statt 365 Tage ([1132]). Es ist tatsächlich bekannt, dass sich der Mond wegen der Gezeitenreibung immer mehr von der Erde entfernt. Wenn eine Schlittschuhläuferin eine Pirouette dreht, kann sie ihre Umdrehung verlangsamen, wenn sie die Arme ausstreckt. So ist es auch mit dem Erde-Mond-System: Wenn der Mond sich von der Erde entfernt, wird die Umdrehung der Erde verlangsamt. Berechnungen und Hochrechnungen aus Beobachtungen zeigen, dass ein Tag in 10 000 Jahren um 2 Sekunden länger wird. Vor 400 Millionen Jahren hatte also ein Tag nur 22 Stunden. Da sich aber der Umlauf der Erde um die Sonne nicht geändert hat, bestand das Erdjahr damals aus 400 Tagen. So findet man tatsächlich bei fossilen Korallen am Epithel mehr Schichten pro Jahr als bei rezenten (figure 17.2)¹.

Auch Gezeitenrhythmen und Monatsrhythmen lassen sich an Fossilien erkennen. Vergleicht man diese 'Abdrücke' fossiler Korallen mit den physiologischen Vorgängen rezenter Organismen, die zu den zeitlichen Strukturen der Schichtenbildung führen, findet man bei Korallen aus dem mittleren Devon 13 Monatsbänder pro Jahr statt 12 bei rezenten Korallen. Ein Monat ist also heute länger als vor 400 Millionen Jahren.

Solche Geochronometer wurden bereits von [1557] beschrieben und intensiv von [1548] untersucht. Es gibt einen interessanten Artikel ([1278]) und ein Buch ([1262]) über dieses Thema. Muscheln, Cephalopoden und Stromatolithen (Algen, *Conophy-*

ton) zeigen ebenfalls solche Ablagerungen. Kürzlich wurden jahresperiodische Ablagerungen auch in Knochen fossiler Dinosaurier gefunden (jährliche: [273], tägliche: [1234]), die vor etwa 150 Millionen Jahren lebten.

17.2 Rhythmische Kutikula-Ablagerungen

Unmittelbar nach der Häutung eines Insekts ist die Kutikula noch farblos, weich und dünn. Nachdem sie sich auf die endgültige Größe ausgedehnt hat, färbt sie sich aus und härtet innerhalb weniger Stunden. Sie kann sich aber noch viele Tage lang verdicken. Die epidermalen Zellen der Endokutikula sekretieren die Kutikula oft nicht gleichmäßig über den Tag verteilt ab, sondern tagesrhythmisch. Nachts wird Chitin in speziell organisierten Lamellen als Kristallite abgelagert. Am Tage wird zwar Chitin in gleicher Menge sekretiert, aber nicht in Lamellen. So entstehen pro Tag zwei Schichten, die unter dem Polarisationsmikroskop unterschiedlich aussehen: eine doppelbrechende (lamellierte) und eine dunkle (nicht-lamellierte) Wachstumsschicht (Abbildung 17.4, [1080]). Hält man Wanderheuschrecken im Dauerdunkel, wird die Kutikula über 2 Wochen rhythmisch abgelagert. Der Q_{10} beträgt 1.04 (Temperaturen von 22 bis 30° C) und die Periode ist 23 Stunden lang. In Dauerlicht von 100 Lux dämpft der Rhythmus in einem Tag aus. Die Chitin-Lamellogenese ist dann von der Uhr entkoppelt. Die Synchronisation geht nicht über normale Photorezeptoren und das neuroendokrine System: Ein verdunkeltes Bein lagert nämlich im Dauerlicht weiterhin endogen rhythmisch Chitin ab. Die Epidermiszellen sind direkt auf Licht empfindlich. Die

¹Die lunare Gezeitenreibung verlangsamt die Erdumdrehung um 18.1 Sekunde pro eine Millionen Jahre, die tidale Sonnen-Erde-Interaktion um 5 Sekunden. Das sind also 23 Sekunden pro eine Millionen Jahre [708]

17 Ablagerungsrhythmen

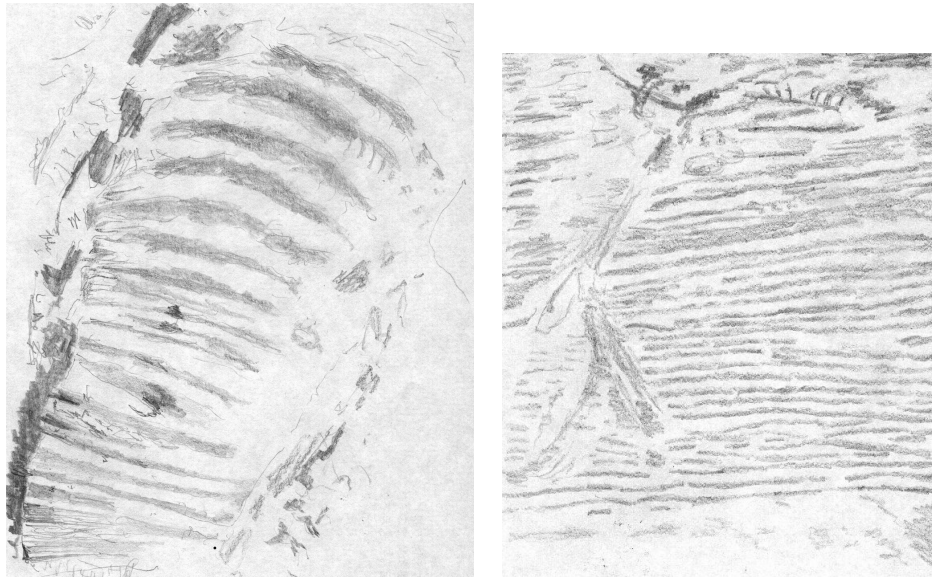


Abbildung 17.3: Jahres- (links) und tagesperiodische (rechts) Schichtenbildung im Fuß (Epithel) einer fossilen Koralle. Nach [1278]

Schwelle der Empfindlichkeit liegt zwischen 1 und 10 Lux, die maximal wirkenden Wellenlängen sind 435-520 nm. Ein Rhythmus der Chitinablagerung wurde im Dauerdunkel bei 13⁰C auch bei der Höhlen-Laubheuschrecke *Dolichopoda hinderi* gefunden ([1079]). Bei höherer Temperatur waren die Schichten dicker, aber die Enddicke gleich. Bei höherer Temperatur gab es also weniger Schichten.

Ein weiteres Beispiel ist die Neuseeland-Weta *Hemideina thoracica* (Orthoptera: Ste-nopelmatidae). Die Schichtenbildung wird von einem Oszillator gesteuert, der nicht identisch ist mit dem, von dem die lokomotorische Aktivität kontrolliert wird ([1522]).

Tägliche Wachstumsschichten wurden auch an den inneren Anheftungsstellen der Muskeln ('Apodeme') von Fliegen und Mücken gefunden. Sie können dazu benutzt werden, das Alter von *Drosophila* Fliegen zu bestimmen, die im Freien ge-

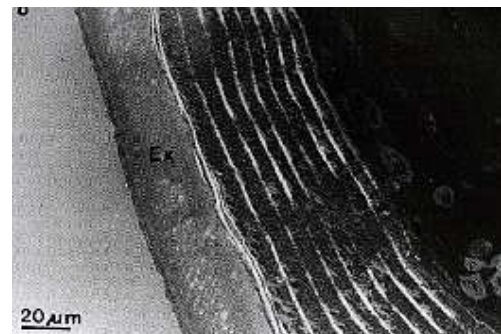


Abbildung 17.4: Tagesrhythmische Sekretion epidermaler Zellen der Endokutikula von Küchenschaben (*Leucophaea maderae*). Nachts wird Chitin in anders organisierten Lamellen abgelagert als am Tage. Es entstehen pro Tag zwei Schichten, die unter dem Polarisationsmikroskop unterschiedlich aussehen: eine doppelbrechende (lamellierte) und eine dunkle (nicht-lamellierte) Wachstumsschicht. Nach [1559]

17.2 Rhythmische Kutikula-Ablagerungen

fangen wurden ([721]).

17 Ablagerungsrhythmen

18 Bedeutung, Evolution und selektive Vorteile circadianer Rhythmen

Dieses Kapitel besteht vor allem aus Spekulationen. Obwohl Rhythmen weit verbreitet sind und eine Eigenschaft komplizierter Systeme sind, wurde ihr selektiver Vorteil erst in wenigen Fällen nachgewiesen. Die rhythmischen Änderungen in der Gestalt von Thalassomyxa australis können als Beispiel für einen altertümlichen Uhr-Typ ohne Temperaturkompensation und mit ungewöhnlichem Synchronisations-Verhalten dienen. Die Mechanismen, die circadianen Rhythmen zu Grunde liegen, scheinen Rückkopplungen von Genprodukten auf ihre eigene Transkription zu benutzen, aber die Zahnräder des Uhrwerks könnten sehr verschieden sein. Im augenblicklichen Zustand kann man nur spekulieren, wie circadiane Rhythmen entstanden sein könnten. So lange der Mechanismus der circadianen Uhren noch unbekannt ist, können wir die Frage nicht beantworten, ob diese Uhren sich in den verschiedenen Reichen der Organismen konvergent entwickelten.

18.1 Oszillationen gibt es bei allen komplizierten Systemen

Alle komplizierten dynamischen Strukturen neigen zum Schwingen. Das gilt für Maschinen, die Wirtschaft, biochemische Netzwerke, physiologische Prozesse, Ökosysteme, um nur einige zu nennen. Bei Organismen mit ihrem komplizierten Stoffwechsel, zahlreichen Regel-

kreisen und Rückkopplungen sind Rhythmen weit verbreitet und kommen von Prokaryonten bis zum Menschen vor.

Rhythmen sind nicht nur unvermeidbar, sondern können auch nützlich sein. Manche Ingenieure in der chemischen Industrie versuchen, Prozesskontrollen zu verbessern, indem sie rhythmisch von Durchschnittsbedingungen abweichen. Organismen benutzen diese Strategie sehr oft. So wird bei der Glykolyse-Oszillation der Hefe die gewonnene Energie erhöht ([1233]). Um bei Nahrungsmangel besser zu überleben, wird von der sozialen Amöbe *Dictyostelium discoideum* cAMP Puls-förmig abgegeben statt zufallsverteilt ([1059])

18.2 Warum circadiane Rhythmen nicht genau 24 Stunden lang sind

Warum ist die Periode circadianer Rhythmen nicht genau 24 Stunden lang, sondern in aller Regel kürzer oder länger? Es muss einen oder mehrere Vorteile geben, die während der Evolution zu diesen 'freilaufenden' Uhren geführt hat.

Ein Vorteil ist die bessere Synchronisation. Wenn die Periodenlänge der circadianen Uhr sehr eng bei 24 Stunden liegt, würde es mehrere Tage dauern, bis der Unterschied bemerkt und Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können. Es ist al-

so eine bessere Strategie, eine Uhr zu verwenden, deren Periode nicht genau 24 stündig ist und diese jeden Tag neu zu stellen. Damit wird die Phasenbeziehung zum Tag-Nacht-Wechsel stabiler. Eine solche Uhr, deren Periode vom 24 Stunden-Takt der Umwelt abweicht, hat einen weiteren Vorteil: Die Phasenbeziehung eines inneren Rhythmus zur Umwelt hängt von der Periodenlänge ab ([407]). Wenn beispielsweise ein Tier früh aufwachen möchte ('early bird catches the worm'), müßte die Periode der circadianen Uhr kurz sein. Umgekehrt würde eine lange Periode dazu führen, dass das Tier spät aufwacht und sich spät zur Ruhe begibt.

18.3 Selektive Vorteile circadianer Rhythmen

Um circadiane Rhythmen zu erzeugen, mussten während der Evolution nur aus den schon vorhandenen Rhythmen solche ausgewählt werden, deren Periodenlänge im Bereich von 24 Stunden lagen. Circadiane Rhythmen sind unter Organismen weit verbreitet und haben einen besonderen Anpassungswert. Eine interne Uhr kann in dreifacher Weise eingesetzt werden: Sie kann dauernd nach der Zeit abgefragt werden, sie kann als Stoppuhr benutzt werden, um die Länge eines Zeitraums zu bestimmen, und sie kann als Zeitprogramm dienen, um bestimmte Aktivitäten zu bestimmten Zeiten ablaufen zu lassen.

Wir hatten dazu bereits in vorausgegangenen Abschnitten verschiedene Beispiele kennen gelernt. Ein circadianes System ermöglicht es einem Organismus, sich auf die 24-Stunden-Zeitstruktur der Umwelt vorzubereiten, die sich zum Beispiel in den regelmäßigen Änderungen im Licht-

Dunkel-Wechsel und in der Temperatur des Tages zeigt. Mit einer Tagesuhr ausgestattet können Tiere den Sonnengang einkalkulieren und damit und in Verbindung mit dem Sonnenwinkel zum Nahrungsplatz oder Wohnort Sonnenkompaß-orientierung durchführen (Seite 189). Photorezeptoren können ihre Lichtempfindlichkeit tagesperiodisch ändern, um sich so an die unterschiedlichen Lichtintensitäten anzupassen. Nicht miteinander verträgliche Prozesse können zeitlich voneinander getrennt werden wie zum Beispiel die Photosynthese und Stickstoff-Fixierung bei Cyanobakterien (Seite 137) oder die Phototaxis und Chemotaxis bei *Chlamydomonas* ([191]). Circadiane Rhythmen kontrollieren somit die Vernetzungen biochemischer Vorgänge und des Energiestoffwechsels zeitlich. Enzyme können in Tag- und Nachtformen vorliegen, wie beispielsweise die Katalase bei *Arabidopsis thaliana* ([1609]) und die PEP-Carboxylase im CAM-Stoffwechsel, der tagesperiodisch abläuft (Seite 161). Tagesrhythmen sind die Grundlage photoperiodischer Zeitmessungen, die dafür sorgen, dass Wachstum, Entwicklung, Dormanz und andere Vorgänge in der richtigen Jahreszeit ablaufen (Abschnitt 13.1 und folgende Abschnitte).

Rhythmen können benutzt werden, um Zeiten festzulegen, zu denen besondere Vorgänge ablaufen. Ein Beispiel ist das Schlüpfen von *Drosophila pseudoobscura* aus dem Puparium, wie es bereits auf Seite 326 vorgestellt wurde. Eine komplizierte zeitliche Steuerung des Schlüpfens findet sich bei der marinen Zuckmücke *Clunio marinus* (siehe Seite 204). Hier wirken zwei Zeitmeßsysteme zusammen, um das Schlüpfen zur richtigen Tageszeit und zu Niedrigwasser zu ermöglichen. Das eine System ist circadian, das andere vier-

zehntägig ([1074]). Die Befruchtung beim Palolowurm wird viel wahrscheinlicher, weil das Abschnüren der Geschlechtsprodukte nur zu einer bestimmten Tageszeit (morgens) und in einer ganz bestimmten Phasenbeziehung zum Mondzyklus (1. Tag nach dem letzten Viertel des Mondes) in zwei Monaten des Jahres (Ende Oktober, Anfang November) stattfindet (Abbildung 11.21).

In anderen Fällen ist der selektive Vorteil unbekannt oder umstritten. Blattbewegungen wurden bereits vor 2300 Jahren beschrieben und waren wahrscheinlich schon viel früher den Menschen aufgefallen. Die Blattbewegungen von *Tamarindus indica* wurden von Androstenes 400 vor Christus auf dem Marsch Alexander des Großen nach Indien zu Papier gebracht ([154]). Biologen wie Darwin, Pfeffer, Sachs, Bünning haben versucht, den selektiven Vorteil dieser Bewegungen zu verstehen (siehe Seite 250 und folgende). Auch heute noch ist die Bedeutung umstritten; möglicherweise sind mehrere Vorteile damit verbunden ([187], [746], [399]).

Die photoperiodische Zeitmessung wird nach [180] durch eine circadiane Uhr bewerkstelligt. Besonders bei den Landorganismen sind viele Ereignisse photoperiodisch gesteuert. Wahrscheinlich haben sich photoperiodische Mechanismen im Pflanzen- und Tierreich unabhängig voneinander entwickelt und verschiedene Prinzipien wurden benutzt ([186]).

Wenn circadiane Rhythmen für Organismen vorteilhaft sind, sollten Störungen des circadianen Systems oder anormal Bedingungen zu Schwierigkeiten führen. Diese Hypothese wurde experimentell getestet. Fliegen wurden durch Ändern des Licht-Dunkel-Wechsels in ihrem Tagesrhythmus phasenverschoben. Die Behandlung simulierte Zeitzonen-Reisen nach

Osten oder Westen. Von den Fliegen, die unter 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Bedingungen ohne Verschiebung gehalten wurden, waren 90% nach 125 Tagen gestorben. Von den phasenverschobenen waren dagegen 90% bereits nach 98 Tagen nicht mehr am Leben ([34]). Demnach verkürzt Phasenverschiebung die Lebenserwartung dieser Fliege (Abbildung 14.18).

Verschiebungen des Licht-Dunkel-Wechsels an jedem dritten Tag verkürzte das Leben von Mäusen, Tumoren wuchsen stärker und das Immunsystem wurde unterdrückt. Wurden diese Tiere mit Melatonin behandelt, blieben die schädlichen Einflüsse aus ([892]).

Ein ähnliches Experiment wurde von [1163] an *Drosophila melanogaster* durchgeführt. Kontroll-Fliegen wurden in 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Zyklen gehalten, andere Gruppen erhielten kürzere (10.5 : 10.5 Stunden) oder längere (13.5 : 13.5 Stunden) Licht-Dunkel-Zyklen oder Dauerlicht. Die im 24 Stunden Tag gehaltenen Fliegen lebten signifikant länger als die in den anderen Gruppen (Abbildung 14.17).¹ Diese und andere Versuche an Pflanzen ([1553], [634], [1553], [636]) zeigen, dass es für Organismen besser ist, wenn ihre circadianen Oszillatoren mit der natürlichen 24-Stunden-Periode getrieben werden.

An Cyanobakterien wurden Selektions-Experimente von [702] durchgeführt. Sie benutzen Mischungen von Wildtyp und Mutanten mit geänderter Periodenlänge und hielten die Kulturen in künstlichen 22- und 30-Stunden-Tagen. Auch eine arrhythmische Mutante wurde getestet. Die Algen, deren Periodenlänge am besten mit dem angebotenen Zyklus übereinstimmt,

¹Die Ergebnisse konnten allerdings in einem neuen Experiment auch von den gleichen Autoren nicht reproduziert werden

18 Bedeutung, Evolution und selektive Vorteile circadianer Rhythmen

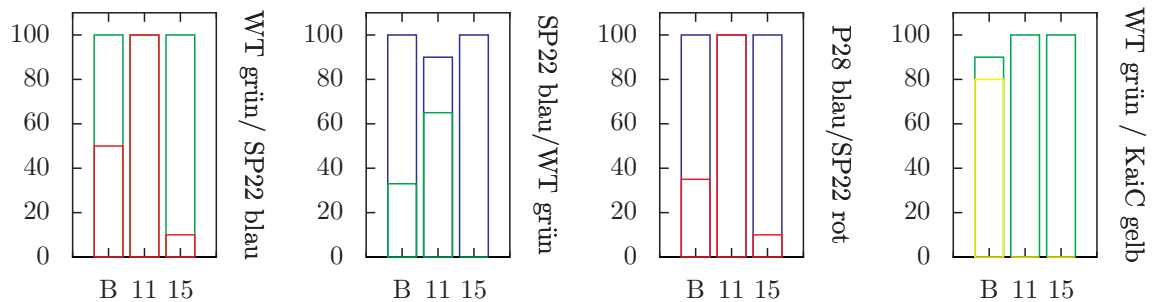


Abbildung 18.1: Selektions-Experimente von [704]. Oben: Mischungen von Wildtyp (Freilaufperiode 24 Stunden) und Perioden-Mutante SP22 (Freilauf-Periode 22 Stunden) im 22- (11:11 Stunden LD) und 30-Stunden-Tagen (15:15 Stunden LD) gehalten. Nach 27 Tagen war im 22-Stunden-Tag der Wildtyp zahlreicher als die Mutante. Im 30-Stunden-Tag hatte die Mutante den Wildtyp fast völlig verdrängt. Darunter: Mutante P28 (Freilaufperiode 28 Stunden) hat im 30-Stunden-Tag nach 27 Tagen den Wildtyp völlig verdrängt, im 22-Stunden-Tag dagegen wurde sie vom Wildtyp verdrängt. Drittes Histogramm: P28- und SP22-Mutanten miteinander gemischt. Im 22-Stunden-Zyklus verdrängt SP22 die Mutante P28, im 30-Stunden-Tag war es umgekehrt. Unten: Die arrhythmische Mutante KaiC wird sowohl im 22-Stunden- als auch im 30-Stunden-Tag vom Wildtyp verdrängt. Abszisse: Verhältnis der gemischten Stämme in Prozent. Nach [704]

verdrängte die Konkurrenz. Der Wildtyp verdrängte die arrhythmische Mutante (Abbildung 18.1).

Die Hypothese, dass circadiane Rhythmen für Organismen vorteilhaft sind, wurde noch in einer anderen Weise getestet. Dazu wurde mit ein spezieller Lichtpuls gegeben, während Fliegen aus ihrem Pupaarium schlüpfen. Dieser Lichtpuls schaltet den Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura* Fliegen nach einer Methode von [1568] aus. Es wurde erwartet, dass die Tiere der arrhythmischen Gruppe weniger erfolgreich schlüpfen oder kürzer leben. Es gab jedoch keinen Unterschied ([943]). Daraus kann man aber nicht schließen, dass Tiere ohne eine intakte circadiane Uhr genauso erfolgreich sind wie die Kontrollen. Es zeigte sich nämlich, dass das Schlüpfen von einer anderen Uhr circadian kontrolliert wird als die lokomoto-

rische Aktivität. Die Behandlung hatte die Schlüpfuhr gestoppt, aber nicht die Uhr, die das Laufen der Tiere circadian steuert.

Deshalb wurde ein anderes Experiment mit der Hausfliege *Musca domestica* durchgeführt (Abschnitt 14.19). Die Lebensdauer wurde bestimmt. Hält man die Tiere im Dauerlicht von 0.01 Lux, zeigen anfangs die meisten Tiere einen circadianen Rhythmus der lokomotorischen Aktivität. Aber mit der Zeit geht dieser Rhythmus verloren, die Tiere werden arrhythmisch. Nach 75 bis 85 Tagen sind die meisten Tiere gestorben. Von den überlebenden sind jedoch noch 50% rhythmisch, viel mehr als in den Tagen davor. Daraus könnte man folgern, dass die Tiere länger leben, deren circadianer Rhythmus unter den Schwachlicht-Bedingungen bis zum Ende intakt war (Engelmann, unveröffentlicht).

Es gibt ferner Hinweise, dass bei be-

stimmten endogenen Depressionen des Menschen der circadiane Rhythmus anormal ist ([549]).

Es ist unbekannt, wie circadiane Rhythmen im Laufe der Evolution entstanden. Verschiedene Szenarien sind dabei denkbar:

1. [775] spekulierte, dass es ursprünglich nicht die Synchronisation mit der rhythmischen Struktur der Umwelt war. Vielmehr soll es nötig gewesen sein, den Stoffwechsel zwischen den endosymbiotischen Vorläufern der Organellen und den Archebakterienartigen Vorfahren des eukaryontischen Cytoplasmas zu koordinieren. Ohne diese Koordination würden zwischen den autonomen Kompartimenten chaotische Oszillationen entstehen. Erst später kamen circadiane Rhythmen hinzu. Sie brachten einen weiteren selektiven Vorteil, indem sie den Energiestoffwechsel an den Tagesrhythmus koppelten.
2. Winfree ([1571], [1574]) meint, dass eine 'Warnung vor dem Morgen' (Dawn warning) zu circadianen Rhythmen geführt haben kann. Die Organismen konnten sich auf die schädlichen Wirkungen des Sonnenlichtes einstellen, bevor das Licht aktuell kam, weil die Tagesuhr dieses Ereignis im Voraus ankündigte.
3. Der gleiche Autor weist darauf hin, dass Rhythmen gegenüber Vorgängen im Gleichgewicht für die Zelle von Vorteil ist. Auch Chemiker verbessern Prozesskontrollen durch rhythmische Abweichen von Durchschnittswerten. Kompartimentierung in Raum und Zeit erlaubt, dass unverträgliche Reaktionen nebeneinander

ablaufen können. Erst später haben sich dann diese Rhythmen durch Evolutionsdruck an die Rhythmen der Umwelt angepasst.

4. Ein weiterer Vorschlag von Winfree: Der Tagesrhythmus der Zellen wurde ihnen vom Licht-Dunkel-Wechsel und/oder Temperaturwechsel aufgedrückt. Erst später wurde dann von der Zelle ein Uhrmechanismus erfunden, der Änderungen antizipiert und die Übergänge glättet.

Die Hypothesen 2, 3 und 4 sind nicht auf circadiane Rhythmen der Eukaryonten beschränkt, und Winfree schlägt vor, auch bei Kolonie-bildenden Eubakterien (*Actinomyces*), Streptomyceten, Tuberkulosekeimen, *Mycobacterium* und Stickstofffixierenden photosynthetischen Bakterien nach circadianen Rhythmen zu suchen.

18.4 Modellorganismen für die Evolution circadianer Rhythmen

Tagesrhythmen und circadiane Rhythmen gibt es auch bei Pilzen. Wir hatten bereits *Neurospora crassa* als Beispiel kennen gelernt (Kapitel 16). Bei Pilzen können aber auch Schwingungen beobachtet werden, die kein Korrelat in Umweltzyklen haben. Oft sind die Perioden dieser Rhythmen auch stark von der Temperatur abhängig und lassen sich nicht mit tagesperiodischen Licht-Dunkel-Wechseln synchronisieren. Selbst bei *Neurospora crassa* gibt es Mutanten, die zwar einen circadianen Rhythmus besitzen, deren Temperaturkompensation aber unvollständig ist oder fehlt (zum Beispiel bei der Mutante *frq9* bei 30°C 22 Stunden und bei

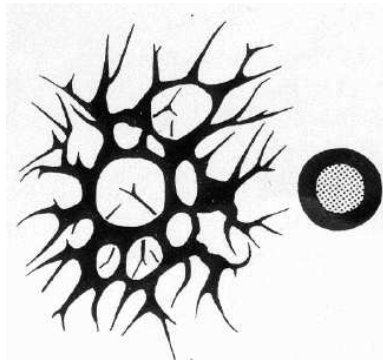


Abbildung 18.2: *Thalassomyxa australis* ändert seine Form rhythmisch zwischen einer aktiven Phase mit Pseudopodien (links) und Ruhephase (rechts). Nach [527]

20⁰C 93 Stunden, [921]). In diesem Zusammenhang ist folgende Beobachtung interessant:

[527] entdeckte an der Westküste von Australien einen marinen Rhizopoden, den er *Thalassomyxa australis* nannte. Er gehört zu den Nacktamöben. Er ändert seine Form rhythmisch zwischen einer Ruhephase, in der er wie ein Hut auf dem Substrat liegt, und einer Phase, in der er mit Pseudopodien über das Substrat kriecht und dabei einzellige Meeressalgen aufnimmt und verdaut (18.2). Der Film "Der Formwechsel von *Thalassomyxa australis* (Promycetozoidae)" zeigt die Biologie und diesen Formwechsel ([528]). Bei einer Temperatur von 22⁰C beträgt die Periodenlänge 25 Stunden. Bei niedrigeren Temperaturen ist die Periode bedeutend länger. Bei 10⁰C zum Beispiel ist sie 90 Stunden, bei 28⁰C nur 18 Stunden ([1382]). Der rhythmische Formwechsel dieses Organismus ist noch nicht Temperatur-kompensiert (Abbildung 18.3). Temperaturkompensation wird aber als eine charakteristische Eigen-

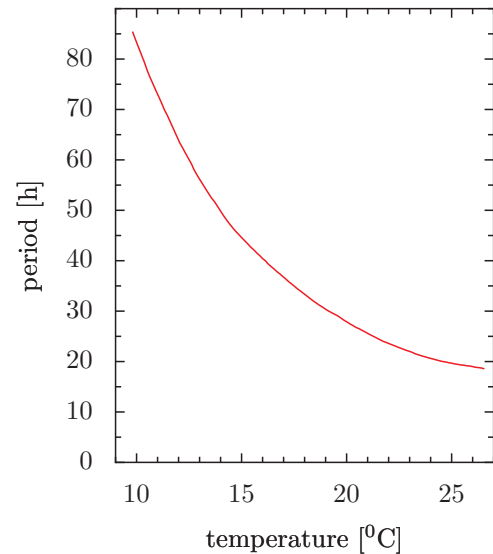


Abbildung 18.3: Der Wechsel zwischen aktiver Phase und Ruhephase von *Thalassomyxa australis* hängt von der Temperatur des Seewassers ab. Auf der y-Achse ist die Periodenlänge, auf der x-Achse die Temperatur des Seewassers aufgetragen, in der die Amöben gehalten wurden. Nach [1382]

18.5 Evolution der Temperatur-Kompensation circadianer Rhythmen

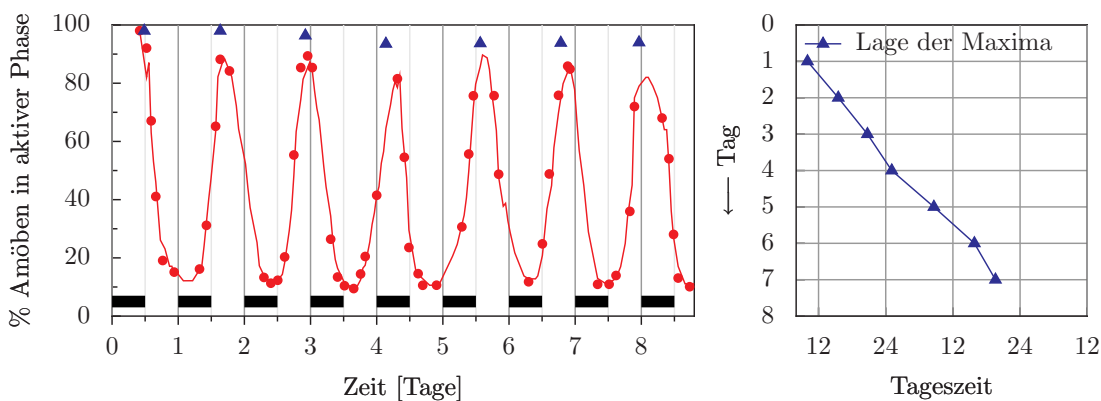


Abbildung 18.4: Rote Kreise und rote Kurven im linken Teil der Abbildung zeigen den Prozentsatz von *Thalassomyxa* Amöben in der aktiven Phase, mit Maxima als offene Dreiecke (x-Achse: Tage). Der Formwechsel von *Thalassomyxa australis* lässt sich nicht durch einen 12:12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisieren (siehe die Lage der Maxima (Dreiecke) zu den hellen/grauen Flächen). Das wird auch im rechten Teil gezeigt, wo die Maxima jeden Tag um 5 Stunden später erscheinen. Wäre der Rhythmus synchronisiert, müssten sie genau untereinander liegen. Nach [446], [1392]

schaft circadianer Rhythmen angesehen. Auch die Synchronisation durch einen Licht-Dunkel-Wechsel und durch einen Temperatur-Wechsel funktioniert nicht in der üblichen Art (Abbildung 18.4, [446], [1392]). Schütteln der Kultur (wie es im Meer durch die Gezeiten erfolgt) synchronisiert nur teilweise; dieser Zeitgeber ist also schwach ([446]). Kombinierte Zeitgeber (Temperaturwechsel, Licht-Dunkel-Wechsel, periodisches Schütteln als Simulation der Ebbe/Flut Bedingungen) synchronisieren (Abbildung 18.5). Es ist unbekannt, welche Zeitgeber in der Natur wirken. Möglicherweise handelt es sich also hier um einen Vorläufer circadianer Uhren, eine Art Ur-Uhr, die noch nicht alle charakteristischen Eigenschaften 'moderner' circadianer Uhren besitzt. Ob und auf welchem Wege sich diese von ultradianen Rhythmen ableiten lassen, die noch keine oder schon eine Temperaturkompensation besaßen, ist Spekulation ([1381]).

18.5 Evolution der Temperatur-Kompensation circadianer Rhythmen

Bei typischen circadianen Rhythmen ist die Länge der Perioden fast unabhängig von der Umgebungstemperatur. Dafür ist ein Mechanismus verantwortlich, der noch nicht völlig aufgeklärt ist. Es gibt verschiedene Modelle dazu, die bereits besprochen wurden (Abschnitte 16.10, 16.4). Interessant sind neuere Befunde an *Neurospora crassa* ([904]). Danach wird das *frq*-Gen je nach Temperatur in verschiedener Weise abgelesen. Bei hoher Temperatur werden mehr sFRQ-Proteine, bei niedrigerer Temperatur mehr lFRQ-Proteine gemacht. Im Endeffekt wird bei unterschiedlichen Temperaturen die gleiche Periodenlänge des circadianen Rhythmus erreicht.

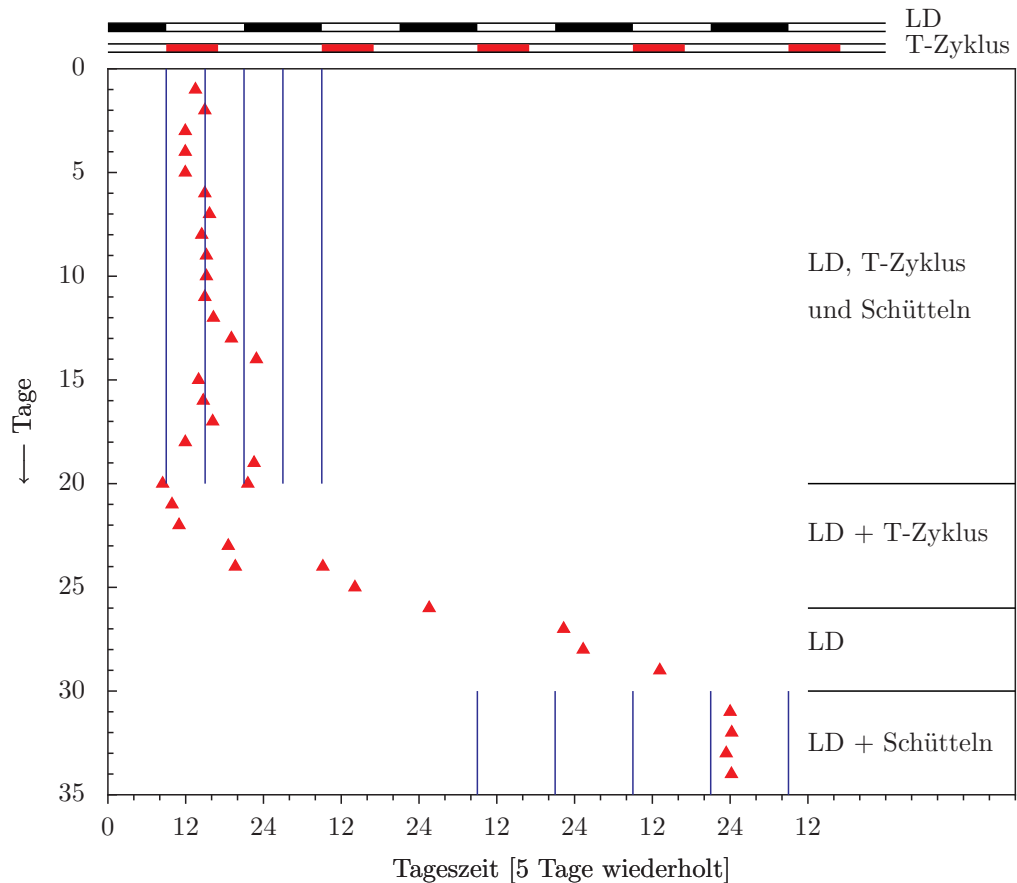


Abbildung 18.5: Kombinierte Zeitgeber (Licht-Dunkel-Wechsel, Temperatur-Wechsel und Schüttelperioden im 6-Stunden-Takt, oberer Teil der Abbildung) synchronisieren den rhythmischen Formwechsel von *Thalassomyxa australis*, während weder die Kombination eines Licht-Dunkel-Zyklus und eines Temperaturzyklus (LD und T Zyklus) noch ein Licht-Dunkel-Zyklus allein (LD) den Rhythmus synchronisiert. Schütteln kombiniert mit einem Licht-Dunkel-Wechsel dagegen synchronisieren. Nach [446]

18.6 Organisation circadianer Rhythmen und ihre Evolution

Den circadianen Rhythmen liegen Mechanismen zugrunde, die viel komplizierter sind, als man zunächst dachte. Zwar scheint eine Rückkopplung von Genprodukten auf ihre eigene Transkription Grundlage aller bisher näher untersuchten circadianen Rhythmen zu sein (*Drosophila*, Maus, *Neurospora*, *Arabidopsis*, Cyanobakterien). Aber die dabei eingesetzten Räder des Uhrwerks können stark divergieren ([1598]).

So unterscheiden sich die Proteine der Cyanobakterien, die als Teile des Uhrwerks die Transkription der *kai*-Gene durch Rückkopplung hemmen, von denen des Uhrwerks von *Drosophila* und Säugern völlig (letztere sind allerdings homolog ([676])). Wiederum andere Proteine werden im circadianen System von *Arabidopsis* eingesetzt ([523], [1310]). Hinzu kommt, dass nicht nur eine circadiane Uhr die verschiedenen Vorgänge tagesperiodisch steuert. Im gleichen Organismus (*Drosophila*, [1165]) und sogar in der gleichen Zelle (*Lingulodinium*, [1253]) scheinen vielmehr unterschiedliche circadiane Oszillatoren zu arbeiten. Und diese benutzen möglicherweise unterschiedliche Mechanismen. Die verschiedenen circadianen Oszillatoren können miteinander direkt gekoppelt sein oder über Umweltsignale in bestimmter Phasenbeziehung zueinander synchronisiert werden.

[348] untersuchten die Herkunft und die Evolution circadianer Uhr-Gene bei Prokaryonten. Die Evolution des *kai* Gens und seiner Homologe geschah zu unterschiedlichen Zeiten der Erdgeschichte. Sie finden sich auch bei den *Archaea* und bei

Proteobacteria. *KaiC* ist das älteste, *kaiA* das jüngste Gen. Die wichtigsten evolutionären Faktoren waren natürliche Selektion, mehrfacher Lateral-Transfer von Genen und Verdoppelung und Verlust von Genen. *KaiC* gehört zur RecA Familie, ATP-abhängige Combinasen. Die phylogenetische Analyse der *kai* Gene zeigte, dass *kaiA* und *kaiB* sich nur bei *Cyanobakterien* entwickelten. Der Zeitverlauf wichtiger Ereignisse in der Evolution von Uhr-Genen ist in Abbildung 18.6 gezeigt und basiert auf maximum likelyhood Schätzungen.

18.7 Evolution von Pigmentsystemen und Photorezeptoren für die Synchronisation circadianer Rhythmen

Die Zeitgeber zur Synchronisation circadianer Oszillatoren können sehr verschieden sein. Selbst bei Einzellern (*Lingulodinium*) wirken unterschiedliche Pigmentsysteme (blau und rot-empfindlich) auf das circadiane System ([1256]). Bei Arthropoden und niederen Vertebraten können neben den üblichen Photorezeptoren auch andere und/oder extraretinale Photorezeptoren das circadiane System beeinflussen.

Schließlich finden sich auch noch Rückkopplungen vom circadianen System auf die Rezeptoren. So kann zum Beispiel die Empfindlichkeit der Augen bei Skorpionen und Käfern mit verschiedenen Mechanismen durch das circadiane System um einige Größenordnungen verändert werden ([430]). Das gleiche Licht einer bestimmten Intensität wird also zu verschiedenen (subjektiven) Tages- und Nachtzei-

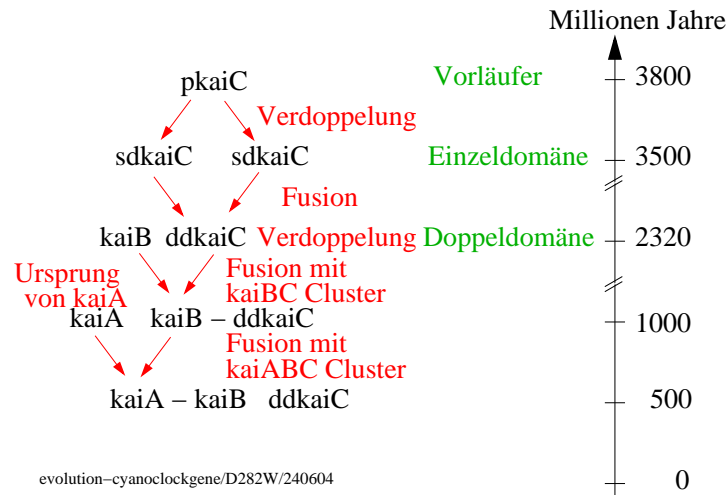


Abbildung 18.6: Zeitverlauf wichtiger Ereignisse in der Evolution von Uhr-Genen bei Cyanobacteria. Vorläufer *pkaiC* vor 3.8 Milliarden Jahren, durch Fusionen und Verdoppelungen entstanden weitere Domänen. Nach [348]

ten ganz unterschiedliche Wirkungen auf das circadiane System haben.

18.8 Evolution des Photoperiodismus

Wir hatten bereits Argumente und experimentelle Ergebnisse kennen gelernt, die zeigen, dass die photoperiodische Zeitmessung meistens mit einer circadianen Uhr bewerkstelligt wird (siehe Seite 292). Solche photoperiodischen Reaktionen können einen hohen Selektionswert für den Organismus darstellen. Erlauben sie ihm doch, sich in seiner Entwicklung an die günstigsten Jahreszeiten sehr präzise anzupassen. Als Schaltuhr für solche photoperiodischen Vorgänge kann die circadiane Uhr dafür sorgen, dass sich zum Beispiel ein Insekt im Langtag entwickelt und im Kurztag in Diapause übergeht.

Für Meeresorganismen sind photoperiodische Reaktionen in der Regel weniger wichtig. Hier spielen Temperaturände-

rungen, mit den Mondzyklen verknüpfte Änderungen im Biotop und Gezeitenkräfte eine größere Rolle. Allerdings können photoperiodische Reaktionen Jahresrhythmen von Meeresorganismen synchronisieren ([48], [16]).

Wichtig wurden photoperiodische Reaktionen nach der Eroberung des Landes durch Pflanzen und Tiere. Besonders in den Äquator-ferneren Gebieten der Erde muss die Jahreszeit präzise erfasst werden, um rechtzeitig Maßnahmen zu ergreifen, wenn die Umweltbedingungen sich verschlechtern. Photoperiodische Reaktionen sind daher bei den Organismen in den gemäßigten und höheren Breitengraden verbreitet, gut ausgebildet und unabhängig von der Umgebungstemperatur. Aber auch am Äquator gibt es Organismen, die photoperiodisch reagieren. Sie müssen ganz besonders präzise die Tageslängen messen, da sich diese im Laufe des Jahres nur geringfügig ändern. Bei manchen Reis-Varietäten können bereits Unterschiede von nur einer Minute photope-

riodisch das Blühen induzieren ([1509]). Kalendervögel kommen in ihren Brutgebieten an bestimmten Tagen des Jahres an, die zum Teil nur um wenige Tage variieren ([72]).

18.9 Konvergente Entwicklung circadianer Rhythmen?

Bei unserem jetzigen Wissen kann man über den Verlauf der Evolution circadianer Rhythmen nur spekulieren. Solange die Mechanismen circadianer Uhren nicht bekannt sind, können wir auch nicht die Frage klären, ob sich diese Uhren konvergent in verschiedenen Organismenreihen entwickelt haben. Erste Ergebnisse liegen vor, die Licht auf die Uhrwerke werfen. Demnach wird von den bisher untersuchten Mechanismen das gleiche Prinzip verwendet: Transkriptionsprodukte hemmen ihre eigene Synthese (mRNA Bildung). Zeitverzögerungen in diesem Rückkopplungskreis sorgen für die circadianen Perioden. Aber das Räderwerk dieser Uhren scheint sich bei den verschiedenen Organismengruppen (Cyanobakterien, *Arabidopsis*, Tiere) zu unterscheiden ([676], [1310], [1598]).

18.10 Wie, wann und warum entwickelten sich circadiane Rhythmen?

Unsere Galaxie entstand vor 12 Milliarden Jahren, die Sonne vor 5 Milliarden Jahren, die Erde vor 4.6 Milliarden Jahren.

Vor 4.0 bis 3.5 Milliarden Jahren bestand die Atmosphäre der Erde aus freiem Wasserstoff und die Temperatur betrug 130°C.

Dann kamen Stickstoff, NH₃, CO₂, CO, CH₄, und H₂S hinzu. Vor 3.5 Milliarden Jahren stieg der CO₂ Gehalt an und aus einer Art 'Ursuppe' bildeten sich die ersten Organismen. Stoffwechsel und Reproduktion entwickelten sich. Aus diesen Probiototen entstanden die Eobioten, aus diesen die Prokaryonten und schließlich, vor 1.5 Milliarden Jahren, die Eukaryonten (siehe Abbildung 18.7).

Eukaryonten bildeten sich nach der Endosymbiontenhypothese durch eine Symbiose zwischen Archebakterien (*Thermoplasma*) und Prokaryonten. Letztere wurden zu Plastiden und Mitochondrien. Das war aber ein später Schritt in der Evolution der Organismen und erfolgte vor etwa 1.2 Milliarden Jahren. Prokaryonten traten vor etwa 3.5 Milliarden Jahren auf. Vor 1.8 bis 1.4 Milliarden Jahren nahm der Sauerstoffgehalt der Atmosphäre durch die Photosynthese der Organismen zu. Dadurch erhielt die Erde einen Ozonschutzschild gegen ultraviolettes Licht.

Wie circadiane Rhythmen entstanden, ist nicht bekannt. Organismen besitzen viele Rückkopplungskreise in ihrem Stoffwechsel und neigen deshalb zum Schwanken, wie alle komplizierten Strukturen. Wahrscheinlich waren diese rhythmischen Ereignisse anfangs noch nicht mit periodischen Änderungen in der Umwelt verbunden. Es ist bekannt, dass rhythmische Prozesse im Netzwerk biochemischer Wege und im Energiestoffwechsel effektiver sind als solche, die mit konstanter Geschwindigkeit ablaufen ([1059]). Diese Kenntnis wurde inzwischen auch von der chemischen Industrie aufgegriffen: Bei bestimmten Reaktionen ändert man die Konzentration der Reaktionspartner zyklisch und erhöht damit die Ausbeute.

Sicherlich besaßen Organismen eine

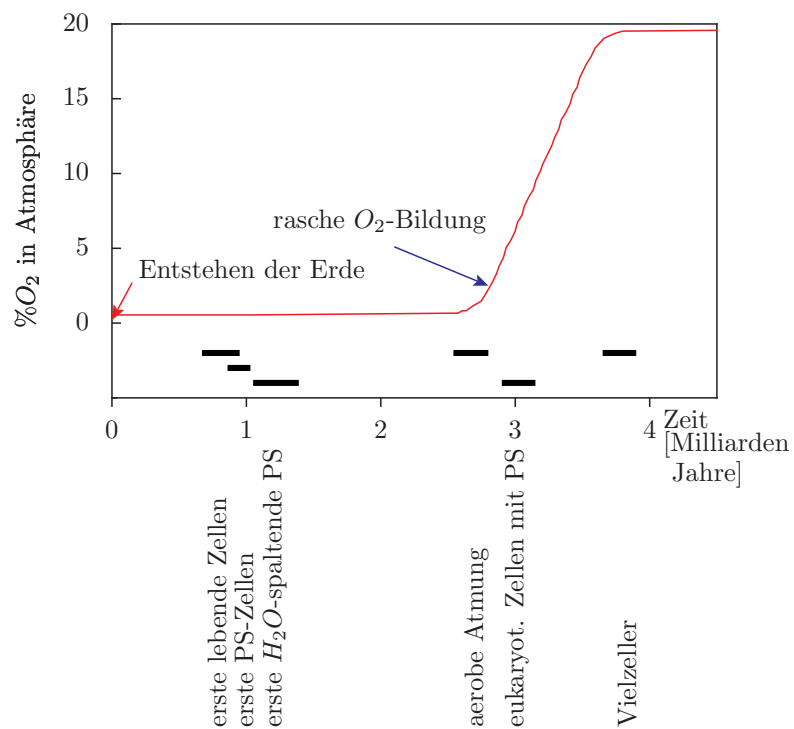


Abbildung 18.7: Zeitskala der Entwicklung der Erde und der Organismen von Protobioten über Eobioten zu Prokaryonten und Eukaryonten. Bildung der Erde vor etwa 4.5 Milliarden Jahren. Die ersten lebenden Zellen etwa 0.75 Milliarden Jahre nach Bildung der Erde. Erste Wasserspaltung durch Photosynthese gibt O₂ ab. Nachdem Fe²⁺ in den Meeren aufgebraucht ist, beginnt rasche O₂ Akkumulation. Aerobische Atmung allgemein verbreitet. Vor 1.5 Milliarden Jahren entstehen eukaryontische photosynthetische Zellen. Die ersten vielzelligen Pflanzen und Tiere vor etwa 700 Millionen Jahren. Nach [6]

18.10 Wie, wann und warum entwickelten sich circadiane Rhythmen?

große Zahl von rhythmisch ablaufenden Prozessen. Wurden ihre Periodenlängen durch Zeitverzögerungen in den Bereich von 24 Stunden gebracht, konnten sie durch Zeitgeber mit dem Wechsel von Tag und Nacht synchronisiert werden. Das gab ihnen einen entscheidenden Vorteil: Sie konnten sich an den täglichen Wechsel von Licht und Temperatur schon vor Beginn des Lichtes anpassen. Der Stoffwechsel konnte beispielsweise schon auf Photosynthese umschalten, bevor die Lichtperiode begann. Ferner konnten Organismen mit einer circadianen Uhr den täglichen Lauf der Sonne einkalkulieren und sich auf diese Weise nach der Sonne orientieren. Mit Hilfe einer circadianen Uhr konnte ein Organismus auch die Tageslänge (oder Nachtlänge) bestimmen und damit die Jahreszeit ableiten (siehe Kapitel 13).

Wichtiger war wahrscheinlich der Schutz vor den schädlichen Lichtstrahlen: Mit zunehmender Konzentration des Sauerstoffs in der Atmosphäre wurden Gene und DNA Replikation leicht durch Photo-Oxidation geschädigt. Die Organismen konnten das verhindern, indem der angeregte Zustand gequenchet wurde. Oder aber Licht-empfindliche Prozesse wurden auf die Dunkelperiode beschränkt. Der Besitz eines Tagesrhythmus würde also einen entscheidenden Vorteil bieten ([1160], [1159]). Andererseits könnten Rhythmen nach [775] auch wichtig gewesen sein, weil die Symbiose eines Prokaryonten und seines Wirts die Koordination des Stoffwechsels beider Partner brauchte. Auch die Teilung der Partner musste synchronisiert werden. Das wurde durch einen Oszillator zustande gebracht. Ca^{2+} diene als intrazellulärer Signal-Überträger in diesen Prozessen (Abbildung 18.8). Die

Synchronisation dieses Oszillators durch den Licht-Dunkel-Wechsel und durch Temperaturänderungen erfolgte erst spät im Laufe der Evolution.

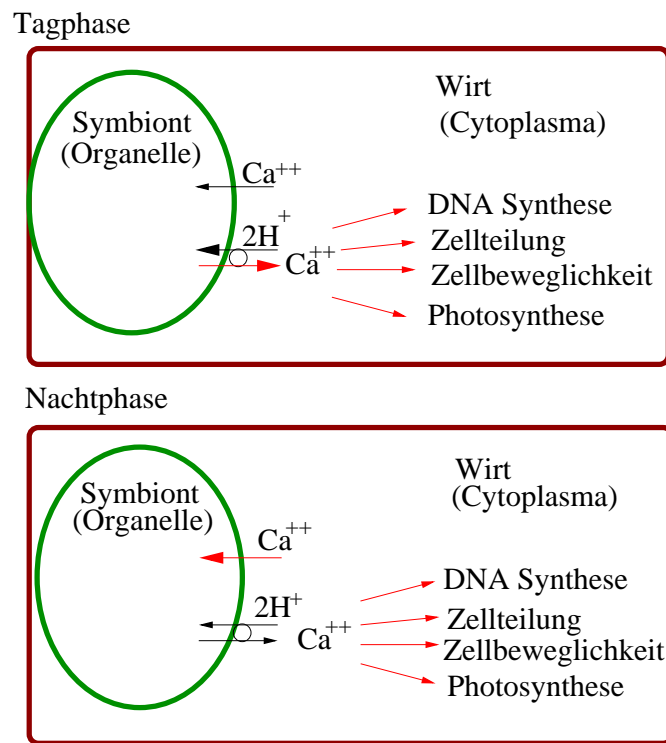


Abbildung 18.8: Koordination zwischen Endocytobiont und Wirtszelle auf drei Ebenen, um ausreichende Integration zu erreichen. 1. Koordination des Stoffwechsels (zum Beispiel Photosynthese), 2. Epigenetische Koordination (DNA-Synthese) nötig für zum Beispiel multimere Proteine, die von verschiedenen Genomen gemacht werden. 3. Zeitliche Koordination (Zellteilung) wichtig für Harmonie zwischen Teilungsraten und -zeiten der Partner. Dabei soll der Ca^{2+} -Stoffwechsel eine entscheidende Rolle spielen. Nach [775]

19 Wie geht es weiter? Die Zukunft der Chronobiologie

Auf dem Gebiet der Chronobiologie wurde in letzter Zeit über eine ganze Reihe neuer und aufregender Befunde berichtet. Dazu gehören die Untersuchungen an circadianen Rhythmen bei Cyanobakterien. Sie werfen auch ein neues Licht auf die Evolution circadianer Rhythmen. Diese Rhythmen sind offenbar viel früher entstanden, als man bisher glaubte. Mit den circadianen Mutanten bei diesen Prokaryonten und molekularbiologischen Methoden wird in den kommenden Jahren auch hier großer Fortschritt zu erwarten sein, so wie es bei den Standard-Objekten *Drosophila*, *Neurospora*, *Chlamydomonas* und Maus bereits geschehen ist. Die den circadianen Rhythmen zugrunde liegenden Mechanismen werden allmählich aufgeklärt werden, aber auch die peripheren Vorgänge, die von diesen Rhythmen kontrolliert werden. Modelle können dabei helfen, das circadiane System zu verstehen. Wahrscheinlich wird eine konzentrierte und konzentrierte Anstrengung, ausgewählte circadiane Rhythmen aufzuklären, bald zu ersten Erfolgen führen. Besonders geeignet sind Minimalsysteme, die möglichst einfach sind. Einzeller und Prokaryonten bieten sich da an. Am vielversprechendsten ist es, Uhr-Mutanten zu verwenden und neue Techniken der Molekulargenetik einzusetzen, um in diesen Minimalsystemen den Mechanismus der circadianen Uhr aufzuklären. Wenn die Teile der Uhr auf transkriptionaler und

translationaler Ebene in diesem einen Fall bekannt sind, sollte es einfach sein, herauszufinden, ob in anderen Fällen die circadianen Uhren nach den gleichen Prinzipien funktionieren. Die Systematik und vielleicht sogar die Evolution circadianer Rhythmen könnte dann vielleicht aufgeklärt werden.

Besonders wichtig sind Fragen nach der Lokalisation der Zentren, die bei Tieren circadiane Rhythmen erzeugen. Wie viele solcher Zentren gibt es? Was sind die physiologischen und molekularbiologischen Mechanismen, nach denen sie funktionieren? Wie wird die circadiane Information kodiert und wie wirken sie auf die physiologischen Systeme, die sie steuern? Wie werden die circadianen Systeme synchronisiert? Wie sind die circadianen Zentren miteinander gekoppelt?

Die Chronobiologie wird in den nächsten Jahren auch weiterhin helfen, Fragen zu beantworten, die sich durch Schichtarbeit und Jetlag und durch medizinische Probleme wie zum Beispiel Schlafstörungen ergeben.

Wichtig für den Fortschritt auf diesem Gebiet sind meiner Meinung nach eine enge Zusammenarbeit und intensive Kommunikation zwischen den Forschern. Man kann dem Clock-Club beitreten, der am Ende eines Schwerpunkt-Programmes der Deutschen Forschungsgemeinschaft von den Teilnehmern beschlossen wurde (siehe clockclub moderator <clockclub-

19 Wie geht es weiter? Die Zukunft der Chronobiologie

owner@yahoo.com>).

20 Spezialthemen

In diesem Kapitel befinden sich spezielle Themen, die sich auch für Seminare eignen. Für Vorschläge über weitere Themen würde ich mich freuen.

20.1 Circumnutationen bei Pflanzen

Wenn Pflanzen aufwärts wachsen, strecken sie sich normalerweise nicht gleichmäßig. Vielmehr wandert die Wachstumszone. Von oben gesehen zeigt die Spitze des Stängels kreisförmige, elliptische oder pendelförmige Bewegungen, von der Seite eine Helix. Bei Ranken von klimmenden Pflanzen sind diese Circumnutationen besonders ausgeprägt. Die Pflanzen versuchen auf diese Weise einen Halt zu finden. Circumnutationen sind auch bei nicht-klimmenden Pflanzen zu beobachten.- Sie kommen bei Dikotylen, Monokotylen, Gymnospermen und sogar unter Pilzen und Bakterien vor. Auch Wurzeln können nutieren ('root waving' [1383]). Siehe Übersichten von [42], [711], [168].

Circumnutationen sind immer mit Wachstum verbunden. Bei Wachstumsraten unter 0.5 mm pro Stunde hört bei *Periploca graeca* die Circumnutation auf ([992]). Die Periodenlänge der Circumnutationen ändert sich mit der Temperatur (Q_{10} von 2). Je nach dem Objekt liegt sie normalerweise zwischen 15 Minuten und 5 Stunden. Einige Arten haben Circumnutationen mit verschiedenen Frequenzen (*Sicyos*, *Passiflora* ([520]), *Phaseolus* ([590]),

Arabidopsis ([1340])). Die Auslenkungen sind bei *Arabidopsis* nur Bruchteile von Millimetern, aber bei *Hoya carnososa* bis zu 1.5 Meter. Je nach Spezies und Oszillation gibt es Vorzugsrichtungen nach rechts oder links ('Chiralität'). Oszillationen mit unterschiedlichen Perioden können sich überlagern.

Im folgenden werden wir uns näher mit der Circumnutation von *Arabidopsis thaliana* beschäftigen. Wir versuchen, die Mechanismen zu verstehen, die diesen Circumnutation zu Grunde liegen.

Dazu müssen wir zuerst wissen, wie sich die Zellen strecken und die Zellwände wachsen. *Arabidopsis thaliana* Keimlinge strecken sich ziemlich kräftig, wenn sie im Dunkeln oder im Schwachlicht gehalten werden. Bereits im Keimling des Samens sind alle Zellen (etwa 20 übereinander) vorhanden, die nach der Keimung das Hypocotyl bilden. In den ersten drei Tagen nach dem Keimen strecken sich nur die unteren Zellen. Danach erfolgt das Strecken des Hypokotyls hauptsächlich im mittleren und oberen Teil des Hypokotyls, und zwar ohne Zellteilungen ([487], Abbildung 20.1). Die Zellen werden aber während des Streckens polyploid: Der Chromosomensatz vervielfacht sich ohne Kern- und Zellteilung.

Wie strecken sich die Zellen? Die Wand der äußeren Hypokotylzellen ist ziemlich fest und gibt den Keimlingen Stabilität. Wenn sich die Zellen strecken, müssen ihre Wände erst gelockert werden. Danach können sich die Vakuolen der Zel-

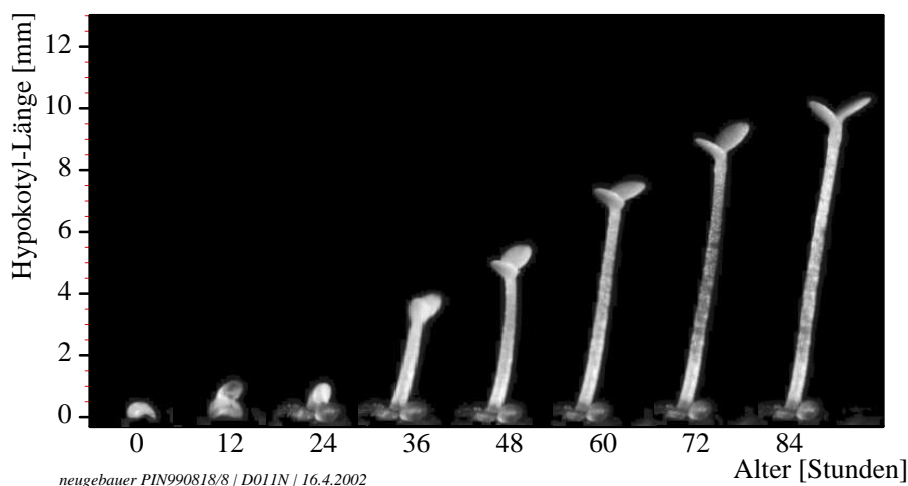


Abbildung 20.1: *Streckung des Hypokotyls von Arabidopsis thaliana von der Samenkeimung bis zu einem 3.5 Tage alten Keimling im Dunkeln. Bildanalysemethode nach [1069]. Die Html-Version zeigt das Strecken als Zeitraffer-Aufnahmen (ein Bild pro 4 Minuten)*

len auf Grund ihres Turgordruckes vergrößern. Neues Material wird in die Wände eingelagert, die Zellen strecken sich und das Hypocotyl wird länger. Der Durchmesser der Zellen bleibt aber konstant. Das liegt an Mikrofibrillen der Zellulose: Sie sind nach dem Gürtelreifen-Prinzip kreisförmig angeordnet (siehe Abbildung 1.18). Die Zellulose-Mikrofibrillen können während der Volumen-Zunahme der Zellen auseinander rutschen (Abbildung ??). Neue Zellulose-Fibrillen werden ringförmig eingefügt, ohne dass sich der Durchmesser der Zellen ändert.¹ Auf diese Weise führt die Volumen-Vergrößerung nur zu einer Streckung der Zellen. Das Hypokotyl kann möglichst rasch nach oben wachsen, um ans Licht zu kommen, das für die Pflanzen so wichtig ist.

Damit sich die Zellen strecken kön-

¹Oder das Zellwand-Material entfernt sich voneinander, indem die Mikrofibrillen aus einer transversalen in eine longitudinale Lage gebracht werden ([1242]).

nen, müssen sich Kontaktpunkte im Netzwerk der Zellwand lösen. Die Wand besteht nach einem Modell von [260] (Abbildung 20.2) aus drei miteinander verbundenen Netzen mit verschiedener Struktur. Sie verleihen der Wand Stärke, Flexibilität und die Fähigkeit, sich zu vergrößern. Ein 'Zellwand loosening Faktor' ist dabei für die plastischen Eigenschaften der Zellwand verantwortlich. Nach der Säure-Wachstums-Hypothese von [547] sollten das Protonen sein. Plasmamembrangebundene ATPasen werden durch Auxin aktiviert und ihre Konzentration erhöht. Sie pumpen Protonen in die Zellwand, die auf diese Weise plastisch werden. Inzwischen wurde jedoch gezeigt, dass Expansin, ein Protein (Abbildung 20.3), die Wände lockert ([258]). Wie das vor sich gehen könnte, ist in Abbildung 20.4 gezeigt. Je nachdem, ob in den Zellen Rezeptoren für Expansin aktiv sind oder nicht, reagieren die Zellen auf dieses Protein.

Welche Rolle dabei Auxin spielt, ist

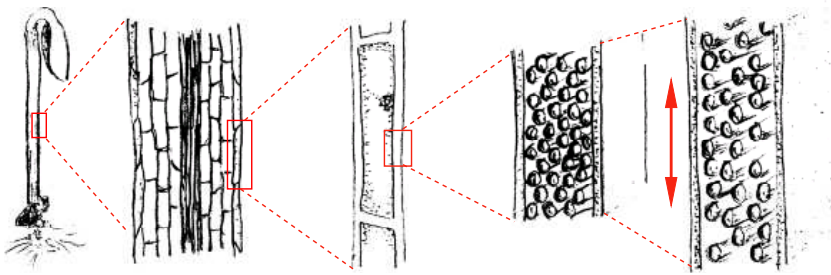


Abbildung 20.2: Bau des Hypokotyls von Arabidopsis-Keimlingen: Von links nach rechts: Von einem Keimling ist ein Teil des Hypokotyls vergrößert gezeigt. Davon ist eine einzelne Epidermiszelle dargestellt. Ein kurzes Stück seiner Wand ist schematisch im ursprünglichen Zustand (vorletztes Bild) und während der Wandstreckung gezeigt (letztes Bild rechts). Die Zellulose-Fibrillen werden durch Turgordruck der Vakuole und andere Ereignisse (siehe Abbildung 20.4) auseinander geschoben, bevor neue Zellulose-Fibrillen in der Zellmembran gebildet und eingebaut werden. Nach [255] und [256]

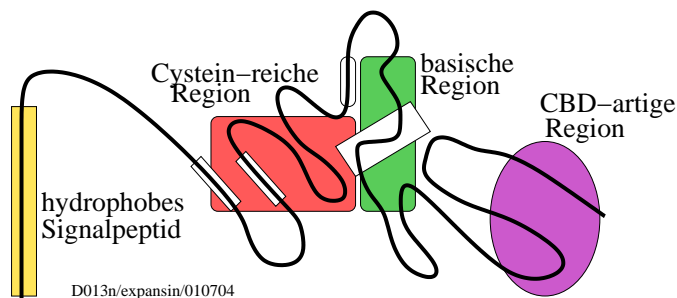


Abbildung 20.3: Struktur und Aminosäure-Sequenz des Expansins S1 von Kürbissen. Die folgenden Eigenschaften sind hervorgehoben: Ein hydrophobes Signalpeptid am Amino-Ende (links), eine zentrale Region (rot) mit acht konservierten Cysteinen. Einige von ihnen bilden wahrscheinlich intra-molekulare Brücken. Eine Region mit verschiedenen konservierten basischen Resten (grün). Eine Region am Carboxyl-Ende mit vier konservierten Tryptophanen (purpur). Diese Region ähnelt der Zellulose-Bindungs-Domäne von Bakterien (CBD). Hier lokalisierte Asparaginsäure-Reste bestimmen vielleicht das Säure-Optimum der Expansin-Aktivität. Nach [259]

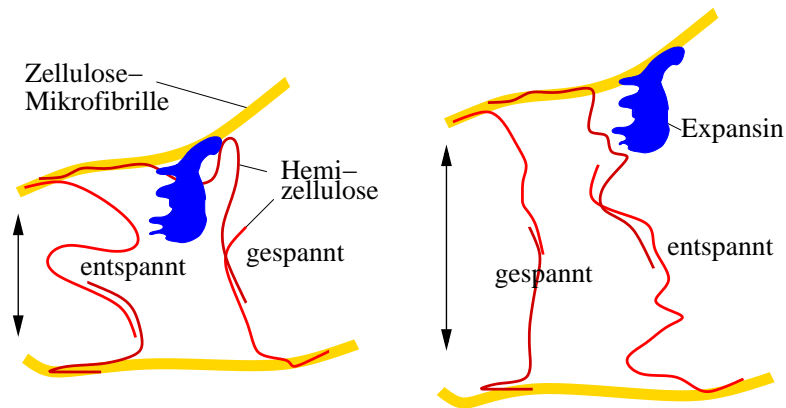


Abbildung 20.4: Die Zellwand wird durch Expansin (blau) gelockert, indem die Verbindungen zwischen den Zellulose-Mikrofibrillen (gelb) und den Hemizellulosen (blau, rot) gelöst wird. Die Mikrofibrillen können jetzt durch den Wanddruck auseinander geschoben werden, das Polymer 'kriecht'. Neue Zellulose-Mikrofibrillen werden an den Terminal-Komplexen gebildet und neue Hemizellulosen eingelagert und verknüpft (nicht gezeigt). Andere Wandkomponenten werden ebenfalls gestreckt (nicht gezeigt). Nach [257]

noch nicht genau bekannt. Das Strecken wird durch Auxin gefördert². Auxin wird im Apex synthetisiert und zu sub-apikalen Regionen transportiert. Der Transport läuft über das Phloem oder polar über Parenchym und Xylem. Die Transportgeschwindigkeit beträgt 5 bis 20 mm pro Stunden. Im Plasmalemma der Zellen wird ein Carrier für den Auxintransport benötigt.

Wie entstehen Circumnutationen? Wir sahen, dass sich die Hypokotylzellen nicht einheitlich strecken. Zu Beginn der Kei-

²Auxin hat eine schnelle Wirkung, die bereits nach 8 Minuten beginnt und ihr Maximum nach einer Stunde erreicht. 2-3 Stunden später ist diese Wirkung vorbei. Auxin erniedrigt den pH, aktiviert die Phospholipase, setzt eine Kaskade von Phosphorylierungen in Gang und aktiviert Proteinkinasen.

Daneben hat Auxin auch einen langsamen Effekt. Es induziert Prozesse, die für die Streckung nötig sind. Osmoregulation und Gen-Aktivierungen für den Protein- und Kohlenhydrat-Syntheseweg gehören dazu.

mung strecken sich die unteren Zellen (sie sind zu dieser Zeit auf Expansin empfindlich). Später verlängern sich die Zellen im mittleren und oberen Teil des Hypokotyls. Die unteren Zellen sind jetzt unempfindlich auf Expansin. Aber selbst in der gleichen Wachstumszone erfolgt die Streckung nicht einheitlich. Vielmehr streckt sich eine Seite des Hypokotyls, und die Nachbarzellen folgen allmählich mit eigenem Strecken. Eine Welle des Streckens läuft um die betreffende Hypokotylregion herum. Als Folge davon dreht sich das Hypocotyl. Auf der Organ-Ebene kommt es durch periodische Änderungen des osmotischen Potentials der Epidermiszellen zu plastischen und elastischen Längenänderungen. Im Teil, in dem sich das Hypocotyl biegt, ist K^+ unsymmetrisch und ringförmig verteilt (Abbildung 20.5, *Phaseolus*, [39]). Wachstum läuft somit in Zeit und Raum in Schüben ab. Das Hypocotyl von *Arabidopsis thaliana* zeigt ein ganzes Spektrum von Circumnutationen: Es

Tabelle 20.1: Verschiedene Eigenschaften der Circumnutationen

Eigenschaft	SPN	LPN
Periodenlänge	20-60 min	1-8 h
Abweichung	40 min	> 7 h
Verteilung	ein Gipfel	mehrere Gipfel
Vorzugsrichtung	im Uhrzeigersinn	gegen Uhrzeigersinn
Korrelation mit Wachstum	starkes Wachstum	langsames Wachstum

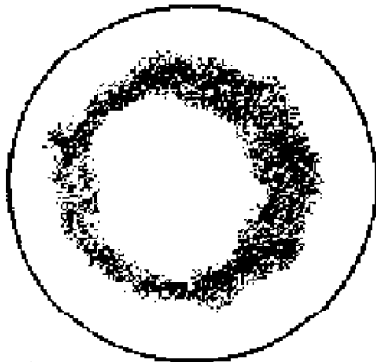


Abbildung 20.5: Im Teil des Hypokotyls von *Phaseolus*, in dem es sich dreht, ist K^+ asymmetrisch und ringförmig verteilt. Links konvexe, rechts konkave Seite. Nach [39]

besteht aus 'short period nutations' (SPN) mit Periodenlängen von etwa 30 Minuten, aus 'long period nutations' (LPN) mit Periodenlängen im Stunden-Bereich, und gelegentlich aus 'ultrashort period nutations' (uSPN) von etwa 15 Minuten. SPN und LPN unterscheiden sich durch eine Reihe von Eigenschaften, die in Tabelle 20.1 zusammengestellt sind. Zusätzlich unterscheiden sich die beiden Arten von Circumnutation auch in ihrer Reaktion auf Licht und Ethylen. Es wird deshalb vermutet, dass verschiedene Mechanismen verantwortlich sind und/oder verschiedene Teile des Hypokotyls daran beteiligt sind. SPN's treten vor allem nach der

Keimung auf. wenn das Hypocotyl sich zu strecken beginnt ([1340]). In den ersten drei Tagen strecken sich nur die unteren Zellen ([487]). Vielleicht entstehen die SPN's durch die kreisförmige Streckung der unteren Hypokotylzellen, während die LPN's zustande kommen, wenn sich später die Zellen im mittleren Teil des Hypokotyls strecken. Das müsste mit Markierungen der verschiedenen Teile des Hypokotyls zu prüfen sein.

Das Strecken des Hypokotyls von *Arabidopsis thaliana* steht ferner unter circadianer Kontrolle, wie sich unter Konstantbedingungen zeigt. Es gibt Zeiten mit geringen Wachstumsraten und solche mit hohen. Da ultradiane Circumnutationen nur während des Wachstums entstehen, müssen sie durch circadiane Rhythmen moduliert werden: Die Amplituden der Circumnutationen steigen dementsprechend an, erreichen ein Maximum und verschwinden wieder. Nach einem circadianen Zyklus erscheinen sie wieder. Bei *Arabidopsis thaliana* gibt es weitere Ereignisse, die circadian kontrolliert werden ([1008]).

Wachstum und Circumnutationen von *Arabidopsis thaliana* (und anderen Pflanzen) können mit Bildanalyse-Verfahren registriert und analysiert werden. Dazu kann man die Keimlinge mit zwei Video-Kameras von der Seite oder von oben aufnehmen und in regelmäßigen Abständen Bilder aufnehmen und speichern. Sie

können mit speziellen Verfahren und Programmen ausgewertet werden ([1069]).

20.2 Biologische Bedeutung des REM-Schlafes

REM-Schlaf gibt es nur bei Säugern und Vögeln. Besonders gut entwickelt ist er bei hoch entwickelten Säugern. Reptilien haben keinen REM-Schlaf. Im Gegensatz zu Mensch und Affen haben kleine Säuger und Vögel nur zwei Schlafstadien. Das eine ähnelt dem SWS4, das andere dem REM. Der Ameisenigel ist der einzige Säuger, der keinen REM-Schlaf besitzt.

Der paradoxe Schlaf oder REM-Schlaf scheint eine primitive Form des Schlafes zu sein. Der Tiefschlaf dagegen ist eine phylogenetisch neue Erfindung. Der REM-Schlaf wird noch zum größten Teil durch circadiane Faktoren kontrolliert (zusätzlich zur homöostatischen Kontrolle, [1584]) und reguliert nur grob. Schlafentzug ist zum Beispiel in der Regel ohne Effekt auf den REM-Schlaf. Erst bei sehr massivem Entzug verlängert er sich. Die Gehirnareale im Stammhirn, die für den REM-Schlaf zuständig sind, sind phylogenetisch sehr alt. REM Schlaf tritt bereits in einem frühen Stadium der Entwicklung auf (siehe Seite 446).

Jeder Mensch träumt in jeder Nacht mehrfach in regelmäßigen Zyklen. Allerdings vergessen wir Träume schnell: Ein REM-Schlaf-Traum wird nach 8 Minuten nicht mehr erinnert. Aus diesem Grunde erinnern wir uns vor allem an Träume am Morgen. Die physiologische Intensität der REM-Phasen nimmt mit dem Verlauf der Nacht zu und deshalb sind diese Träume diejenigen, die am emotionalsten sind und oft visuellen Inhalt haben.

Die Augenbewegungen können als In-

dikator für den REM-Schlaf dienen. Neuronale Spike-Mechanismen (PGO-spikes) laufen parallel zu den Träumen ab, besonders bei ereignisreichen Inhalten. Wahrscheinlich verursachen sie REM und die Träume. Auch Penis-Erektionen, die zu Beginn des REM-Schlafs auftreten, werden wohl durch PGO's verursacht. Träume laufen aber nicht nur im REM-Schlaf ab, wie früher geglaubt wurde, sondern auch im Tiefschlaf.

Wie entsteht der REM-Schlaf und wo ist er lokalisiert? Nach [631] gibt es bestimmte Hirnbezirke, parasympathische und sympathische, deren Reizung (4-6Hz, 2.5-3.5V) Schlaf/Wachen induziert. Der Thalamus und Hypothalamus, aber auch andere Zentren, sogar periphere Nerven sind dabei beteiligt. Hypothalamus-Läsionen führen bei der Katze zum Schlaf. Ein zweites Schlafzentrum in der Pons scheint für den REM-Schlaf verantwortlich zu sein. Schließlich gibt es noch ein mesencephales Wachzentrum und antagonistische Zentren.

[723] konnte durch Pons-Läsionen den REM-Schlaf der Katze so beeinflussen, dass die Hemmung der großen Muskeln (Atonie) aufgehoben wurde und die Tiere 'ihr Verhalten im Traumschlaf auslebten'. Juvet glaubte, dass der REM-Schlaf zur Programmierung artspezifischer Verhaltensweisen und zum Üben dient. Deshalb funktionieren diese Verhaltensweisen auch gleich, wenn sie zum ersten Mal ablaufen. Die neuronalen Schaltungen für dieses Instinktverhalten würden demnach im REM-Stadium organisiert werden. Bei Kaltblütern sind diese Verhaltensweisen schon vorprogrammiert und deshalb brauchen diese keinen REM-Schlaf. Dagegen spricht allerdings, dass diese Verhaltensmuster sich auch anders entwickeln können, zum Beispiel im Spiel. Au-

ßerdem hängt das Verhalten von der Lage und Größe der Läsion ab, die die Atonie aufhebt. Aggressives Verhalten wird erzeugt, wenn die Läsion mehr rostroventral ins Mittelhirn verlängert wird. Die Tiere sind dann aber auch im Wachzustand aggressiv. Es handelt sich also um eine nicht-spezifische Änderung des Verhaltens. Wichtig ist aber der Befund, dass im REM-Schlaf Atonie herrscht und diese durch Läsionen aufgehoben werden kann.

Was ist die biologische Bedeutung des REM-Schlafes? Man kann einen großen Teil des REM-Schlafes entziehen, indem man Versuchspersonen weckt, wenn der REM-Schlaf beginnt. Auf den SWS hat das keinen Einfluss. Der REM-Schlaf ist in den Nächten nach dem Entzug früher, länger und häufiger. Es gibt keine ernsthaften psychologischen Störungen, selbst nicht nach 16 Tagen REM-Schlaf-Entzug. Der REM-Schlaf 'rebound' zeigt aber, dass dieses Schlafstadium physiologisch notwendig ist. Es zeigt auch, dass Träumen wichtig ist, weil Träume während dieses Stadiums stattfinden (aber nicht ausschließlich, siehe Seite 20.7). Die Bedeutung des Traumes ist aber weitgehend unbekannt. Chronische Behandlung bestimmter Krankheiten mit Monoaminoxidase-Hemmstoffen unterbindet REM-Schlaf und Träumen für Jahre. Sie hat aber keine nachteiligen psychologischen Konsequenzen (diskutiert von [725]).

Was passiert im REM-Schlaf? Es gibt darüber verschiedene Hypothesen. Nach einer werden in diesem Stadium bestimmte Vorgänge im Gehirn programmiert, zum Beispiel die Entwicklung von Instinkthandlungen oder das Einüben von Abläufen. Nach einer anderen Hypothese finden in diesem Stadium Erholungsvorgänge statt. Nach einer weiteren hat der REM-Schlaf eine Wächter-Funktion: Die

Umgebung wird periodisch überwacht. Das ist bei Vögeln bekannt. Möglicherweise handelt es sich dabei um ein Relikt aus der Reptilienzeit und ist bei Säugern ohne Funktion. Leider sind diese Hypothesen schwierig zu testen.

[616] behaupten, der REM Schlaf konsolidiere Gedächtnisleistungen. Erfahrungen werden in das Gedächtnis übernommen. Der Hauptunterschied zwischen dem Zustand des Wachseins und dem REM Zustand ist die unterschiedliche Gewichtung sensorischer Afferenzen kognitiver Bilder. Sonst sind die beiden Stadien äquivalente Zustände des Gehirns, die durch thalamo-corticale Rückkopplung zustande kommt.

Nach [1258] spielt der REM-Schlaf für das sich entwickelnde Gehirn etwa die gleiche Rolle wie physische Anstrengung für die Entwicklung der Muskeln. Im REM-Schlaf werden neuronale Kreise stark aktiviert. In diesem Stadium wird mehr Sauerstoff im Gehirn verbraucht als während physischer oder mentaler Übungen im Wachzustand. Es wurde deshalb vermutet, dass der REM-Schlaf für die Entwicklung des Gehirns wichtig ist ([508]).

[268] spekulieren über die Funktion des REM Schlafes. Sie meinen, träumen während des REM Schlafes sei ein Weg zum aktiven Verlernen. Unnötige oder schädliche Informationen werden in einer Art selbst-Reinigungs-Prozess beseitigt. Die Traumhalte sind mehr oder weniger Produkte des Zufalls. Es ist deshalb besser, Träume zu vergessen. Sonst würde man sie leicht für wahr halten, was beim Verrücktsein vorkommt.

[152] schlagen vor, dass während des REM Schlafes die Übertragung visueller Informationen zwischen den visuellen Cortices und dem limbischen System

aktiviert werden, die Übertragung solcher Informationen zu den prä-frontalen Assoziations-Cortices aber nicht. Dadurch operieren die extrastriaten Cortices und die paralimbischen Gebiete, zu denen sie projizieren, wie ein geschlossenes System, das von frontalen Regionen entkoppelt ist. Das Gehirn erreicht dadurch, dass ein inter-optisches Netzwerk selektiv aktiv ist. Es ist von primären und heteromodal assoziierten Gebieten auf beiden Seiten der visuellen Hierarchie dissoziiert und damit von der äußeren Welt.

Der Cortex von Vögeln und Säugern (mit Ausnahme von Eier legenden Ameisenigeln und Verwandten) besteht aus einem Netzwerk von Zellen die sich auf vielfältige Weise gegenseitig stimulieren. Während der Speicherung verschiedener Gedächtnisinhalte können parasitische Bedingungen auftreten:

- Wenn Netze verbunden werden, die nichts oder kaum etwas miteinander zu tun haben, entstehen bizarre Assoziationen oder Phantasien.
- Wenn viele individuelle Netze stimuliert werden, wird damit ein einziges großes Netz gereizt. Es kommt zu Einbildungen und fixen Ideen.
- Wenn Signale zu Stimulation führen, es aber eigentlich nicht sollten, ergeben sich Halluzinationen.

Epilepsie und Migräne könnten das Ergebnis solcher parasitischen Bedingungen sein

20.3 Ontogenie des circadianen Systems beim Menschen

Der Temperaturrehythmus ist bei der Geburt noch schwach ausgeprägt. Er entwickelt sich im ersten Lebensjahr. Wann er die Amplitude des Erwachsenen erreicht,

ist unbekannt. Im Alter gibt es Defizite der Temperatur-Regulation. Außerdem verkürzt sich die Periodenlänge von 25.1 auf 24.5 Stunden. Auch die Phasenbeziehung ändert sich und die Amplitude wird geringer.

Das Schlafmuster des Menschen verändert sich während seiner Entwicklung stark. Bei Neugeborenen ist der Schlaf polyphasisch, beim Kind biphasisch und beim Erwachsenen monophasisch. Er ist auf den Tag-Nacht-Zyklus synchronisiert.

Neugeborene schlafen 16 Stunden des Tages. Sie zeigen einen Ruhe-Aktivitäts-Zyklus von 50-60 Minuten. Er wird relativ bald mit einem 3-4 Stunden Verdauungszyklus gekoppelt ([1029]). Schließlich entwickelt sich mit 18 Wochen ein 24-Stunden Rhythmus³ Ab 6 Monaten beträgt der Schlaf 10 Stunden, der Tagesschlaf wird seltener. Mit zwei Jahren schlafen Kinder 13-14 Stunden pro Tag. Das Schlafbedürfnis sinkt während der Jugendzeit und im Erwachsenenalter ständig, bleibt dann in den mittleren Jahren konstant, um im Alter wieder abzunehmen. Die stärksten Änderungen erfolgen im REM-Schlaf und im Stadium 4 des SWS. Der REM-Schlaf findet bereits bei Föten im Uterus statt. Frühgeburten sind 80% (10 Wochen zu früh), 60-65% (2-4 Wochen zu früh) bzw 50% (zur normalen Zeit Geborene) des gesamten Schlafs im REM-Zustand. Mit 2 Jahren sinkt der Wert auf 30-35% und mit 10 Jahren auf 25%. Dieser Wert wird bis zum 70. bis 80. Lebensjahr beibehalten. Das Stadium 4 des SWS sinkt exponentiell während der Entwicklungsjahre und den mittleren

³Hier gibt es vielleicht auch kulturelle oder geographische Unterschiede. Bei japanischen und indischen Säuglingen ist der Tagesrhythmus des Schlafes schon unmittelbar nach der Geburt zu erkennen ([1480], , Marimuthu unveröffentlicht).

Jahren. Mit 60 Jahren verschwindet dieses Stadium oft völlig, wobei häufiges spontanes Erwachen und biphasischer Schlaf damit oft einhergeht.

Weitere Arbeiten in [295], [989], [987], [988], [502], [1259]

20.4 Chronobiologischer Phasentyp

Diese Liste besteht aus Fragen, die sich auf Ihre Aktivitäten beziehen und darauf, wie wach Sie sich morgens und abends fühlen. Wenn Sie die Fragen 1 bis 4 beantworten: Gehen Sie davon aus, sie können tagsüber acht Stunden zu Zeiten arbeiten, die Sie selbst wählen. Beantworten Sie alle Fragen. Kreuzen Sie nur eine Antwort an. Seien Sie ehrlich.

20 Spezialthemen

1. Wie schwierig wäre es für Sie, immer erst um 1:00 Uhr nachts ins Bett zu gehen
 - (4) Sehr schwierig. Ich würde sehr lange schrecklich müde sein
 - (3) Ziemlich schwierig. Ich würde mich eine Zeit lang müde fühlen
 - (2) Nicht schwierig. Ich würde mich ein wenig müde fühlen
 - (1) Nicht schwierig, kein Problem

2. Wie schwierig wäre es für Sie, morgens um 6:00 Uhr aufzustehen?
 - (1) Sehr schwierig. Ich würde sehr lange schrecklich müde sein
 - (2) Ziemlich schwierig. Ich würde mich eine Zeit lang müde fühlen
 - (3) Nicht schwierig. Ich würde mich ein wenig müde fühlen
 - (4) Nicht schwierig, kein Problem

3. Sie haben sich für ein Fitness-Training entschlossen. Ihr/e Freund/in macht den Vorschlag, zweimal pro Woche zu trainieren. Für ihn/sie ist die beste Zeit morgens von 7 bis 8 Uhr. Wie wäre das für Sie?
 - (4) Wäre optimal
 - (3) Würde gehen
 - (2) Würde mir schwer fallen, später wäre mir lieber
 - (1) Würde mir zu schwer fallen

4. Sie haben sich für ein Fitness-Training entschlossen. Ihr/e Freund/in macht den Vorschlag, zweimal pro Woche zu trainieren. Für ihn/sie ist die beste Zeit abends von 23 bis 24 Uhr. Wie wäre das für Sie?
 - (1) Wäre optimal
 - (2) Würde gehen
 - (3) Würde mir schwer fallen, später wäre mir lieber
 - (4) Würde mir zu schwer fallen

5. Markieren Sie die Zeitspanne, zu der Sie *gewöhnlich* zu Bett gehen. Die oberste Zeile gibt ein Beispiel für jemanden, der gewöhnlich zwischen 23:00 und 24:00 ins Bett geht.

Beispiel				—	—				
20	21	22	23	24	01	02			
(5)->			(4)->		(3)->		(2)->		(1)->

6. Markieren Sie die Zeitspanne, zu der Sie *gewöhnlich* aufstehen.

—									
05	06	07	08	09	10	11			
(5)->			(4)->		(3)->		(2)->		(1)->

7. Sind Sie eine morgen- oder abendaktive Person?

- (5) ausgesprochen morgenaktiv
- (4) mäßig morgenaktiv
- (3) weder/noch
- (2) mäßig abendaktiv
- (1) ausgesprochen abendaktiv

Die in Klammern angegebenen Werte sind zu addieren (in dem bei Frage 5 angegebenen Beispiel würde man (4) und nicht (5) verwenden). Aus der Summe ergibt sich der chronobiologische Phasentyp:

- 7-10 extremer Abendtyp
- 11-14 Abendtyp
- 15-21 Indifferenztyp
- 22-25 Morgentyp
- 26-31 extremer Morgentyp

20.5 Circadiane Rhythmen bei Blinden

Hier sind einige Originalarbeiten neueren Datums zusammengestellt.

Zu Beginn der Untersuchungen des tagesperiodischen Systems des Menschen wurde geglaubt, dass der Licht-Dunkel-Wechsel bei der Synchronisation keine Bedeutung hat (Untersuchungen in einem unterirdischen Wohnraum in Erling-Andechs südlich von München). Später zeigte sich aber, dass der Grund dafür die relativ niedrigen Lichtintensitäten während der Lichtzeiten in diesen Räumen war. Wird die Intensität auf über 2500 Lux erhöht, wird wie bei anderen Vertebraten der Tagesrhythmus synchronisiert. Also spielt auch beim Menschen der Licht-Dunkel-Wechsel eine wichtige Rolle bei der Synchronisation circadianer Rhythmen. Allerdings sind höhere Intensitäten nötig als bei den meisten daraufhin untersuchten Tieren⁴ Ein weiterer Hinweis darauf sind Studien des circadianen Systems von Blinden.

Blinde, die keinerlei Licht mehr wahrnehmen können, zeigen in vielen Fällen Freilauf ihrer Tagesrhythmen ([1007]). Das führt oft zu Schlafstörungen. So hatten von 50 untersuchten Blinden 38 Schlafschwierigkeiten. Bei 20 waren diese Störungen zyklischer Art, eine Person zeigte Freilauf mit einer Periodenlänge von 24.9 Stunden. Solche Störungen treten besonders dann auf, wenn der innere Rhyth-

⁴Sogar unter konstanten Schwachlicht-Bedingungen (8 Lux) zeigte eine Gruppe von sechs Personen Freilauf der Körpertemperatur-, Aktivitäts- und Schlaf-Wach-Rhythmen, obwohl sie die Tageszeit kannten ([1006]). Das zeigt, dass der Licht-Dunkel-Zyklus für die Synchronisation circadianer Rhythmen wichtig ist.

mus durch seinen Freilauf nicht mehr im Takt mit dem Tag-Nacht-Wechsel ist. Der Tagesrhythmus lässt sich bestimmen, indem die endogene Melatonin-Sekretion zu verschiedenen Zeiten des Tages bestimmt wird (als Abbauprodukt im Harn)⁵ Der Melatonin-Rhythmus ist relativ unempfindlich auf Störungen. Deshalb lässt sich damit feststellen, ob eine blinde Person auf den Tag synchronisiert ist oder Freilauf zeigt.

Einige Blinde sind normal synchronisiert, möglicherweise durch Reste intakter retinohypothalamischer Verbindungen⁶

Exogenes Melatonin kann circadiane Rhythmen von Nagern und vom Menschen in ihrer Phase verschieben und in einigen Fällen synchronisieren, wenn es täglich zu einem bestimmten Zeitpunkt (vor Schlafbeginn) verabreicht wird. Es kann in einigen Fällen auch bei Schlafstörungen von Blinden erfolgreich eingesetzt werden, um den Schlaf zu synchronisieren ([22]). Allerdings wirkt es weniger stark als endogenes Melatonin. Die Synchronisation anderer circadianer Rhythmen durch Melatonin ist aber sehr selten ([23]).

⁵Das Pinealorgan gibt während der Nacht Melatonin diurnal ab. Die Sekretionsdauer hängt von der Länge der Dunkelperiode ab. Säuger erhalten über Melatonin photoperiodische Informationen, um ihre Jahresrhythmen zu synchronisieren. Die Bedeutung des Melatonins in der circadianen Physiologie der Säuger ist weniger klar (siehe Seite 457).

⁶Der Melatonin-Rhythmus wurde bei 49 Blinden registriert. 19 davon konnten Licht wahrnehmen, 30 keins. Bei den meisten der ersten Gruppe (14) war der Rhythmus auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert. Bei der zweiten Gruppe waren die meisten nicht synchronisiert (23). 17 dieser Gruppe hatten Freilauf, 5 waren ungewöhnlich synchronisiert ([914]).

20.6 Kontrolle der Körpertemperatur bei Wirbeltieren

Die Körpertemperatur der Fische liegt normalerweise nur etwas über der Wassertemperatur. Ausnahmen sind manche Fische mit warmem Körper wie Thunfische und bestimmte Haie. Bei ihnen gibt es ein Gegenstrom-Gefäßsystem in den Muskeln, welches die Wärme fängt, die bei der Muskelaktivität entsteht. Die Körpertemperatur kann dadurch bis zu 21°C über der Wassertemperatur liegen. Beim Blauflossen-Thunfisch sind auch die Augen und das Hirn wärmer. Kontrollierter Wärmeaustausch erhöht die Leistungsfähigkeit der Fische und die Toleranz gegenüber unterschiedlichen Wassertemperaturen. So können Thunfische in Wassertemperaturen von 5°C bis 30°C schwimmen. Sie können in 50 Tagen bis zu 6700 km zurücklegen. Dabei können sie für kurze Zeit eine Geschwindigkeit von 70 km pro Stunde haben.

Bei Landtieren können die Temperaturunterschiede sehr viel stärker sein. So beträgt die Temperatur am Lena Fluss in Russland im Sommer bis zu 31°C, im Winter bis zu -71°C.

Amphibien suchen bei hoher Lufttemperatur Plätze mit niedrigerer Temperatur auf, kühlen den Körper durch Verdunstung oder gehen ins Wasser.

Reptilien bevorzugen am Tage wärmere, während der Nacht kühlere Plätze. Im Winter suchen sie geschützte Plätze auf.

Säuger und Vögel haben eine mehr oder weniger gleich bleibende Körpertemperatur. Trotz stark schwankender Temperatur der Umwelt wird sie auf wenige Grade genau konstant gehalten (Homöostase). Durch erhöhten Stoffwechsel wird endotherme Wärme erzeugt. Zusätzlich erhöht

das Fell die thermische Isolation. Sie ist bei Huskies so gut, dass sie noch bei -30°C im Freien schlafen können, ohne den Stoffwechsel merklich zu erhöhen. Ferner können sich Tiere gegen die Umwelt isolieren, indem sie Gänge anlegen, unterirdische Nester bauen und Futtermittel anlegen.

Besonders wichtig ist bei homöothermen Tieren eine konstante Hirntemperatur. Die Körpertemperatur einer Antilope kann bis zu 44°C steigen, die Hirntemperatur übersteigt aber nicht 40,5°C. Dafür sorgt ein besonderer Wärmeaustausch-Mechanismus ([46]). Die Temperaturregulation setzt ein, wenn die Hypothalamus-Temperatur um 0,5°C vom Sollwert abweicht. Auch im Torpor oder Winterschlaf findet diese Regulation statt, aber mit einem anderen Sollwert. Im REM Schlaf findet keine Temperatur-Regulation statt. Im SWS liegt der Sollwert der Temperatur-Regulation um 2°C niedriger als im Wachzustand.

Was hat die Homöothermie für Vorteile? Die Tiere sind dadurch viel ausdauernder und auch zu kühlen Tages- oder Jahreszeiten sofort reaktionsfähig. Sie erkaufen sich allerdings diesen Vorteil durch einen doppelten so hohen Energiebedarf. Eine weitere Frage ist, warum Vögel und Säuger eine so hohe Körpertemperatur halten. Wahrscheinlich war zur Zeit, als die Säuger entstanden, die Wärmeabgabe der wichtigste Grund: Bei hoher Körpertemperatur kann auch bei hoher Außentemperatur noch durch Verdunstungskälte (Hecheln, Schwitzen) Wärme abgegeben werden.

Die physiologischen Grundlagen der Temperaturregulation und der Homöostase werden im folgenden kurz vorgestellt (für Übersichten siehe [115], [192], [261], [617]).

20.6.1 Temperaturregulation homöothermer Tiere

Temperaturkonstanz bedeutet, dass Wärmeproduktion und Wärmeverlust sich die Waage halten ([115], [135] und Textbücher über Physiologie wie zum Beispiel [736]). Wärme wird vor allem im Stoffwechsel produziert und kann bei hoher Aktivität um das 10 fache steigen. Deshalb sind die Mechanismen sehr wichtig, die Wärme abgeben. Wärmeabgabe ist stark von äußeren Bedingungen wie Temperatur und Wind abhängig. Es gibt drei verschiedene Mechanismen der Wärmeabgabe:

1. Wärmeleitung
2. Wärmeabstrahlung
3. Verdunstungskälte erzeugen.

Wärmeleitung und Wärmeabstrahlung ist nur bei kühlerer Umgebung möglich. Besonders wirksam ist die Konvektion, bei der die Strömung natürlich (Thermik) oder erzwungen (Wind) ist. Der 300 K warme Körper strahlt unabhängig von Haut- und Fellfarbe⁷. Die Verdunstungswärme ist für die Kühlung des Körpers am wichtigsten. Sie wird durch Schwitzen und Hecheln ausgenutzt. Für 1g Wasser beträgt die Wärmeabgabe 580 Cal (ca. 140 J). Im Wärmegleichgewicht wird die Wärmeproduktion des Stoffwechsels (beim ruhenden Menschen 70 kcal pro Stunde) durch die Summe der drei Wärmeabgabemechanismen ausgeglichen.

Die Wärmeproduktion verläuft zu 56% in den Organen der Brust und des Abdomens, obwohl diese nur 6% der Körpermasse ausmachen. Die Wärmeproduktion

⁷Die Farbe ist allerdings für die Strahlungsaufnahme sichtbaren Lichtes wichtig (wobei dunkle Hautfarbe mehr sichtbare Strahlung absorbiert, aber andererseits vor UV schützt).

geschieht also hauptsächlich im Kern des Körpers und nicht in der Peripherie (Haut, Muskeln). Durch Muskelarbeit wird der Stoffwechsel und damit die Wärmeproduktion um bis zum zehnfachen Betrag erhöht. Um die 70 kcal Wärme des ruhenden Menschen durch Verdunstung abzuleiten, würden 120 ml Wasser genügen.

Wüstentiere besitzen besondere Mechanismen für die Wärmeableitung. Außerdem tolerieren sie mehr Wärmespeicherung (Kamel: 2900 kcal, das entspricht 5 Liter Wasser). Der Temperaturgradient ist dann entsprechend geringer und es ist nur 1/3 des Wassers zum Kühlen nötig. Das Fell isoliert zusätzlich gegen Wärme und erspart 50% Wasser. Im Endeffekt kann ein Kamel so 6-8 Tage dürsten. Es trinkt dann 1/3 seines Körpergewichtes. Beim Kamel ist die Körpertemperatur am Tag um 2°C höher als in der Nacht. Bei Wassermangel ist die Differenz 6°C. Auf diese Weise wird Wasser und Energie gespart.

Wie sieht es nun mit der Kontrolle der Körpertemperatur aus? Die Oberfläche des Körpers durchläuft relativ hohe Temperaturdifferenzen, während sie im Kern des Körpers nur gering sind. Ziel ist, die Körpertemperatur nicht zu stark vom Sollwert abweichen zu lassen ([115]). Dafür gibt es zwei Kontrollsysteme:

1. Thermale Hautrezeptoren in der Körperschale: die erste Verteidigungslinie gegen Kälte und Wärme. Es handelt sich um eine Breitbandkontrolle. Durch sie wird die periphere Zirkulation durch den vasomotorischen Tonus beeinflusst (Verengung und Erweiterung der Gefäße).
2. Thermorezeptoren im Kern des Körpers (Hypothalamus). Sie regulieren das Schwitzen oder Kältezittern und

stellen eine weitere Verteidigungslinie gegen Kälte und Wärme dar. Es handelt sich hier um eine Schmalbandkontrolle.

In Abbildung 20.6 ist dieses Kontrollsystem dargestellt. Für Untersuchungen wird die Körpertemperatur mit Sensoren gemessen, die ihre Signale über Kabel oder Radiosender (intraperitoneal implantiert) weiterleiten. Auch Infrarot-Pyrometer werden verwendet. Die Rektaltemperatur wird standardmäßig benutzt, aber auch die Tympanaltemperatur weicht nicht mehr als 0.2°C von der Körpertemperatur ab (an Personen gemessen, die Kälte ausgesetzt wurden). Bei der Analyse der erhaltenen Zeitreihen werden meistens Periodogramme und Frequenz-Histogramme benutzt.

20.7 Was ist Schlaf?

Phasen von Aktivität und Ruhe folgen nicht nur bei Vertebraten aufeinander, sondern auch bei niederen Tieren wie Mollusken und Insekten und sogar bei Einzellern. Diese Ruhephasen bei niederen Tieren könnten Vorläufer des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Vertebraten sein. Sie stehen normalerweise unter circadianer Kontrolle. Nach [128] ist diese circadiane Kontrolle der Ruhephase zu rigide. Deshalb wird von höheren Tieren ein spezieller Prozess S verwendet, der Schlaf je nach den äußeren Bedingungen viel flexibler kontrolliert als der Ruhe-Aktivitäts-Zyklus.

[1156] definierte Schlaf als einen notwendigen Prozess, der rhythmisch mehr oder weniger unabhängig von äußeren Bedingungen auftritt. In diesem Stadium sind sensorische und motorische Interaktionen des Gehirns mit der Umwelt unterbrochen. Wir wissen inzwischen, dass

während bestimmter Schlafstadien sensorische Informationen von der Peripherie den Cortex und motorische Kommandos des Cortex die α -Motor-Neuronen des Rückenmarks erreichen, obwohl die Efferenzen der Motoneuronen nicht arbeiten. Schlaf ist demnach nicht nur ein Leerlauf-Prozess, sondern ein aktiver neuronaler Vorgang, in dem verschiedene psychophysiologische Ereignisse aufeinander zyklisch folgen. Sie werden durch verschiedene neurochemische Systeme gesteuert. Genaueres und über die Geschichte der Untersuchung der Physiologie des Schlafes in [736]. Siehe auch [127].

Schlafstruktur und Schlafstadien: Der Schlaf ist beim Menschen in verschiedene langsam-wellige Stadien (SWS) und REM Schlaf strukturiert. Eigenschaften und Bedeutung des REM Schlafes sind in Abschnitt 1.7 behandelt.

Etwa 30 bis 45 Minuten nach Ende des Wachseins beginnt das Stadium des SWS mit dem tiefsten Schlaf. Danach dauert es nochmals 30 bis 45 Minuten, um zu dem flachsten SWS zurückzukehren. Es folgt ein REM-Stadium, bevor sich wieder die verschiedenen SWS-Stadien wiederholen. Pro Nacht wechseln SWS und REM etwa 4 bis 6 mal miteinander ab. Mit fortschreitender Nacht werden die REM-Episoden länger und die Zwischenzeiten kürzer. Beim jungen Erwachsenen gehören etwa 25% des Schlafes zum REM, etwa 50% zum SWS-Stadium 2. Die Stadien 3 und 4 treten hauptsächlich in der ersten Hälfte der Nacht auf, die flacheren SWS Stadien 1 und 2 und die längeren REM-Stadien in der zweiten Hälfte der Nacht.

Während des SWS sind die Muskeln entspannt, aber der Körper ist noch aktiv. So ändert sich zum Beispiel die La-

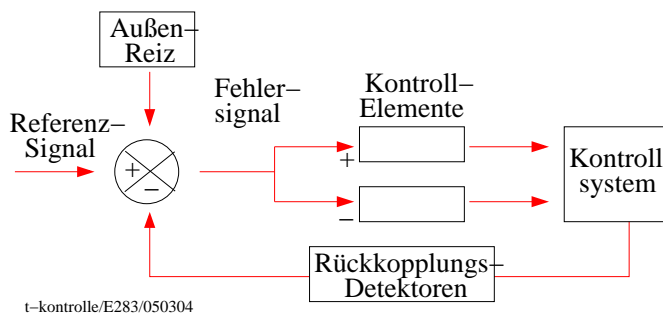


Abbildung 20.6: Kontrollsystem der Körpertemperatur (und vieler weiterer homöostatischer Prozesses). Ein Referenzwert-Signal (hier: mittlere Körpertemperatur) wird mit einem afferenten Signals des kontrollierten Systems (hier: Temperatur Rezeptoren der Haut, des Hypothalamus und anderer Teile des Körpers) verglichen. Bei Unterschieden wird ein Fehlersignal zu positiven (Wärmeproduktion) beziehungsweise negativen (Wärmeabgabe) Kontrollelementen gesendet, die das kontrollierte System beeinflussen

ge des Schläfers etwa alle 20 Minuten (bei einigen Personen sogar in kürzeren Perioden, für beispielsweise alle 5 Minuten). Parasympathische Aktivitäten herrschen vor. Herzschlag und Blutdruck sind verringert, die gastrointestinale Aktivität erhöht. Mit zunehmender Schlaftiefe wird es immer schwieriger, den Schläfer aufzuwecken.

Unterschiede in der Schlaflänge werden durch die Intensität des Schlafes kompensiert (Tiefschlaf-Stadien 3 und 4 des SWS sind stärker betont, 'Schlaf-Homöostase').

Schlafmuster: Die meisten Erwachsenen vieler westlicher Länder haben ein Schlafmuster angenommen, bei dem sie die gesamte Nacht in einem Stück durchschlafen und keine Ruheperioden während des Tages ('Siesta') halten. Es gibt aber Länder, in denen die Bewohner eine Siesta am frühen Nachmittag halten. Wahrscheinlich entspricht dieses Muster den Bedürfnissen des Körpers stärker. Auf jeden Fall ist es empfehlenswert, ein bestimmtes Muster beizubehalten ([1201]). Affen benutzen 5 bis 6 Ruhe- und Schlaf-

Perioden pro Tag.

Auslöser des Schlafes und Schlafvorbereitungen:

Schaukeln von Babys und singen von Schlafliedern induziert bei Kindern Schlaf. Eine entspannte Atmosphäre, Routinearbeit und monotone statt intensiver Aktivitäten und Aufregung am Abend helfen auch dem Erwachsenen, leichter einzuschlafen. Bestimmte Filme führen leicht zu Schlafstörungen, andere fördern den Schlaf.

Häufiges Gähnen geht oft dem Schlafbeginn voraus. Es ist für die Zirkulation wichtig. Der Körper entspannt sich, die Leistungsfähigkeit nimmt ab. Die Latenzzeit für bedingte Reflexe nimmt zu. Die Augenlider schließen sich, die Beintemperatur steigt an, die Kerntemperatur verringert sich und der Muskeltonus sinkt. Die Aktionspotentiale der Muskeln nehmen ab, Herzschlag und Blutdruck fallen.

1-5 Minuten nach Schlafbeginn treten Zuckungen auf für etwa 5 Minuten. Sie werden durch den Cortex erzeugt. Der alpha-Rhythmus verschwindet und der Muskeltonus nimmt weiter ab.

Die Einschlafzeit hängt vom Alter ab. Studenten brauchen im Schnitt 13 Minuten (8-23 Minuten Spanne), Kindergarten-Kinder brauchen 36 Minuten (24-64), Erwachsene im mittleren Alter 15 Minuten (9-25), Frauen 13 Minuten (10-17). Umweltbedingungen haben ebenfalls einen Einfluss: Bei niedrigem Luftdruck schläft man schneller ein.

Körperlage während des Schlafes:

Die Körperlage ändert sich während des Schlafes alle 3 bis 5 Minuten: Auf diese Weise wird vermieden, dass die Gliedertaub werden. Die Augenlider schließen sich, der Augapfel dreht sich nach oben und außen. Die Muskeln sind erschlaft. Die Schlafposition variiert stark.

Schlaflänge: Beim Erwachsenen beträgt die Länge des Schlafes im Durchschnitt etwa 30% des Tages. Es gibt keine Korrelation zwischen Schlaflänge und Schulerfolg bei Kindern. Kinder mit einem hohen IQ schlafen aber kürzer. Begabte Kinder schlafen dagegen länger. Japanische Kinder schlafen kürzer als europäische. Frauen schlafen im Schnitt etwas länger als Männer (7.5 Stunden, 6 oder 9 Stunden sind Extremwerte, bei 25 Frauen beobachtet). Schlaf verkürzt sich mit dem Alter. Die Jahreszeiten beeinflussen die Schlafdauer. Aufwecken mit Wecker-Uhr verkürzt den Schlaf von 7.8 auf 7.2 Stunden ([13], [666], [990], [1395], [800], [1022]). Die Schlafdauer ist bis zu einem bestimmten Grad voraussagbar ([1617]:

- durch die Temperatur bei Schlafbeginn: Je höher, umso länger.
- durch die Lage des Körpertemperatur-Minimums: Je

früher nach Schlafbeginn, umso kürzer.

- durch den Temperaturanstieg nach dem Minimum: Je langsamer, umso länger der Schlaf.

Träumen: Jeder träumt jede Nacht häufig in regelmäßigen Zyklen. Träume werden aber schnell vergessen: Ein REM-Schlaf-Traum wird nach 8 Minuten nicht mehr erinnert. Das ist der Grund dafür, dass wir uns vor allem an Träume am Morgen erinnern. Die physiologische Intensität der REM-Phasen steigt im Laufe der Nacht. Parallel dazu sind die Träume emotionaler und oft mit visuellen Inhalten ausgefüllt. Augenbewegungen zeigen REM-Schlaf an. Neuronale spike-Mechanismen (PGO-spikes) laufen parallel zu Träumen, und zwar besonders, wenn sie ereignisreich sind. PGO spikes sind wahrscheinlich die gemeinsame Ursache für REM und für Träume. Penis-Erektionen treten zu Beginn des REM-Schlafes auf und sind wahrscheinlich ebenfalls durch PGO's verursacht.

Viele Träume sind unangenehm (64%), nur 18% sind angenehm oder aufregend. Blinde träumen akustisch. Die Zeit während eines Traumes wird nicht verkürzt, wie oft behauptet wird.

Träume sind nicht auf den REM-Schlaf begrenzt. Sie treten auch während des SWS auf. Sie werden aber weniger gut erinnert, sind weniger Emotions-geladen und haben weniger visuellen Inhalt. Stattdessen sind sie konzeptueller und plausibler. In der Regel sind sie angenehmer. Ausnahmen sind Albträume, die gelegentlich während des SWS 3 und 4 auftreten. Sie sind mit Dyspnea, Paralyse und Angst verbunden.

Schlafhypothesen: Zur physiologischen Grundlage des Schlafes wurden eine Reihe von Hypothesen vorgeschlagen. Einige davon wurden auch experimentell getestet.

- So wurden Schlaf-induzierende Substanzen gefunden. [1156] entnahm einem Hund, der mehrere Tage am Schlaf gehindert wurde, Cerebrospinalflüssigkeit. Sie wurde einem anderen Hund injiziert, der daraufhin für 6 Stunden schlief. Später wurden eine ganze Reihe von Substanzen gefunden, die ebenfalls Schlaf induzierten: Muramylpeptid, Lipopolysaccharide, Prostaglandin, Interleucin-1, Interferon alpha-2, delta-Schlaf-induzierendes Peptid, vasoaktives intestinales Peptid und Serotonin. Alle diese Substanzen induzierten nicht nur Schlaf, sondern beeinflussten auch die Körpertemperatur und interagierten mit dem Immunsystem.
- [631] konnte Schlaf bei Katzen hervorrufen, indem er bestimmte Gebiete des parasympathischen und sympathischen Gehirns elektrisch erregte (4-6Hz, 2,5-3,5V). Die Wirkung hing von der Art und Stärke der Reizung ab. Thalamus und Hypothalamus waren beteiligt, aber auch andere Zentren und sogar periphere Nerven. Wichtig war nur die Art der Reizung. Bestimmte Schlaf- (und Wach-) Zentren scheinen beteiligt zu sein: Läsionen im Hypothalamus induzierten Schlaf. Ein anderes Schlafzentrum in der Pons induzierte REM-Schlaf. Außerdem wurde ein mesencephalisches Wach-Zentrum lokalisiert. Die Schlaf- und Wach-Zentren sind offenbar antagonistisch.

Es gibt ein nicht-spezifisches aufsteigendes retikuläres aktivierendes System (ARAS) und ein diffuses thalamisches Projektions-System (DTPS). Wenn das ARAS aktiv ist, wird Wachheit induziert und Schlaf beendet. DTPS induziert den alpha-Rhythmus und hält einen bestimmten Erregungszustand aufrecht. Grundlage des ultradianen Aktivitäts-Ruhe-Zyklus (BRAC) scheint der Wechsel zwischen LVFA Schlafphasen und HVSA zu sein.

Schließlich ist noch der *Carotis sinus* für die Induktion von Schlaf von Bedeutung.

- Hormonelle Schlaf-Hypothese ([1117]). Toxine sollen für die Induktion des Schlafes verantwortlich sein. Allerdings nimmt bei Schlafentzug die Müdigkeit nicht linear zu, sondern in circadianen Wellen. Jedenfalls ändern sich Hormonkonzentrationen mit dem Schlaf-Wach-Zyklus. Siehe ([1615]) für Beispiele.
- Nach [724] sind die Neurotransmitter und Gegenspieler Serotonin und Catecholamine für die Induktion von Schlaf und Wachheit verantwortlich.
- Kleitman schlug eine entwicklungsbedingte Hypothese für den Schlaf vor: Es soll ein primitives sub-corticales Schlaf-Wach-System geben. Es kennt keine Träume und wird bei neugeborenen Kindern und gelegentlich bei Kindern ohne Cortex gefunden (der cerebrale Cortex ist auch bei Hunden nicht nötig, damit bei ihnen Schlaf ablaufen kann, [509]). Dieses System besteht aus einem Grund-Ruhe-Aktivitäts-Zyklus (BRAC) mit

Schlaf alle 2-4 Stunden ohne Verbindung zum Tag-Nacht- Zyklus ([786, 372]).

- Nach [1430] benutzt der Schlaf-Mechanismus eine funktionelle Gruppe von Neuronen im Zentralnervensystem, die rhythmische Unterschiede in spontaner Aktivität zeigt. Das Auge von *Aplysia* kann als Modell dienen. Durch verschiedene Kontrollmechanismen in einem diffusen System (*Formatio reticularis*) sind das thalamocorticale und das limbische System verbunden. Die gleichen Schrittmacher-Neuronen führen entweder zum Wach- oder zum Schlaf-Stadium. Rhythmische Abgabe von Transmitter-artigen Substanzen des Kern-Stoffwechsels beeinflussen die Membran und induzieren Permeabilitäts- und Erregungsänderungen.

20.8 Melatonin

In den 60er Jahren wurde gefunden, dass Melatonin als Signal für den Jahresrhythmus der Fortpflanzung bei photoperiodisch reagierenden Tieren dient: Das Muster der nächtlichen Melatoninproduktion ändert sich mit der Nachtlänge.

Melatonin ist ein sehr altes biologisch aktives Molekül. Es kommt bereits in der einzelligen Alge *Lingulodinium* ([47], [48], [50], [1167], [564]) und bei *Pterygophora* ([464]) vor. Auch bei Insekten, Crustaceen, Mollusken und Würmern wurde es nachgewiesen ([1517]).

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde gefunden, dass dieses Indol sehr wirksam freie Radikale abfängt und antioxidierend wirkt. Freie Radikale sind toxisch und stellen für die Zelle

einen oxidativen Stress dar. Sie sind besonders im Gehirn sehr gefährlich. Melatonin reduziert diesen Stress auf verschiedene Weisen [1218]. Melatonin stimuliert außerdem die Genexpression von Enzymen, die mit Antioxidantien zu tun haben. Durch Licht gebildete Superoxidanionen werden durch Melatonin mit Hämin als Katalysator zu Kynuramin (AFMK) abgebaut. (Abbildung 20.7, [47], [564], [50]).

Melatonin wird auf vier verschiedenen Wegen abgebaut (siehe Abbildung 20.7 und mehrere Artikel in [562]) und ausgedient. Abbau ist für alle Hormone wichtig. Sonst würden die Zielzellen nicht mehr auf die Hormone reagieren.

Melatonin wird aus Tryptophan in vier Schritten synthetisiert (Abbildung 20.8, [214]). Die Struktur von Melatonin ähnelt der des Auxins, der Gibberrelinsäure und des Cytokinins.

Melatonin kommt bei allen Vertebraten vor. Es wird vor allem in den Pinealozysten des Pinealorgans und in Zellen der äußeren Nuklearschicht der Retina in den Augen synthetisiert. Pinealorgan und Melatonin übertragen die photoperiodische Information der Umwelt an Effektor-Organ ([488]). Dieses System reguliert die jahreszeitliche Einpassung der Reproduktion, des Winterschlafes, der Fellfärbung und anderer physiologischer Prozesse ([213], [1531]). Bei Nagern zum Beispiel unterdrückt Melatonin als zentrale Strategie die gesamte reproduktive Aktivität während des Winters und hilft auf diese Weise, Energie zu sparen. Die Besonderheiten des Melatonins und des Pinealorgans bei der Fortpflanzung von Säugern sind in Abschnitt 3.7 besprochen.

Melatonin spielt nicht nur bei der Regulation der Photorezeption und visuellen Funktionen ([149]), bei photoperiodischen Reaktionen und den dabei beteiligten

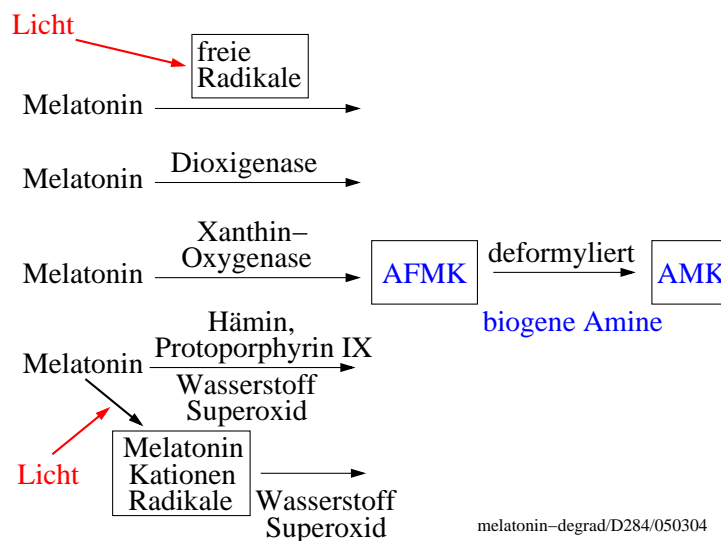


Abbildung 20.7: Schema des Abbaus von Melatonin durch Licht, welches Superoxidradikale bildet. Diese wandeln Melatonin mit Hämin oder Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) in N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramin (AFMK) um, welches durch Arylamin-Formamidase in N1-Acetyl-5-Methoxykynuramin (AMK) überführt wird. Nach [561]

ten neuroendokrinen Ereignissen eine Rolle ([669]), sondern ist auch an Immunreaktionen beteiligt ([305], [306], [945]).

Es wurde untersucht, ob das Immunsystem durch Melatonin gestärkt wird ([1064]). Dazu wurden *Peromyscus maniculatus* mit einem carcinogenen DMBA injiziert. 90% der unter Langtag gehaltenen Tiere bekamen Krebs, keins der Tiere unter Kurztag erkrankte.

Bei Vertebraten wird Melatonin vom Pinealorgan circadian abgegeben. Nachts angebotenes Licht verschiebt diesen Rhythmus ([1366]). Andererseits ist Melatonin aber auch selbst ein wirksames Mittel, um circadiane Rhythmen zu verschieben ([1204]).

Melatonin interferiert ferner mit der Kontrolle der Körpertemperatur ([193]).

Melatonin hat eine homöostatische Wirkung auf die Kerntemperatur des Körpers (via POAH) und beeinflusst die circadiane Kontrolle der Körpertemperatur über das SCN. Melatoninsekretion in der Nacht senkt die Körpertemperatur. Am Tage gegebenes Mela-

tonin (also zu einer Zeit, zu der es normalerweise nicht sekretiert wird), senkt ebenfalls die Körpertemperatur, aber nur um 0.3° bis 0.4°C . Wird die Melatoninsekretion nachts unterdrückt, steigt die Körpertemperatur um etwa den gleichen Betrag. Wie Melatonin die Körpertemperatur senkt, ist noch unbekannt. Es könnte die Wärmeabgabe fördern, aber auch die Wärmeproduktion hemmen. Wahrscheinlicher ist aber, dass es vor allem im Hypothalamus wirkt, wo sich thermoregulatorische Zentren befinden. Die akuten thermoregulatorischen Wirkungen des Melatonins und starken Lichtes sind unabhängig vom circadianen Phasen-verschiebenden Effekt. Letztlich führen die Melatonin-Wirkungen dazu, Energie einzusparen ([193]).

Melatonin wirkt weiterhin schlaffördernd. Es soll als chronobiotisches Mittel wirken, indem es bei Blinden, Schichtarbeitern und bei Jetlag-Problemen Störungen des circadianen Rhythmus korrigiert ([1296], [22]). Ob es risikolos ist, Melatonin von außen zu geben, wird

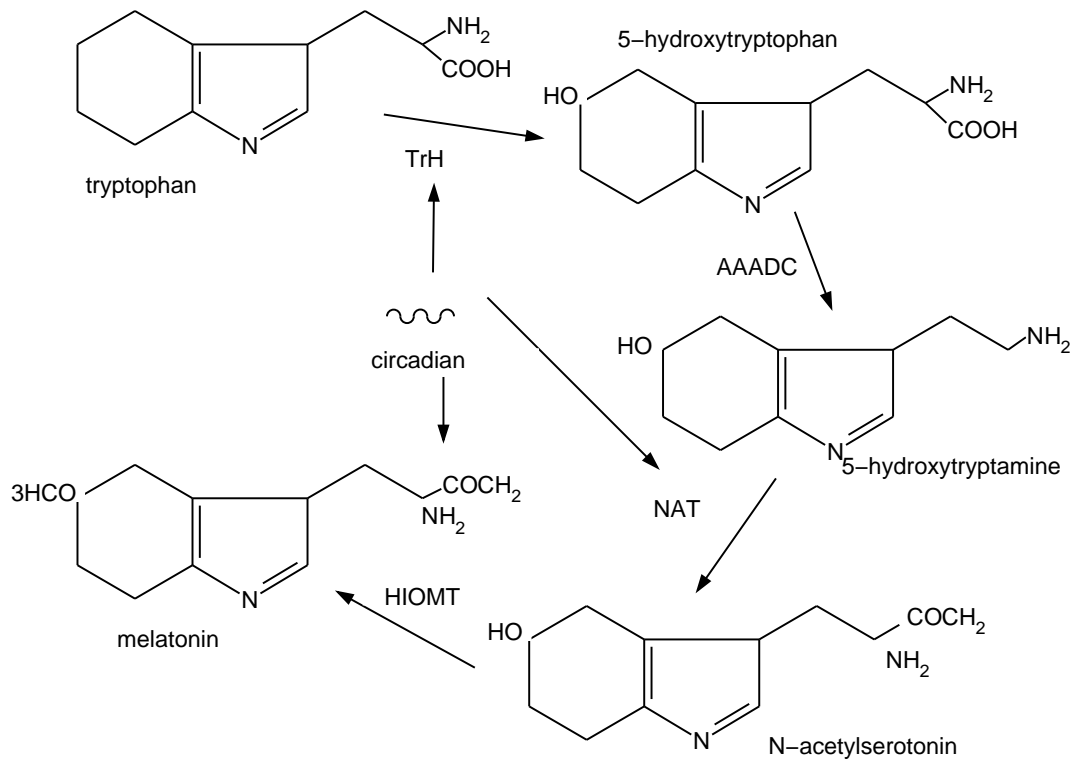


Abbildung 20.8: Melatonin-Biosynthese: Tryptophan wird über Blutbahnen zum Pinealorgan transportiert. In den Pinealocyten wird es durch Tryptophan Hydroxylase (TrH) zu 5-Hydroxy-Tryptophan hydroxyliert und durch aromatische Aminosäuren (AAADC) zu 5-Hydroxytryptamin dekarboxyliert. Mit Arylalkylamin N-acetyltransferase (NAT) wird N-Acetyl-Serotonin gebildet. Dieses wird durch Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) in Melatonin umgewandelt. Die circadiane Uhr kontrolliert drei der vier Enzyme, die auf transcriptionaler und post-transcriptionaler Ebene beteiligt sind. Nach [214]

diskutiert ([129]).

Es könnte einen geringen direkten hypnotischen Effekt haben, aber auch Anomalitäten der circadianen Phasenlage korrigieren. In diesem Fall könnte es mit Melatonin-Rezeptoren im suprachiasmatischen Kern interagieren (SCN). Als Ergebnis könnte der circadiane Schrittmacher neu gestellt werden und/oder vom SCN-abhängige circadiane aktivierende Prozesse unterbunden werden. Für Einzelheiten siehe [326], [1608], [997].

Schließlich spielt Melatonin auch bei der Entwicklung eine Rolle. Für den Fötus ist es ein Fenster zur äußeren Welt, das ihn über die Jahreszeit und Tageszeit informiert ([296]). Über Melatonin kann die Mutter das circadiane System des Fötus beeinflussen. Bei Hamstern können photoperiodische Informationen auf den Fötus übertragen werden und festlegen, ob sie sich weiter entwickeln und fortpflanzen oder ob sie vorher Winterschlaf halten werden. Melatonin ist auch bei der Pubertät beteiligt. Auch beim Menschen werden jahresperiodische Rhythmen durch Melatonin übermittelt ([1537]). Melatonin wird beim Mensch länger ausgeschüttet, wenn er in langen Nächten schläft (natürliche Winterbedingungen), während in kurzen Nächten (natürliche Sommerbedingungen) die Ausschüttung kürzer dauert (siehe oberen Teil der Abbildung 20.9). Da jedoch die meisten Menschen in moderner Umwelt im Sommer und Winter für ihr Schlafmuster durch künstliche Beleuchtung der gleichen Tageslänge unterliegen, zeigen sich diese Unterschiede nicht (siehe unteren Teil der Abbildung 20.9).

20.9 Synchroner Menstruation bei Kolleg-Studentinnen

Die Menstruation ist eine 3-5 Tage dauernde Blutung aus der Gebärmutter. Dabei

wird die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) abgestoßen. Der ovarielle und uterine Zyklus beträgt im Mittel 29.5 Tage. Da der Mondumlauf siderisch 27 Tage und synodisch 29.5 Tage (da auch die Erde sich bewegt) beträgt, liegt es nahe, eine Beziehung zwischen Menstruationszyklus und Mondzyklus zu suchen. Bei äquatorialen Affen Südamerikas wurden tatsächlich solche Beziehungen gefunden. Die Menstruation erfolgt zur Zeit des Neumondes, 14 Tage später erfolgt bei Vollmond die Ovulation und Konzeption. Ob es sich dabei um einen Selektionsvorteil oder soziale Effekte handelt, ist unbekannt. Beim Menschen wurde jedoch keine feste Phasenbeziehung zwischen Mondzyklus und Menstruationszyklus gefunden ([1166])⁸.

Es gibt aber einige Hinweise, dass der Menstruationszyklus zwischen Frauen synchronisiert ablaufen kann.⁹ Gegen

⁸obwohl es einige Hinweise gibt, dass in bestimmten Kulturen und bei Naturvölkern solche Zusammenhänge bestehen. Eine Yurok-Indianerin aus Californien berichtet, dass in früheren Zeiten alle nicht-schwangeren, fruchtbaren Frauen eines Haushalts gemeinsam zu einer vom Mond diktierten Zeit menstruierten ([1328]). Es gibt weitere Hinweise ([317], [316]).

⁹[974] befragte (1) 33 Studentinnen-Paare, die im gleichen Zimmer wohnten, (2) 33 enge Freundinnen-Paare in getrennten Zimmern, (3) 33 enge Freundinnen in gleichen Zimmern und (4) 33 zufällige Paare von Studentinnen. Die Gruppe (2) (33 enge Freundinnen-Paare in getrennten Zimmern) zeigte synchrone Menstruation. Auch [522] fanden synchrone Menstruation bei 18 Paaren mit sehr enger Freundschaft. [1189] und [1286] übertrugen Pheromone der Achsel auf die Oberlippe und erreichten dadurch, dass sich der Menstruations-Abstand auf 9.3 d und nach 4 Mo auf 3.4 d verkürzte. Die Versuche wurden von [1176] wiederholt, wobei sie eine Alkohol-Kontrolle mitführten. Die Geruchsempfindlichkeit schwankt mit dem Menstruationszyklus. [1545] fand bei lesbischen Frauen, die ständig zusammen lebten, eine hohe Synchronisation der Menstruation.

20.9 Synchrone Menstruation bei Kolleg-Studentinnen

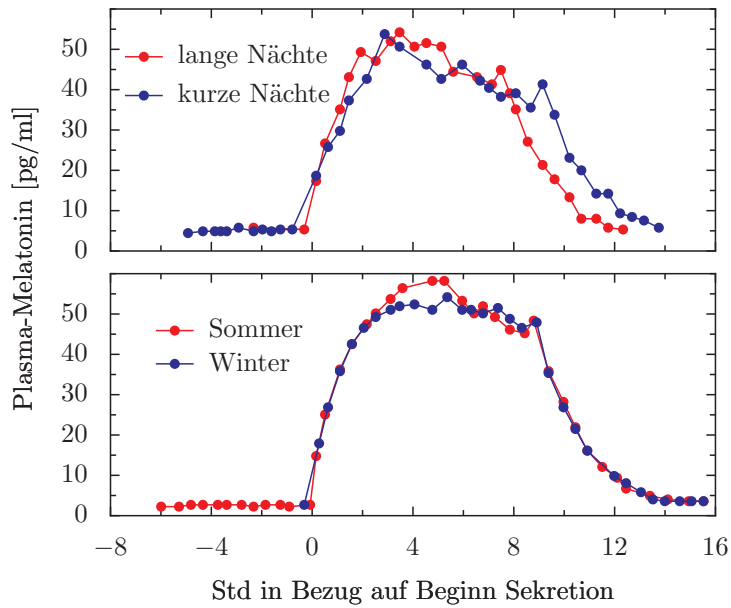


Abbildung 20.9: Obere Kurven: Plasmamelatonin Absonderung in langen (rot) und kurzen Nächten (blau). Unten: Plasmamelatonin Absonderung im Sommer (rot) und im Winter (blau). Nach [1537]

diese Annahme sprechen aber andere Beobachtungen ([1567], [693], [1486]).

Eine Studie am Leibniz-Kolleg in Tübingen [1355] geht auf die Frage ein, ob die Menstruation bei Frauen synchron verlaufen kann. Die Studentinnen leben zu zweit in einem Doppelzimmer und verbringen viel Zeit gemeinsam. 19 Teilnehmerinnen der Befragung hatten einen regelmäßigen Zyklus, bei 12 Teilnehmerinnen schwankten die Zyklen stärker. In drei von 13 Fällen verläuft die Menstruation zwischen den Studentinnen in einem Zimmer synchron. Es gibt auch eine Tendenz zur Synchronisation der Menstruation zwischen mehreren Studentinnen ('Phänomen der (mit Hygiene-Binden) gefüllten Mülleimer'). Es wäre interessant, die Untersuchung mit einer größeren Zahl von Frauen für eine längere Zeit durchzuführen. Man könnte beispielsweise nummerierte Hygiene-Binden austeilen und dann täglich die weggeworfenen notieren und für die Auswertung verwenden.

20.10 Schizophrenie als Nocturnalismus

Es wurde in einer ethologischen Hypothese vorgeschlagen, die Geisteskrankheit Schizophrenie als Nocturnalismus aufzufassen ([419]). Es handelt sich dabei angeblich um einen Zustand, in dem das Gehirn sich im Wachzustand und im Licht so verhält, als ob es schläft. Nach dieser Hypothese müsste eine Besserung eintreten, wenn das Licht unter einem Schwellenwert gehalten wird.

Synchronisation der Menstruation ist auch zwischen Mutter und Tochter im gleichen Haus beobachtet worden ([1546]). Nach ([316]) lässt sich der Menstruationszyklus durch Licht regulieren.

Schizophrenie ist die verbreitetste Geisteskrankheit ([825], [114]). 1% der Bevölkerung zeigt sie phänotypisch. Bisher gibt es keine Möglichkeit, sie zu behandeln. Schizophrene sind asozial, solitär. Sie haben falsche (unlogische) Ideen ('Delusionen'), interpretieren sensorische Wahrnehmung falsch ('Haluzinationen'), obwohl sie klar empfinden (Kurzzeitgedächtnis nicht gestört). Im nicht verbalen Verhalten zeigen sie unangemessene Affekte, das motorische Verhalten ist komisch, manchmal bizarr. Schizophrene denken ungeordnet, sind nichtzielgerichtet, die normalen Assoziationen zwischen Ideen sind gestört ('tangenciales Denken').

Schizophrenie wird durch eine genetische und eine nicht-genetische Komponente bestimmt. Bisher gibt es keine klaren biochemischen und/oder morphologischen Korrelate, mit denen Schizophrene und Normale unterschieden werden können.

Feierman schlägt vor, dass es sich bei der Schizophrenie nicht um einen angeborenen Stoffwechselfehler handelt. Vielmehr ist es eine phylogenetische Anpassung: Das Gehirn verarbeitet normalerweise neue Informationen aus der Umwelt im Wachzustand und speichert sie im Kurzzeitgedächtnis des limbischen Systems. Im Schlaf werden diese gespeicherten Informationen symbolisiert und kategorisiert. Dann werden sie während des P-Zustandes ('Programmiermodus') im Langzeitgedächtnis gespeichert (mit Hilfe cerebrospinaler Proteine?). Schizophrene nehmen die Informationen der Umwelt mit einem Gehirn im P-Zustand wahr, wenn sie im Licht wach sind. Genetisch gesehen sind sie jedoch nocturnal: Im Dunkeln würden sie im aktiven Zustand im Nicht-P-Zustand sein, den Normale im

Tabelle 20.2: Gehirn-Zustand Normaler (genetisch diurnal) und Schizophrener (genetisch nocturnal) im Schlaf- und Wachzustand im Licht und im Dunkeln. Nach [419]

	diurnal		nocturnal	
	Licht	Dunkel	Licht	Dunkel
Schlaf	P	P	P	wP
Wach	NP	NP	P	NP

Wachzustand im Licht (und im Dunkeln) haben (siehe Tabelle 20.2).

Phylogenetisch ist das vielleicht so zu verstehen, dass es für soziale Gruppentiere wie den Menschen günstiger ist, wenn ein Teil der Gruppenmitglieder Nachtaktiv ist (Schutz der Gruppe, Nachtjäger). Dafür gibt es einige Hinweise: Viele Schizophrene sind im Winter geboren (photoperiodischer Einfluss?). Unter Blinden gibt es keine Schizophrenen. Auch unter Narkoleptikern mit polyphasischem Schlaf gibt es keine Schizophrenie. Viele Schizophrene sind im Schlaf aktiver als im Wachen. Die Muskelspannung wird bei ihnen im REM nicht unterdrückt. Im Licht oder im schwachen Dauer-Rotlicht sollten die Symptome der Schizophrenie verschwinden. Vielleicht haben Schizophrene in anatomischer Hinsicht ein besonderes visuelles System?

20.11 Lithium- Versuche in Spitzbergen

Endogene Depressionen sind relativ häufig bei Menschen zu beobachten (und inzwischen gibt es auch Tiermodelle). Diese Geisteskrankheit besteht oft aus einer manischen und einer depressiven Phase (bipolare Depression). Die manische Phase kann fehlen (unipolare Depression). Wäh-

rend einer depressive Episode fühlt sich der Kranke traurig, hoffnungslos, pessimistisch, und schuldbeladen. Energie und Aktivität sind vermindert, Konzentration und Gedächtnis beeinflusst. Der Schlaf ist gestört (flacher, häufigeres Aufwachen, Wirkung des Schlafes verringert, verkürzt durch früheres Aufwachen, REM Latenz verkürzt). Libido ist abgeschwächt. Andere Aktivitäten, die normale Personen gern tun, werden von den Patient nicht als angenehm empfunden. Sie sind oft mit sich selbst beschäftigt und vermeiden soziale Kontakte. Mentale Ängstlichkeit, Hoffnungslosigkeit und Selbstbeziehung führen manchmal zu Selbstmord.

Die Ursachen dieser Krankheit sind noch nicht aufgeklärt. Es gibt einige Hinweise (wie in mehreren Artikeln in [1540] und [549] beschrieben), dass das circadiane System Depressiver verändert ist und vielleicht sogar kausal an dieser Geisteskrankheit beteiligt ist. Nach einer Hypothese soll bei Depressiven die Phase eines bestimmten circadianen Rhythmus verfrüht sein. Das könnte die verkürzte REM-Schlaf-Latenz erklären, den verfrühten Rhythmus der Körpertemperatur, der Sekretion von Elektrolyten, von Neurotransmittern und Hormonen. Einige Hypothesen versuchten, die Krankheit mit spezifischen Anomalitäten im circadianen System zu verbinden. So wurde vermutet, dass eine circadiane Komponente frei läuft, dass es zwischen zwei oder mehr circadianen Oszillatoren zur internen Desynchronisation kommt, dass sich die Kopplung von Oszillatoren ändert. Es wurde auch eine Hypothese vorgeschlagen, bei der photoperiodische Reaktionen beteiligt sind.

Zu den verschiedenen Therapien gegen endogene Depressionen gehört auch eine Behandlung mit Li^+ -Salzen, die vor allem

die manische Phase verbessert. Im Hinblick auf die erwähnten Störungen des circadianen Systems bei Depressiven war es interessant, dass Li^+ -Salze bei einer Reihe von Pflanzen und Tieren die Periodenlänge erhöht ([378]). Wenn im depressiven Zustand ein Oszillator des circadianen Systems zu schnell ist, um durch die 24 Stunden-Zeitgeber der Umwelt synchronisiert zu werden, könnte er frei laufen oder eine verfrühte Phasenlage zu den anderen Oszillatoren haben. Die therapeutische Wirkung des Li^+ -Salzes könnte darauf beruhen, dass er diesen zu schnellen Oszillator verlangsamt und damit das gestörte circadiane System wieder normalisiert.

Um zu prüfen, ob Li^+ -Salze auch beim Menschen den circadianen Rhythmus verlangsamen, wie es bei anderen Organismen beobachtet wurde, haben wir 1979 ein Experiment in Spitzbergen durchgeführt ([713]). Diese Insel wurde gewählt, weil sie weit im Norden liegt (79°N) und deshalb im Sommer die Sonne nicht untergeht. Man kann also unter konstanten Bedingungen circadiane Rhythmen des Menschen untersuchen, wenn dafür gesorgt wird, dass die Teilnehmer keine Zeitgeber des 24-Stunden-Tages haben (Uhren, Radio, Fernsehen). Vier Studenten aus Trondheim in Norwegen und 6 aus Tübingen nahmen an diesem Experiment 1982 teil. Sie lebten zu zweit für vier Wochen in Hütten in der Nähe von Ny Alesund. Ihre Körpertemperatur und Handbewegung (als Maß der lokomotorischen Aktivität) wurde automatisch gemessen und die Schlafenszeit registriert. Entweder in der ersten oder in der zweiten Zeit des Versuchs wurde Lithiumkarbonat in Tabletten gegeben, in der Kontrollzeit Placebo-Tabletten.

Während der Zeit, zu der Lithiumkarbonat-Tabletten genommen wurden, war die Periode verlängert

(Abbildung 20.10). Wir schlossen aus diesen Ergebnissen, dass Li^+ die Periode des circadianen Rhythmus des Menschen verlängert, wie es für andere Organismen (und in der Zwischenzeit auch für Affen,[1550]) gefunden worden war. Depressive haben möglicherweise (unter normalen Bedingungen) einen circadianen Rhythmus (einen von mehreren des circadianen Systems?), der zu schnell ist und deshalb sich nicht an den 24 Stunden-Rhythmus der Umwelt anpassen kann. Durch Li^+ wird dieser Rhythmus verlängert und kann sich jetzt an den 24 Stunden-Tag anpassen. Alternativ könnte Li^+ die Kopplungsstärke zwischen circadianen Oszillatoren ändern und der schnelle Oszillator kann wieder an den langsameren koppeln und damit am Freilauf gehindert werden ([389]).

20.12 Beispiele für Biolumineszenz

Lingulodinium polyedrum zeigt einen circadianen Rhythmus der Biolumineszenz (siehe Kapitel 4). Biolumineszenz wird auch bei vielen anderen Organismen gefunden. In allen Fällen wird ein Luciferin Lf durch das Enzym Luciferase Lfase und Sauerstoff in oxidiertes Luciferin Ox-Lf umgewandelt. Bei diesem Vorgang entsteht Licht. Das Luciferin ist oft hitzestabil, die Luciferase nicht. Abbildung 20.11 zeigt zwei Beispiele. Hier sind einige weitere Beispiele für Biolumineszenz:

Bakterien *Achromobacter fischeri* (=Photobacterium phosphoreum) benutzt ein geradkettiges Aldehyd R^*CHO , das durch eine Luciferase in R^*COOH und Licht umgewandelt wird. Dabei handelt es sich nicht um ein klassisches Luciferin, sondern um

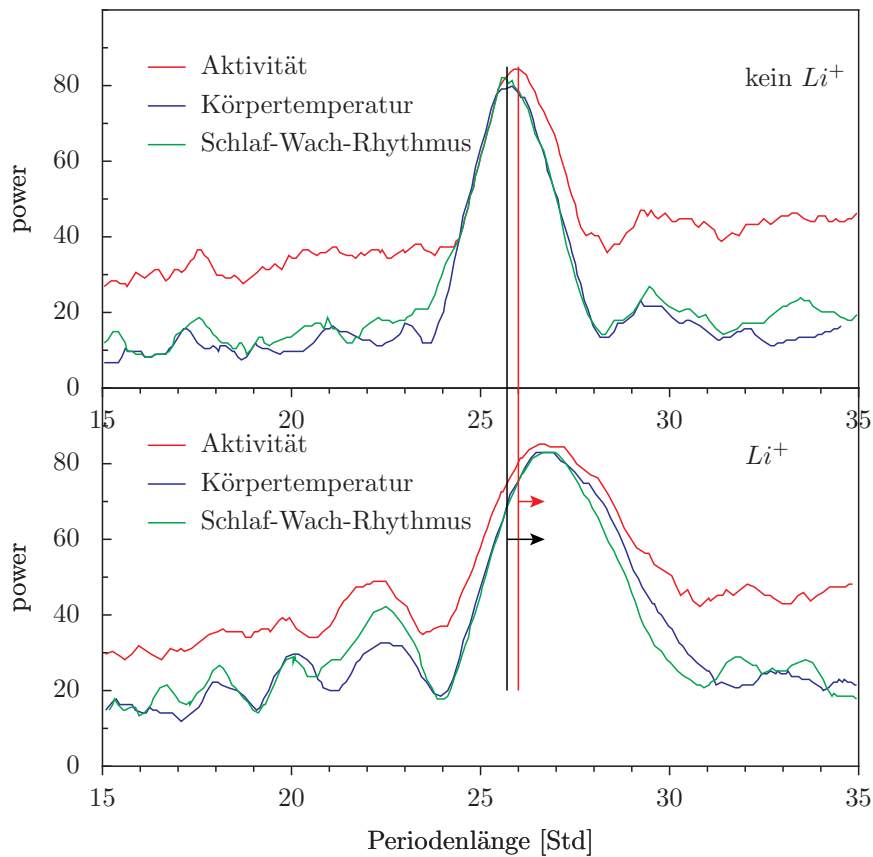


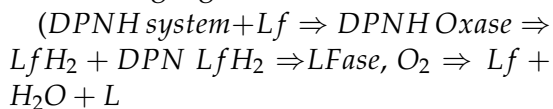
Abbildung 20.10: Lithium-Salze verlängern den circadianen Rhythmus beim Menschen: Periodogramme von drei verschiedenen circadianen Rhythmen bei einem Versuchsteilnehmer für Aktivität (rot), Körpertemperatur (grün) und Schlaf-Wach-Rhythmus (blau) mit Placebo (oben) und mit Li^+ -Tabletten. Alle drei Maxima bei 26 Stunden in der oberen Kurven unterscheiden sich von denen der unteren Kurve mit 27 Stunden signifikant (95% Konfidenz). Nach [714]



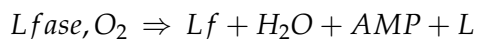
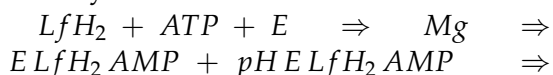
Abbildung 20.11: Links: Biolumineszenz von Bakterien, die in Taschen des Thorax eines Käfers leben (gelb). Rechts: Biolumineszenz bei einer Qualle (blaues Licht am unteren Rand der Qualle). Gezeichnet vom Autor nach [977]

zwei Cofaktoren. Zum Messen des Lichtes werden Photomultiplier mit Peltierelement und Thermoelement benutzt.

Pilze Biolumineszenz gibt es bei einer Reihe von Pilzen. Bei einigen ist das Leuchten circadian: *Panus stipticus*, *Armillaria mellea* (Hallimasch), *Myceana polygramma* (vielstichiger Helmling). Der chemische Vorgang ist:



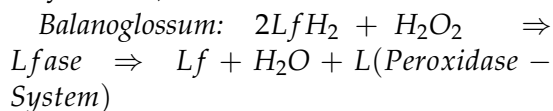
Insekten Auch bei Insekten kommt Biolumineszenz vor, so bei *Photinus pyrralis* (Lampyridae, etwa 2000 Spezies), *Lampyris noctiluca*, *Phaussa splendidula*, *Luciola noctiluca*, *Photuris*, *Platyura*, *Pyrophorus*, bei der Elateride *Phrixothrix* und bei *Orfelia fultoni*. Die Larven von Pilzmücken *Arachnocampa luminosa* von Neuseeland, denen bei uns *Ceroplatus* entspricht, haben eine Lichtausbeute von 88% (562 nm). Sie benutzen das ATP-System



Das Luciferin dieses Tieres wurde als erstes Luciferin aufgeklärt. Es unterscheidet sich völlig von anderen Luciferinen und ist das einzige natürliche Benzothiazol-Derivat. Die Synthese dieser Substanz ist gelungen.

Krebse Der japanischer Muschelkrebs *Cypridina hilgendorffii* (Unterklasse *Ostracoda*) ist ein Sandbewohner, der nachts an die Wasseroberfläche kommt. Er hat zwei Drüsen in der Oberlippe, die Biolumineszenz zeigen. Das getrocknetes Pulver wird in Japan verwendet. Reaktion: $LfH_2 + O_2 \Rightarrow Lfase \Rightarrow Lf + L$

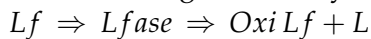
Hemichordata *Ptyclodera* (Enteropneust, Eichelwurm) mit Photozyten (diurnaler Rhythmus?).



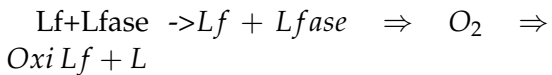
Dinoflagellaten Neben *Lingulodinium* zeigen auch andere Dinoflagellaten

20.13 Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen

Biolumineszenz, wie *Noctiluca*, *Pyrodinium bahamense*, *Gymnodinium breves*. Sie verwenden ein geladenes System:



Coelenteraten Biolumineszenz bei Coelenteraten kommt bei *Renilla* vor.



Bei der Qualle *Aequorea* gibt es kein Luciferin und sie braucht kein O_2 , aber Ca^{2+} ist für die Anregung des Photoproteins nötig. Aequorin wird zum Ca^{2+} Nachweis benutzt.

Bedeutung der Biolumineszenz Innerhalb einer Art kann die Biolumineszenz zum Erkennen und Finden der Geschlechter dienen wie beim Glühwürmchen, oder zur Balz wie beim Polychaet *Odontosyllis*, dem Palolo des Atlantik, oder zur Schwarmbildung oder Territorium-Markierung.

Interspezifisch dient Biolumineszenz zur Beleuchtung des Gesichtsfeldes z.B. in trübem Wasser. Mit Hilfe der Biolumineszenz kann auch Beute angelockt werden wie durch die Leuchtorgane des Fisches *Anomalops*, die in Japan als Köder zum Fischen verwendet werden. Biolumineszenz kann auch als Schutz dienen, indem sie Feinde abschreckt, zur Tarnung, indem sie Feinde vom Vorderende ablenkt, wie bei manchen Würmern.

Chemisch dient die Biolumineszenz zum Teil zum "Verbraten" von H^+ : Sie stellt einen Kurzschluss für Elektronen der Pyridinnukleotide dar. Es ist eine effektive Methode, um NAD^+ unter O_2 -Mangel zu reduzieren. Ursprünglich war wohl die Biolumineszenz eine Begleitscheinung chemischer Reaktionen, um O_2 aus dem System zu entfernen. Später ent-

wickelten sich Organismen, die O_2 direkt in der Stoffwechsellaschine verwenden konnten. Biolumineszenz war dann kein Vorteil mehr, wurde aber unter bestimmten Bedingungen beibehalten, zum Beispiel um Konkurrenz mit anderen Bakterien zu ermöglichen. O_2 Mangel induziert Lumineszenz. Das kann von einigen Fischen benutzt werden, um die Biolumineszenz von Bakterien zu kontrollieren, die sie bewirten.

20.13 Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen

Circadiane Rhythmen müssen durch Zeitgeber der Umwelt auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert werden. Sonst würden sie bald außer Takt geraten und nicht mehr als Uhr dienen können. Zur Synchronisation sind Photorezeptoren nötig, die Licht aufnehmen und Signale an die circadiane Uhr senden. Diese Photorezeptoren sind je nach Organismus ziemlich verschieden. Sie können einfache Pigmente in einer Zelle sein oder hochentwickelte Augen, um nur zwei Extreme zu erwähnen.

Wir wollen uns drei Beispiele näher ansehen:

1. Das Phytochromsystem
2. Das circadian kontrollierte Sehen des Pfeilschwanzkrebses *Limulus polyphemus*
3. Die Augen von Säugern

Weitere Beispiele finden sich im Unterabschnitt 15 und auf Seite 346 und 330.

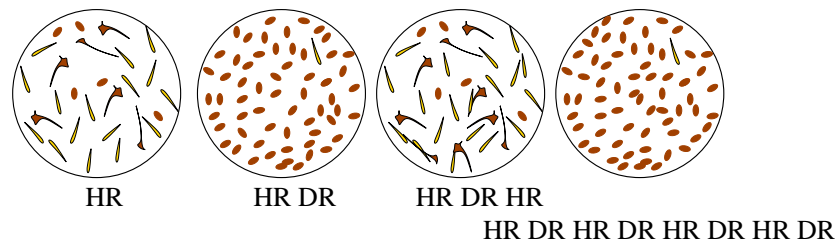


Abbildung 20.12: Die Samenkeimung von Salat wird durch hellrotes Licht induziert und durch dunkelrotes Licht gehemmt. Wenn rotes Licht (1 Minute) und dunkelrotes Licht (4 Minuten) auf einander folgen, entscheidet das zuletzt gegebene Licht darüber, ob die Samen keimen oder nicht. Von links nach rechts: R; R,FR; R,FR,R; R,FR,R,FR,R,FR,R,FR. Bei mehrfacher Belichtung mit Hellrot und Dunkelrot entscheidet das zuletzt gegebene Licht darüber, ob die Samen keimen (aus [1302], nach Borthwick)

20.13.1 Das Phytochromsystem

Licht spielt bei der Entwicklung der Pflanzen eine herausragende Rolle. Von der Samenkeimung über das Wachstum der Keimlinge bis zur Blütenbildung bestimmt es wichtige Vorgänge und Entwicklungsschritte. Wird zum Beispiel Samen eines Lichtkeimers belichtet, keimen fast alle Samen. Im Dunkeln dagegen gibt es keine Keimung (Abbildung 20.12). Hellrotes Licht fördert diesen Vorgang, während Dunkelheit oder dunkelrotes Licht die Keimung hemmt. Werden die Samen erst mit hellrotem Licht und kurz danach mit dunkelrotem Licht bestrahlt, keimen sie nicht. Entscheidend ist die Farbe des zuletzt gegebenen Lichtes.

Zahlreiche Vorgänge werden durch ein Wechselspiel zwischen hellrotem und dunkelrotem Licht gesteuert. Ihnen liegt das Phytochromsystem zugrunde (Tabelle 20.3). Auch bei rhythmisch gesteuerten Prozessen und bei photoperiodischer Zeitmessung ist das Phytochrom oft beteiligt. Deshalb werden wir uns etwas näher damit beschäftigen.

Das Phytochrom ist ein blaues Pigment. Hellrotes Licht (stärkste Wirkung:

666nm) wandelt es bis zu 85 % in eine olivgrüne Form um (mit maximaler Absorption bei 730 nm). Diese ist die physiologisch aktive Form. Durch dunkelrotes Licht wird es wieder in die hellrot absorbierende Form umgewandelt (Abbildung 20.13). Die Revertierbarkeit ist charakteristisch für Phytochrom. Sowohl Absorptions- als auch Aktionsspektren sind in Abbildung 20.14 dargestellt. Maximale Absorption und Wirkung haben also der hellrote (P_r) und der dunkelrote (P_{fr}) Spektralbereich. Im blauen Bereich ist die Absorption geringer. Grünes Licht wirkt nicht und kann deshalb als Sicherheitslicht verwendet werden. Bei Belichtung stellt sich ein Gleichgewicht ein. Es wird durch $\Phi = \frac{P_{fr}}{P_{total}}$ beschrieben. Bei hellroter Bestrahlung ist $\Phi = 0.85$. Es wird also nicht alles P_r in P_{fr} umgewandelt, weil sich die Absorptionskurven der beiden Pigmentformen teilweise überschneiden. Dadurch wird auch durch hellrotes Licht ein Teil des P_{fr} wieder in P_r zurückverwandelt.

Das Pigment wurde extrahiert und gereinigt. Es wurde auch *in vitro* untersucht. Die Revertierbarkeit findet sich auch *in vitro*, und wie *in vivo* genügen geringe Lichtintensitäten für die Umkehrung.

20.13 Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen

Tabelle 20.3: Kontrolle verschiedener Prozesse von Pflanzen durch das Phytochromsystem.
Nach [208] und [725]

Vorgang	Signal	Information	Wirkung
Samenkeimung	Sonnenlicht	Oberfläche des Bodens	VLFR
De-Etiolierung	erster Übergang c	Herauswachsen aus der Erde	VLFR,HIR
Nachbarn entdecken	Dunkel/Licht	PhyB nimmt $\downarrow \frac{R}{FR}$ wahr	?
Schatten vermeiden	viel/wenig Licht (Schatten)	Nachbarn, beschattende Objekte	HIR
Uhr neu setzen	Licht-an, Licht-aus	Dauer des natürlichen Tages	VLFR,HIR
flowering	Tageslänge	Jahreszeit	HIR

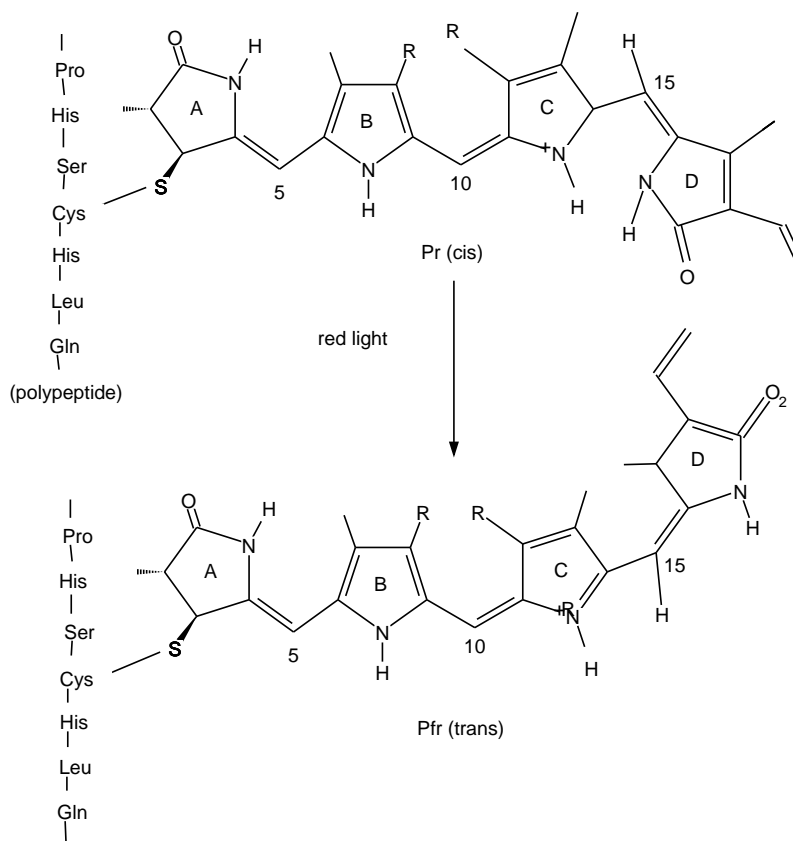


Abbildung 20.13: Chemische Struktur des Phytochrom-Chromophors, einem Tetrapyrrol, in seiner rot- (P_r , cis) und dunkelrot-empfindlichen Form (P_{fr} , trans)

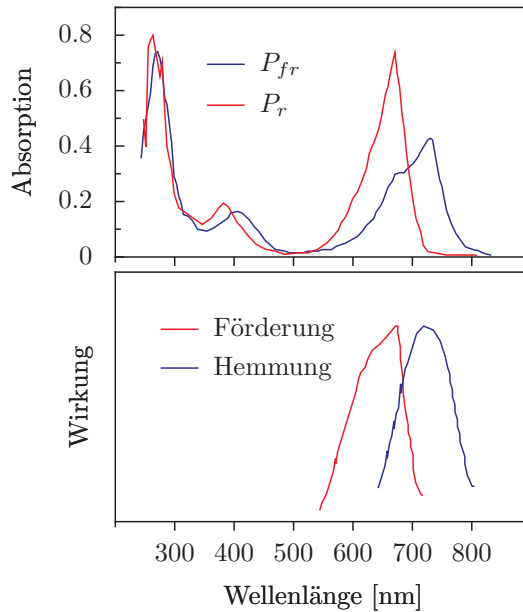
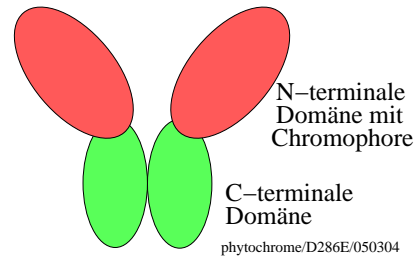


Abbildung 20.14: Oben: Absorptionsspektren für das rot- (P_r) und dunkelrot-empfindliche Pigmentsystem (P_{fr}) von Avena ([1512]). Unten: Aktionsspektrum der Phytochrom-kontrollierten Förderung der Samenkeimung von Salat (rot, P_r) oder seiner Hemmung (blau, P_{fr}). Nach [134]

Abbildung 20.15: Struktur des Holophytochroms. Das Molekül ist ein Dimer, welches aus zwei 120 kDa Polypeptiden (rot und grün) besteht, jedes mit 1200 Aminosäuren. Jedes Polypeptid besteht aus zwei Untereinheiten von 74 (rot) und 55 kDa (grün), die am C-Ende dimerisieren. Das Phytochrom-Chromophor ist ein Tetrapyrrol und an einer Domäne des N-Endes angeheftet. Nach [1511]

Der Farbstoff ist ein Tetrapyrrol (Abbildung 20.13). Es ähnelt dem Phycobilin der Rotalgen und Cyanobakterien. Über ein Schwefel-Atom ist es an den Cystein-Rest eines Polypeptids gebunden. Es handelt sich um ein Homodimer aus zwei 120 kDa Polypeptiden mit jeweils 1100 Aminosäuren. Jedes Polypeptid besteht aus zwei Untereinheiten von 74 und 55 kDa, die am C-terminalen Ende dimerisieren (Abbildung 20.15). Durch Absorption hellrotem Lichtes isomerisiert die Chromophore aus der cis- in die trans-Form über. Dadurch ändert sich die Struktur der Polypeptide in einer Art, die noch unbekannt ist (polypeptide multiple Konfigurationsunterschiede, [1511]). Aus dem physiologisch inaktiven P_r hat sich so das physiologisch aktive P_{fr} gebildet. Wie die verschiedenen physiologischen Wirkungen zustande kommen, ist noch ungeklärt.

Es gibt eine ganze Familie von Phytochromen, die durch verschiedene Gene kodiert werden. Bei *Arabidopsis thaliana*

liana sind bisher fünf solcher Phytochrome und Gene bekannt (Phytochrom A bis E). Sie und/oder ihr unterschiedliches Zusammenwirken sind für die verschiedenen physiologischen Wirkungen verantwortlich. Im Dunkeln wächst die junge Pflanze stark in die Höhe. Sobald sie von Licht getroffen wird, wird dieses Etiollement ('Vergeilen') eingestellt. Hellrotes Licht wirkt dabei am stärksten, dunkelrotes Licht macht die Wirkung des Hellrot wieder rückgängig. Phytochrom A ist für diese De-Etiolierung des Keimlings zuständig. Aber auch Phytochrom B spielt dabei eine Rolle (siehe Abbildung 20.16). Das Phytochrom A und seine mRNA werden durch Licht schnell inaktiviert und abgebaut (zum Abbau siehe [237]). Die anderen Phytochrome (B bis E bei *Arabidopsis thaliana*) sind dagegen stabil.

Wie die verschiedenen Phytochrome miteinander interagieren und welche weiteren Pigmente an den Phytochrom-Reaktionen möglicherweise beteiligt sind, wird intensiv untersucht.

Phytochrom kann spektralphotometrisch oder immunologisch nachgewiesen werden. Der immunologische Nachweis ist tausendfach empfindlicher als der spektralphotometrische. Er lässt sich auch in grünem Gewebe anwenden, während in ihm durch das Chlorophyll der spektralphotometrische Nachweis des Phytochroms nicht gelingt. Auf diese Weise wurde Phytochrom auf der Ebene der Zellen nachgewiesen. Es kommt im Kern und Cytosol vor, nicht aber in der Vakuole, den Organellen und Membranen ([1528]).

Phytochrom wurde bei Angiospermen, Gymnospermen, Lebermoosen, Moosen, Farnen, einigen Grün-, Rot- und Braunalgen nachgewiesen.

Die Synthese des Phytochromobi-

lins erfolgt aus Glutamat über δ -Aminolävulonsäure, Protoporphyrin, Häm und Biliverdin im Plastid. Phytochromobilin wird aus dem Plastid ins Cytoplasma gebracht (Abbildung 20.17). Dort bildet es mit Apophytochrom das Holophytochrom ([1466]). Zum Abbau des Phytochroms wird Ubiquitin benutzt. Interessanterweise verläuft auch die Chlorophyllsynthese und die Häm-Synthese der Tiere zum Teil auf gleichen Wegen. Beim Säuger wird das Häm über Biliverdin und Bilirubin zu Bilirubin-Zucker-Estern abgebaut ([1112]).

Molekularbiologische und molekulargenetische Untersuchungen in den neunziger Jahren haben etwas Licht in die Kodierung des Phytochromsystems und seine Funktionen gebracht ([1190]) (siehe Abbildung 20.18). Die Funktionen des Phytochroms lassen sich in die Lichtperzeption (also die Interpretation der Lichtsignale der Umwelt) und die regulatorischen Funktionen (Expression von Genen für die Phytochrom-gesteuerten Reaktionen) durch das aktivierte Phytochrommolekül auftrennen ([1478]). Ferner sind auch Angriffspunkte für den Abbau des Phytochrommoleküls (Proteolyseweg über Ubiquitin und Proteasomen, [237]) vorhanden. Mehr darüber in der Abbildung 20.18. Die Licht-empfindlichen Funktionen des Phytochroms werden durch den N-terminalen Teil bestimmt, die Signalübertragung auf nachgeschaltete Komponenten durch den C-terminalen Teil des Gens. Im N-terminalen Teil ist die Stelle des Proteins kodiert, an der das Tetrapyrrol-Chromophor kovalent gebunden wird. Die Dimerisierung des Proteins wird in einer Region im Zentrum des Gens und im C-terminalen Teil determiniert.

Welche Vorgänge nach der Aktivierung des Phytochroms durch Licht sich abspie-

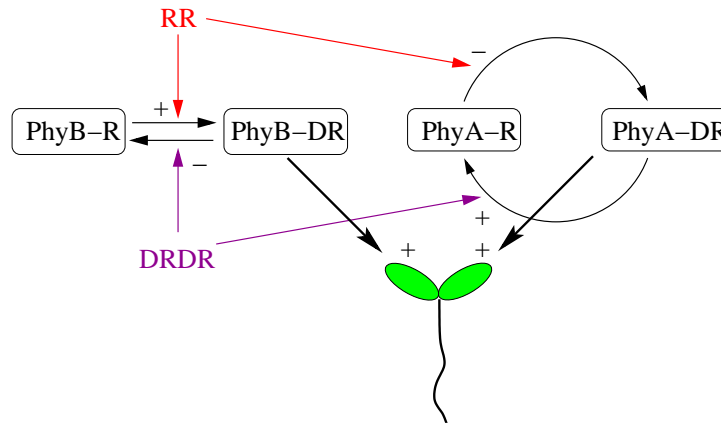


Abbildung 20.16: Interaktion von Phytochrom B und Phytochrom A bei der De-Etiolierung von Keimlingen: Die Hellrot-absorbierende Form des Phytochrom B wird durch Dauer-Rotlicht RR in die Dunkelrot-absorbierende Form überführt. Sie unterbindet die Etiolierung (fördert die De-Etiolierung). Andererseits wird das Phytochrom A durch Dauer-Rotlicht abgebaut. Dauer-Dunkelrot FrFr überführt die Dunkelrot-absorbierende Form des Phytochrom B in die Hellrot-absorbierende Form. Dadurch wird die De-Etiolierung unterbunden (die Pflanzen etiolieren: +). Nach [1191]

len, um über intermediäre Prozesse das Kerngenom zu beeinflussen, ist noch weitgehend ungeklärt. Trimere G-Proteine, cGMP und Ca^{2+} scheinen dabei wichtig zu sein. Die Signalwege für die entsprechenden Genexpressionen scheinen vorprogrammiert zu sein und zu den jeweiligen Entwicklungsprogrammen zu führen. Bei den Mutanten *cop*, *det* und *fus* entwickeln sich die Keimlinge im Dunkeln wie wenn sie sich im Licht befänden (sie etiolieren also nicht). Offenbar sind die Produkte dieser Gene am Licht-abhängigen Hauptschalter (Abbildung 20.19) beteiligt. Dieser Schalter liegt zwischen den Eingangssignalen des Photorezeptors und den nachgeschalteten Kaskaden von Genexpressionen und steuert die Photomorphogenese. Bei den Mutanten *hy5*, *fhy1* und *fhy3* dagegen etiolieren die Keimlinge im Dunkeln wie der Wildtyp, aber sie reagieren nicht auf Licht durch De-Etiolierung ([139]). Hier ist durch die Mu-

tationen offenbar die Maschinerie betroffen, die für die Lichtaufnahme zuständig ist.

Ein Zwei-Punkte-Kontakt-Modell von [1190] erklärt, wie multiple sensorische Zustände (Wellenlänge, Intensität, Dauer, Periodizität) zu so unterschiedlichen regulatorischen Ergebnissen kommen können wie Samenkeimung, De-Etiolierung, Schatten vermeiden, Blühen, wie in Abbildung (20.20) dargestellt. Die pleiotrope Kontrolle des Wachstums und der Entwicklung wird durch Regeln der Genexpression erreicht.

Über die Bedeutung des Phytochroms bei photoperiodischen Reaktionen von Pflanzen wurde bereits im Abschnitt 13.2.5 gesprochen. Bei der photoperiodischen Blühinduktion hemmt das Licht-stabile Phytochrom B die Blühinduktion und andere photoperiodische Vorgänge wie die Knollenbildung. Es ist aber nicht an der Tageslängen-Messung beteiligt. Das Licht-

20.13 Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen

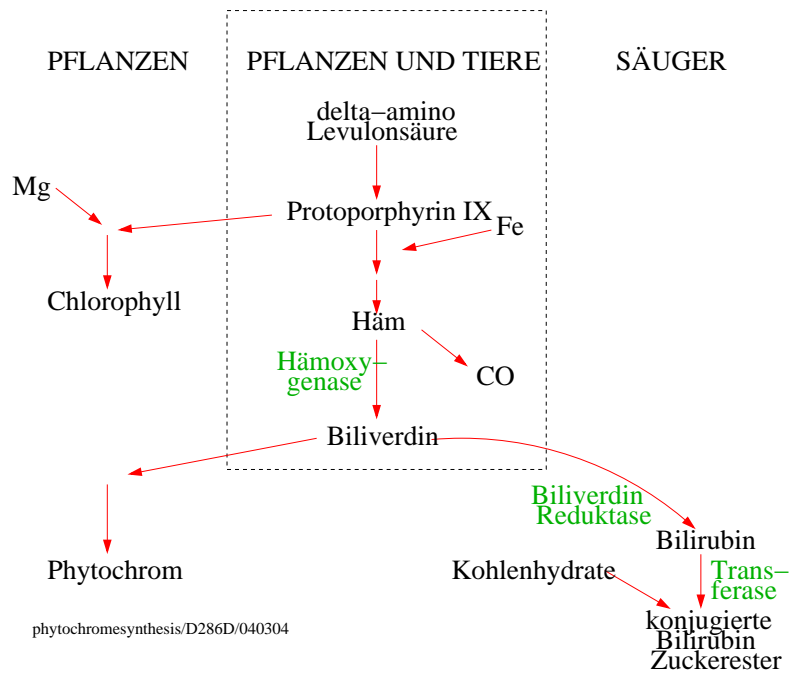


Abbildung 20.17: Synthese des Phytochroms aus δ -Aminolävulonsäure, Protoporphyrin, Häm und Biliverdin. Die Chlorophyllsynthese in Pflanzen und die Häm-Synthese bei Tieren verwendet bis zum Protoporphyrin die gleichen Wege. Beim Säuger wird das Häm über Biliverdin und Bilirubin zu Bilirubin-Zucker-Estern abgebaut. In grün einige der beteiligten Enzyme. Nach [1112]

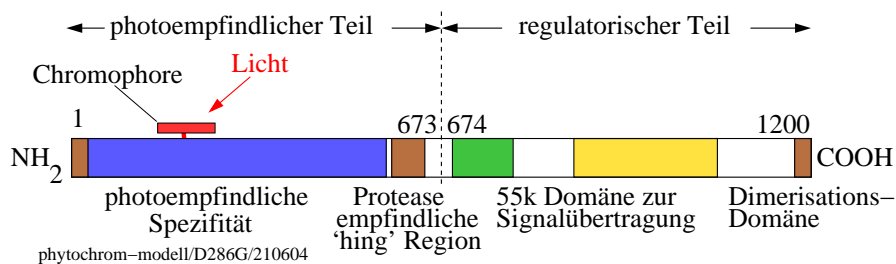


Abbildung 20.18: Struktur des Phytochrom-Moleküls (PhyA oder PhyB) und Bedeutung der verschiedenen Abschnitte. Die Befunde beruhen auf Untersuchungen und Mutationen und Deletionen transgener Pflanzen. Zum Beispiel gibt es Mutanten, die in ihrer Photorezeptor-Funktion normal sind, aber in den regulatorischen Funktionen defekt sind. Die meisten dieser Mutationen finden sich in einer (in der Abbildung blau markierten) Region von 160 Aminosäuren. Das lineare Tetrapyrrol-Chromophor (roter Balken) gehört zum photo-sensorischen Teil (600 Aminosäuren), welches die Spezifität des Phytochroms bestimmt. Die grün markierte Region (18 Aminosäuren) ist besonders kritisch für die Interaktion zwischen Photorezeptor und Signaltransduktion. Sie ist von der photo-sensorischen Domäne durch eine Protease-empfindliche hinge Region getrennt (braun). Der C-terminale Teil enthält auch die Dimerisierungs-Domäne (gelb). Am N- und C-Terminus sind Regionen, die die biologische Aktivität beeinflussen (braun). Nach [1190] und [65]

labile Phytochrom A dagegen scheint ein essentieller Teil des Mechanismus zu sein ([689]). Bei der Langtagpflanze *Arabidopsis thaliana* ist weder Phytochrom A noch Phytochrom B für die Induktion der Blüten durch Dunkelrot am Ende des Tages zuständig, sondern möglicherweise ein weiteres Phytochrom ([517]). Phytochrom C spielt bei der photoperiodischen Reaktion von Kurztagpflanzen eine Rolle, während Phytochrom A hier keine Bedeutung hat.

20.13.2 Circadian kontrolliertes Sehen beim Pfeilschwanzkreb

Der Pfeilschwanzkreb *Limulus polyphemus* (*Xiphosura*) gehört zu den *Chelicerata*, einem Unterstamm der Arthropoden. Sie kommen an der Atlantikküste von Nordamerika von Yukatan bis Neu-Schottland

vor. Circadiane Rhythmen im visuellen System sind für sie charakteristisch und entsprechen denen der Skorpione ([432]) und orb-Spinnen ([1589], [1590]). Bei anderen Invertebraten (Krebse, [21], [1122]) sind offenbar hormonelle Vorgänge beteiligt. *Limulus* besitzt Lateralaugen, mediane Ozellen und ventrale Photorezeptoren. Die zentralen Projektionen der verschiedenen Photorezeptoren wurden mit Hilfe monoklonaler Antikörper sichtbar gemacht ([196]).

Im Gegensatz zu den Meeresschnecken *Aplysia* und *Bulla*, enthalten die Retinas der Photorezeptoren von *Chelicerata* (Skorpione, Pfeilschwanzkrebse, Spinnen) und *Crustacea* keine circadianen Schrittmacher in den Augen. Stattdessen senden efferente Nerven vom optischen Lappen des Gehirns circadiane Signale zu den visuellen Strukturen dieser Organismen und modulieren sie. Dadurch zeigen die late-

20.13 Photorezeptoren zur Synchronisation circadianer Rhythmen

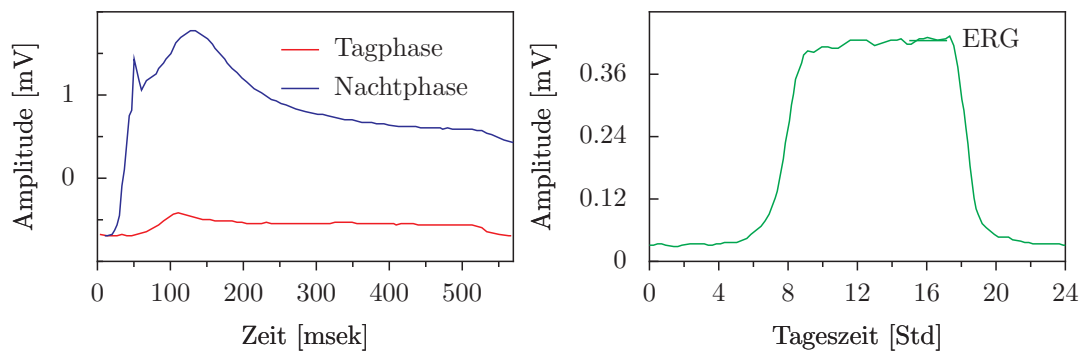


Abbildung 20.21: ERG eines dunkel-adaptierten Medianauges des Skorpions *Androctonus australis* (links) während der Tagphase (blau) und während der Nachtphase (rot). Die Reaktionen werden durch Lichtpulse von 500 msec Dauer über Glasfasern angeboten. Die Reaktion wird mit einem dünnen (20 μ m) Platindraht gemessen, der seitlich in die Linse des Medianauges implantiert wurde. Eine indifferente Platin-Elektrode (100 μ m Durchmesser) befindet sich in der Kutikula rostral zwischen den beiden Medianaugen. Das Signal wird verstärkt und zu einem Oszillographen und Bandgerät geleitet. Maxima der Amplituden zeigen einen gut ausgeprägten circadianen Rhythmus (rechts, grün). Die Maximalamplitude des ERG nach den alle 30 Minuten gegebenen Lichtblitzen ist während der Nachtzeit fünf mal empfindlicher als während der Tagzeit. Nach [431]

ralen und medianen Augen einen deutlich ausgeprägten circadianen Rhythmus. So ist zum Beispiel die maximale Amplitude des ERG nach alle 30 Minuten gegebenen Lichtpulsen des Skorpions *Androctonus australis* während der Nacht fünf mal empfindlicher als während des Tages (siehe Abbildung 20.21). Es ist die Regel, dass Sinnesorgane nicht nur Signale aus der Umwelt erhalten, sie kodieren und zum Gehirn weiterleiten, sondern dass sie auch Signale vom Gehirn erhalten. Diese zentralen Rückkopplungssignale bereiten die Organe auf spezifische Reize vor, passen die sensorischen Funktionen an Änderungen in der Umwelt und/oder kontrollieren den Stoffwechsel in den Rezeptoren. Efferente neuronale Wege oder Neurohormone können diese Rückkopplungen beeinflussen. Das visuelle System von *Limulus* illustriert das gut.

Die circadianen Modulationen des visuellen Systems werden durch circadiane Oszillatoren im Protocerebrum des Gehirns erzeugt. Die genaue Lage dieser circadianen Uhren ist noch nicht bekannt. Anatomische und physiologische Ergebnisse lassen vermuten, dass die Medulla ein Kandidat ist ([226], [367]). Die Oszillatoren sind paarig und durch laterale neuronale Konnektive eng miteinander gekoppelt, sodass die efferente Aktivität beider Schrittmacher synchronisiert ist ([55]). Die Synchronisation geht verloren, wenn die Verbindung im Protocerebrum durchtrennt wird, aber die Aktivität bleibt erhalten. Die Zellkörper der efferenten Fasern liegen im Protocerebrum und scheinen neurosekretorisch zu sein. Die Zellkörper sind entweder miteinander gekoppelt oder erhalten synchrone Eingänge von der Uhr. Die Somata der efferenten

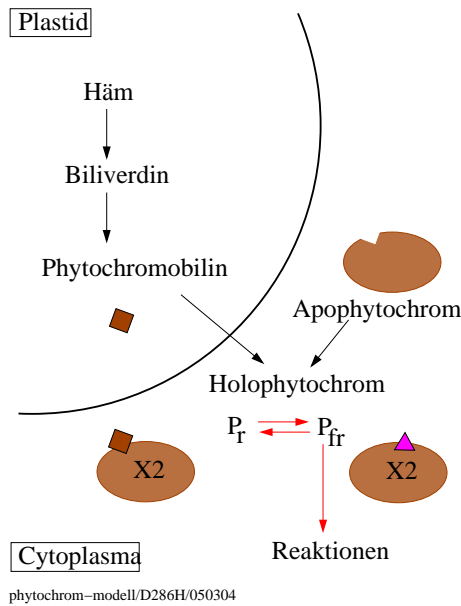


Abbildung 20.19: Phytochrom A als Licht-regulierter Schalter bei morphogenetischen Vorgängen (Etiolierung/Deetiolierung): P_r stellt die Schalter-aus- Konformation dar, P_{fr} die Schalter-an-Konformation. Nach [208], [207]

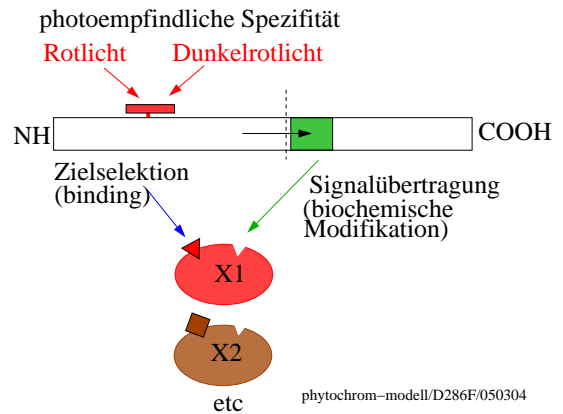


Abbildung 20.20: Ein Zwei-Punkte-Kontakt-Modell der Phytochrom-Wirkung: Die NH₂-Enden des Phytochroms (B oder A) enthalten spezifische Erkennungs-Determinanten (roter Balken), die je nach Photo-sensorischer Spezifität (Wellenlänge, Intensität, Dauer, Periodizität) an separate Reaktionspartner X₁ (rot) oder X₂ (braun) und so weiter binden (blauer Pfeil) und somit eine unterschiedliche Zielwahl zeigen. Das durch das Licht induzierte Signal interagiert (schwarzer Pfeil) mit einer Kernregion (grün) des COOH-Teils. Es kommt zu biochemischen Modifikationen durch Bindung (grüner Pfeil) mit einer generellen Determinante (dreieckige Einkerbung), die bei allen Reaktionspartner X₁, X₂ etc. vorhanden ist. Auf diese Weise kommt es zu so unterschiedlichen regulatorischen Ergebnissen wie Samenkeimung, De-Etiolierung, Schatten vermeiden, Blühen. Nach [1190]

Fasern enthalten wahrscheinlich nicht die Oszillatoren. Vielmehr scheinen diese (bisher unbekannt) Oszillatoren einen neuronalen Schaltkreis mit den Somata der efferenten Fasern zu bilden. Die Uhr beeinflusst die Empfindlichkeit der Lateralaugen nur während eines bestimmten Zeitfensters in der Nacht.

Die efferenten Signale zu den Lateralaugen und zu den ventralen Photorezeptoren bestehen aus dem gleichzeitigen Feuern von zehn bis zwanzig kleinen Fasern im optischen nerven ([417]). Im Lateralauge arborisieren die efferenten Fasern sehr stark und enden an retikulären, exzentrischen und pigmentierten Zellkörpern ([418]). Die efferenten Fasern enden im ventralen Photorezeptor-Organ an den Photorezeptorzellen ([194]). Für die Medianaugen gibt es bisher keine Informationen.

Der circadian Rhythmus der ERG-Amplitude bleibt im Dauerdunkel für mindestens ein Jahr erhalten. Die Periodenlänge ändert sich während dieser Zeit nicht ([53]).¹⁰Jahresperiodische und monatliche Änderungen in der Empfindlichkeit des Ventralauges wurde beobachtet ([1268]).

Lichtpulse verschieben den Rhythmus je nach Phase verschieden stark. Das Phasen-verschiebende Licht wird wahrscheinlich über die Lateralaugen wahrgenommen. Der ERG-Rhythmus kann aber auch verschoben werden, wenn das *Telson* belichtet wird. Die Phasenverschiebungen ergeben eine Phasenresponsekurve, wie man sie normalerweise bei anderen Arten mit Dunkelpulsen erhält, mit Verfrühungen in der frühen subjektiven Nacht und Verzögerungen in der späten subjektiven Nacht ([92], [1221]).

Die circadiane Uhr im Protocerebrum ändert ferner die Struktur und Funkti-

¹⁰Für Einzeltiere ist die Freilauf-Periode unterschiedlich und liegt zwischen 22.2 und 25.5 Stunden. Der Mittelwert ist 23.9 ± 0.7 h.

on der Retinazellen¹¹. Die Gestalt der Photorezeptor- und Pigmentzellen, die Pigmentwanderung¹² und Lichttransduktion¹³ sind betroffen ([56],[224]). Das Gesichtsfeld der Ommatidien vergrößert sich¹⁴([225]). Diese Uhr reguliert auch photo-mechanische Bewegungen innerhalb der Photorezeptoren, die Pigmentverteilung, die tägliche Erneuerung der Photorezeptor-Membranen¹⁵ ([64], [195]). Alle diese Wirkungen erhöhen die Emp-

¹¹Im Lateralauge von *Limulus* gibt es große und kleine Photorezeptorzellen. Nur die großen ändern sich ([622])

¹²Pigmentzellen bewegen sich während der Nacht voneinander weg. Dadurch wird der Durchmesser des Diaphragmas größer. Die Retinulazellen sind näher an der Basis der Linse. Das Rhabdomer ist 36% kürzer und 34% breiter. In Querschnitten sehen die einzelnen Strahlen des Rhabdomers gefaltet aus. Im Längsschnitt sind sie gefaltet.

¹³Die Form der Quantensprünge ändert sich mit der Tageszeit, während die Ruhepotentiale und Widerstände der Photorezeptor-Membran sich nicht ändern. Die Impulsrate der Neurone zweiter Ordnung, die exzentrischen Zellen, ändert sich ebenso wenig im Lauf des Tages.

¹⁴Das Diaphragma, das durch die distalen Pigmentzellen gebildet wird, ist am Tage eng ($17\mu\text{m}$ Durchmesser). Der Abstand der retikulären Zellen zur Linse beträgt $30\mu\text{m}$. Auf diese Weise wird die Lichtmenge begrenzt, die ins Auge gelangt. Im Querschnitt sieht man Anhänge proximaler Pigmentzellen mit großen Körnchen. Sie liegen zwischen benachbarten retikulären Zellen am Ende des rhabdomerischen Sterns. Kleinere Pigmentkörnchen im Cytoplasma der retikulären Zellen finden sich nahe der Kanten der Rhabdomeren ([56]).

¹⁵So genanntes Membran-Abwerfen. Die Rhabdomeren werden mit dem ersten Licht des Tages abgebaut und erneuert. Die zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen werden untersucht. Rhodopsin absorbiert das Licht über die Phospholipase C/Diacylglycerat/Proteinkinase C-Kaskade. Es erfordert auch eine erhöhte cytosolische Ca^{2+} -Abgabe durch Inositol Triphosphat. Das rhythmische Abwerfen ist ein homöostatischer Mechanismus, um die Quantenausbeute konstant zu halten. Dieses Abwerfen fehlt

findlichkeit des visuellen Systems während der Nacht. Die zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen sind noch nicht gut bekannt¹⁶.

Diese morphologischen Änderungen geschehen auch im Dauerdunkel. Wird der optische Nerv durchtrennt, verschwinden die zyklischen Änderungen und die Ommatidien bleiben im Tag-Zustand. Wird dem Stumpf ein elektrischer Pulse gegeben, wird der Nachtzustand induziert. Efferente Fasern sind daher für die strukturellen Änderungen verantwortlich. Der Gesichtswinkel der einzelnen Ommatidien verändert sich von 6° am Tage auf 13° während der Nacht. Das lässt sich auch durch elektrische Reizung induzieren: Die Aktivität der efferenten optischen Nerven kontrolliert also die Gesichtswinkel. Diese und andere Änderungen erlauben es den dunkel adaptierten Ommatidien, 30 bis 100 mal empfindlicher zu werden. Die Quantenausbeute wird in der Nacht erhöht, während sich die räumliche Auflösung verringert.

Einzelne Limulus Photorezeptoren wurden *in vivo* für einige Tage im Dauerdunkel gehalten und Änderungen in physiologischen und Membran-Eigenschaften untersucht. Wahrscheinlich werden Ionenkanäle in den Membranen beeinflusst, wodurch die Lichtempfindlichkeit erhöht wird ([742]). Elektrische Reizung induziert den empfindlicheren Nachtzustand. Unter diesen Bedingungen

bei Tieren in der Tiefsee, wo es keine Lichtänderungen gibt ([223]).

¹⁶Ein Anstieg in der cAMP Konzentration in Photorezeptoren und Phosphorylierung eines für das visuelle System spezifischen Proteins (Myosin III) ist wahrscheinlich in einigen der von der Uhr kontrollierten Änderungen beteiligt ([67]). Cytoskelett-Mechanismen nehmen an der Kontrolle der Apertur und der Rhabdomen-Gestalt, der Pigmentbewegung und des Abwerfens der Rhabdomenmembran teil ([195])

werden schnelle Lichtänderungen weniger gut entdeckt, aber die Empfindlichkeit gegenüber Licht ist höher ([64]). Auf diese Weise spielt die circadiane Uhr eine wichtige Rolle, dem Tier zu helfen, sich an die Lichtbedingungen der Umwelt anzupassen.

Die circadiane Uhr erhöht auch die Lichtempfindlichkeit der medianen Ozellen für Wellenlängen zwischen 400 und 700 nm ([367]). Die Empfindlichkeit gegenüber ultraviolettem Licht ist jedoch nicht geändert, obwohl die Ozellen sehr empfindlich gegenüber UV sind ([56]). Zusätzlich gestattet die circadiane Uhr einem Photoreceptororgan, die Empfindlichkeit eines anderen zu erhöhen. Das geschieht nur in der Nacht, nicht am Tage ([56]).

Sogar isolierte Photorezeptoren (der größere Typ) der ventralen Augen ändern im Dunkeln und im Licht ihre Form. Im Dunkel-adaptierten Zustand sind die Microvilli klein und regelmäßig angeordnet (manchmal Kristall-artig). Im Licht-adaptierten Zustand sind sie dagegen viel dicker und ungeordnet. Der Übergang von einem Zustand in den anderen geschieht rasch und ist nach 30 Minuten beendet. Das zeigt, dass die aufbauenden und abbauenden Phasen der Rhabdomen-Erneuerung auch isolierten Rhabdomen stattfinden können. Es ist dazu keine efferente Aktivität nötig. Licht und Dunkelheit genügen bereits.

Was ist die Bedeutung der circadianen Kontrolle der visuellen Empfindlichkeit bei Limulus? Der Sehsinn wird im täglichen Leben von Limulus nicht besonders stark benutzt. Er ist jedoch wichtig, um Partner zu finden. Während der Paarungszeit werden männliche Limulus visuell von Weibchen oder Atrappen angelockt. Sie erkennen Objekte während der Nacht fast genauso gut wie während des Tages. Das Auge adaptiert an die geänder-

ten Lichtbedingungen und kann auf diese Weise die enormen Unterschiede kompensieren ([57], [1174], [624], [627]).

20.13.3 Das Auge der Säuger erkennt neben Bildern auch die Zeitstruktur der Umwelt

Das Auge der Säuger dient nicht nur dazu, die visuelle Umwelt zu erkennen, sondern auch ihre Zeitstruktur an das Gehirn zu vermitteln. Im paarigen SCN des Hypothalamus liegen die Zellen, die das Zentrum der circadianen Uhr darstellen.

Die circadianen Uhren der Wirbeltiere werden wie die anderer Organismen vor allem durch den Licht-Dunkel-Wechsel auf die 24-Stunden-Struktur der Umwelt synchronisiert. Während bei den Nicht-Säugetieren neben den Augen auch andere Lichtrezeptoren dafür eingesetzt werden, scheinen bei den Säugern nur die Augen das circadiane System im Tages-Takt zu halten.

Kürzlich wurde allerdings eine Arbeit veröffentlicht ([197]), die eine extraretinale Synchronisation des circadianen Rhythmus nahe legt. Kniekehlen von Versuchspersonen wurden zu geeigneten Zeiten mit hellem Licht von 13000 Lux bestrahlt. Dadurch konnte der Rhythmus der Körpertemperatur verschoben werden. Als Photorezeptor vermuten die Autoren Häm-Verbindungen wie Hämoglobin oder Bilirubin (siehe auch [1112]). Lichtaktivierung dieser Verbindungen könnte Signal-Gase wie CO und NO freisetzen ('humorale Lichtübertragung'). Nach anderen Untersuchungen werden Phasenverschiebungen des Tagesrhythmus im SCN durch NO bewirkt.

Es wird aber stark angezweifelt, ob diese Befunde stimmen ([448]). Es gibt Einwände zur experimentellen Durchfüh-

rung. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass bei Menschen, die ihre Augen verloren haben oder die von Geburt an blind sind, circadiane Reaktionen auf Licht fehlen ([279]). Auch zahlreiche Experimente mit Nagern zeigen das. So wurden von [1066] Goldmantel-Erdhörnchen ohne Augen im Freien gehalten. Im Gegensatz zu den Kontrollen mit Augen wurden die blinden Tiere durch das starke Licht (durchschnittliche Intensität 55000 Lux) nicht synchronisiert. Ihr Tagesrhythmus zeigte vielmehr Freilauf. Auch schwächere Lichtintensitäten synchronisieren bei blinden Nagern nicht den circadianen Rhythmus ([450]). Weiterhin entspricht das Aktionsspektrum phasenverschiebenden Lichtes dem Absorptionsspektrum der Opsin-Photopigmente der Vertebraten ([1183]). Das spricht dafür, dass die Photopigmente für die Synchronisation von Tagesrhythmen und die visuellen Pigmente die gleiche Grundstruktur haben (nämlich Opsin und Retinaldehyd (= Vitamin A) als Chromophor). Wenn Tetrapyrrole für die Synchronisation zuständig wären, müsste das Aktionsspektrum mehrgipflig sein. Das ist aber nicht der Fall.

Andererseits sind die Stäbchen in der Retina nicht für die Synchronisation circadianer Rhythmen nötig. Der circadiane Rhythmus homozygoter Mausmutanten rd/rd (retinal degeneration) kann noch durch Licht synchronisiert werden, obwohl bei diesen Tieren im Alter von 60 Tagen fast alle Stäbchen degeneriert sind. Im Alter von 90 bis 150 Tagen sind die elektrophysiologischen und Verhaltensreaktionen auf grobe visuelle Reize völlig verschwunden. Nur noch wenige Zäpfchen sind in diesem Alter vorhanden, und sie besitzen keinerlei äußere Segmente. Trotzdem sind auch dann die Tiere

synchronisierbar. Der Schwellenwert des synchronisierenden Lichtes ist der gleiche wie bei intakten Kontrolltieren ([450]). Vermutlich genügen die wenigen Zäpfchen ohne äußere Segmente noch zur Synchronisation. Transgene Mäuse ohne M-Zäpfchen und mit nur wenig S-Zäpfchen lassen sich ebenfalls synchronisieren. Auch grünes Licht genügt zur Synchronisation, ein Farbbereich, in dem die Stäbchen maximal empfindlich sind. Man könnte also annehmen, dass die synchronisierenden Eingänge zur Uhr redundant sind. Sowohl Zäpfchen als auch Stäbchen genügen zur Synchronisation. Alternativ könnte auch ein noch unbekannter grünempfindlicher Photorezeptor verantwortlich sein ([1248]). Bisher unbekanntere retinale Photopigmente wurden bei Fischen ([1401]) und Amphibien ([1182]) entdeckt.

Das Säugerauge hat also zwei distinkte sensorische Aufgaben: Bildformende und nicht-Bildformende Lichtdetektion. Die beiden Leistungen des Auges werden dann im Zentralnervensystem getrennt. Dafür spricht folgendes:

1. Es gibt eine Population retinaler Ganglionzellen, die zum SCN projizieren, aber nicht zu den visuellen Zentren des Gehirns ([1182]).
2. Auch Blindmole (*Spalax ehrenbergi*) können noch ihren Tagesrhythmus synchronisieren, obwohl ihre Augenreste keine Bilder mehr wahrnehmen. Die für die Bildverarbeitung nötigen Hirnzentren fehlen oder sind extrem reduziert. Das SCN dagegen ist gut entwickelt und erhält Projektionen von der Rest-Retina ([248]).

20.14 Formänderungen, Pigmentänderungen und Wanderungen von Chloroplasten

Wie Tiere sind auch Pflanzen mit dem Problem hoher Lichtintensitäten zu bestimmten Zeiten des Tages, des Jahres oder besonderer Situationen konfrontiert (zum Beispiel Ebbe bei Meeresalgen). Sie mussten Gegenmaßnahmen während der Evolution treffen, die wirksam genug waren, um Schaden vom photosynthetischen System abzuwenden. Einige Beispiele werden im folgenden gebracht.

Bei mehreren Algen wurden Chloroplasten beobachtet, die wandern oder ihre Gestalt oder Pigment-Konzentration ändern ([1015]). Die Ereignisse können unter Kontrolle eines circadianen Rhythmus sein. Das wurde im Fall der Chloroplastenwanderung bei *Ulva* ([156]) und bei *Acetabularia* ([814]) gezeigt, im Fall der Formänderung von Chloroplasten ([1500]) und in der molekularen Struktur ([1504]).

Halimeda ist besonders geeignet für solche Untersuchungen, da durch die coenocytische Struktur und das Calcium carbonate Skelett die Chloroplasten lange Strecken wandern können. Ein circadianer Rhythmus der Chloroplastenwanderung wurde bei *Halimeda distorta* durch Videoaufnahmen registriert ([334]). Im normalen 12 stündigen Licht-Dunkel-Wechsel sind die Segmente den ganzen Tag über grün, werden unmittelbar nach Ende des Lichtes farblos, und bleiben dann fast die ganze Nacht weiß, bis sie einige Stunden vor der Morgendämmerung wieder grün werden. Bei Lichtbeginn sind sie daher schon ziemlich grün. Im Dauerdunkel gibt es einen ähnlichen Zyklus, allerdings mit geringerer Amplitude und

einer Periode von etwa 23 Stunden. Er hält mindestens 7 Tage an. Allerdings unterscheidet sich dieser Zyklus stark vom normalen, da die Segmente nicht grün bleiben, wenn das Licht morgens nicht an geht. Sie werden stattdessen unmittelbar danach wieder bleich. Umgekehrt werden die Segmente im Dauerlicht zu keiner Zeit bleich. Das rhythmische Wieder-Erscheinen der Chloroplasten vor der Morgendämmerung und ihr Verschwinden danach scheint demnach von einem endogenen Rhythmus kontrolliert zu sein, der unabhängig vom Licht ist. Licht hemmt völlig, aber reversibel, die Komponente des Zyklus, die für das Zurückziehen des Chloroplasten zuständig ist. Dieses Verhalten der Chloroplasten von *Halimeda* ähnelt sehr stark dem der verwandten Alge *Caulerpa* ([586]), unterscheidet sich aber stark von dem einer anderen intensiv untersuchten, aber nicht verwandten siphonen Grünalge, nämlich *Acetabularia*. Bei ihr bleibt der circadiane Rhythmus der Chloroplastenwanderung im Dauerlicht erhalten ([814]).

Bei *Dictyota dichotoma*, einer Braunalge, werden die Chromatophoren bei hohen Lichtintensitäten von den periklinen (Position von vorn) zu den antiklinen Wänden der Thalluszellen (Profil von der Seite) verlagert. Dieser Wechsel in der Position der Phaeoplasten kann in Licht-Dunkel-Zyklen und unter Dauerlicht- und Dauerdunkel-Bedingungen beobachtet werden ([1096], Abbildung 20.22). Der Rhythmus lässt sich auch in der isolierten oberen oder unteren corticalen Zellschicht (der Thallus von *Dictyota dichotoma* besteht nur aus drei Zellschichten, einer inneren farblosen Medullarschicht und einer oberen und unteren pigmentierten corticalen Zellschicht). Es wird vermutet, dass die Algen auf diese Weise vor hohen Lichtin-

tensitäten während der Ebbe geschützt werden.

Zu Literatur bei höheren Pflanzen siehe [587], bei Farnen [189]. Ältere Literatur siehe [1363] und [1364].

20.15 Geschichte des Photoperiodismus

Die Tageslänge ändert sich im Jahreslauf besonders in den Äquator-ferneren Gebieten der Erde stark. Das hat enorme Einflüsse auf Klima, Umwelt und Lebewesen. Auch die Menschen werden davon stark betroffen. Sie haben sich deshalb von jeher damit beschäftigt. Winter- und Sommer-sonnenwende wurde in Riten gefeiert. Eine der ersten wissenschaftlichen Leistungen der Menschheit war die Berechnung und Voraussage der Jahreszeiten. Die Tageslänge spielt bei diesen Berechnungen eine entscheidende Rolle. Auch unsere Kalender beruhen darauf.

Die Bedeutung der Tageslänge für die Organismen wurde aber erst relativ spät zu Beginn des 19. Jahrhunderts entdeckt, obwohl "Yogai" Singvögel bereits im alten Japan durch künstlichen Langtag vorzeitig zur Geschlechtsreife und damit zum Singen gebracht wurden. Im folgenden wird ein kurzer Überblick über die Geschichte des Photoperiodismus gegeben ([411], [220]):

- [614] vermutet, dass die Tageslänge als Funktion der geographischen Breite Bedeutung für die natürliche Verbreitung der Pflanzen und für ihre Entwicklung haben kann.
- [780] zeigt bei Versuchen am Polarkreis, dass sich Pflanzen im Langtag schneller entwickeln. Er hat aber

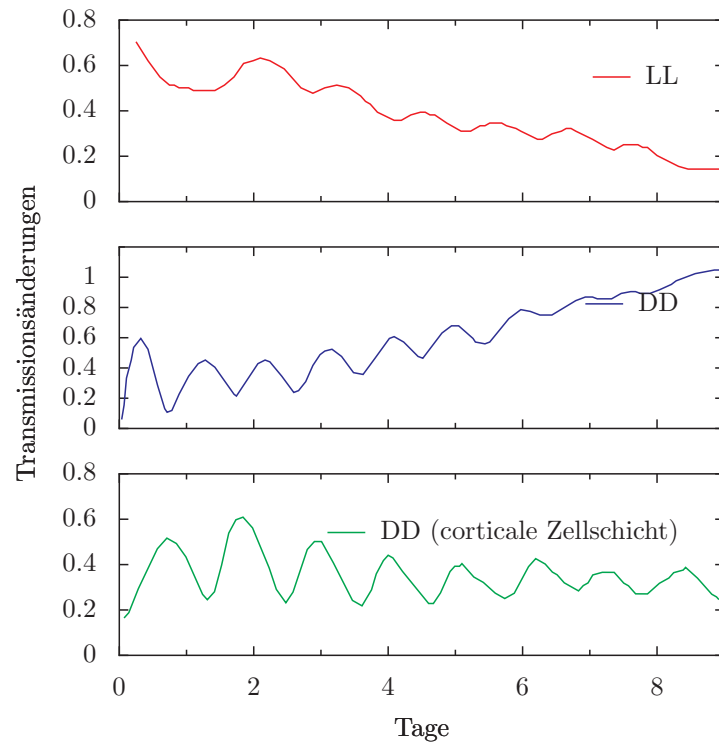


Abbildung 20.22: Circadiane Änderungen der Transmission des *Dictyota dichotoma* Thallus. Die Transmission des Lichtes wurde mit einem Mikrophotometer mit Licht von 10^{-4}Wm^{-2} bei einer Wellenlänge von 439 nm gemessen. Die Transmission ist ein Maß für die mehr antikline oder perikline Lage der Chromatophoren. Die obere Kurve (rot) zeigt den Rhythmus im Dauerlicht, die Kurve in der Mitte (blau) bei physiologischer Dunkelheit (schwaches blaues Licht bei 10^{-4}Wm^{-2}) und die untere Kurve (grün) den Rhythmus einer isolierten corticalen Zellschicht. Nach [1096]

die Photosynthese als Ursache dafür nicht ausgeschlossen.

- [40] benutzt 'Elektrohortikultur' für Untersuchungen und zeigt, dass bestimmte Pflanzen verfrüht blühen, wenn der Tag durch elektrische Lampen künstlich verlängert wird. Voraussetzung dafür war die Erfindung der elektrischen Lampe durch Edison (1879).
- ([1482], [1483]) induziert Blüten bei *Humulus* und *Cannabis* im Kurztag. 1911 findet er verfrühtes Blühen bei im Winter gesäten Pflanzen. Er zeigt, dass weder die Temperatur noch die Feuchte oder die Samen-Herkunft dafür verantwortlich sind. 1912 experimentiert er mit natürlichem Tageslicht, Dauerlicht (Glühlampen) und 6 h Lichtperioden. Unter 6 h Lichtperioden wuchsen die Pflanzen am langsamsten, blühten aber am frühesten. Er zieht die Tageslänge in Betracht, schließt aber auf Lichtmenge als Ursache. 1913 zeigt er, dass die Lichtintensität ohne großen Einfluss ist, sondern der Kurztag (=lange Nacht!) verantwortlich ist. Er plante weitere Versuche, starb aber kurz nach der Veröffentlichung seiner Arbeit im ersten Weltkrieg an der Front.
- [782] untersuchte zur gleichen Zeit die Rosettenbildung bei *Sempervivum funkii*. Er benutzte Glühlampen und zeigte, dass die Pflanzen im Winter durch Langtag zum Blühen gebracht werden können. Licht war in diesem Fall 'katalytischer', nicht Ernährungsfaktor.
- Garner und Allard entdeckten zwischen 1918 und 1920 den 'Winterfaktor'

bei einer Riesenform ('Maryland Mammoth') des Tabaks ([478]). Die Pflanzen wurden 3-5 m hoch, blieben aber im Sommer vegetativ. Im Winter blühten sie dagegen schon bei 1 m Höhe. Auf der Suche nach diesem 'Winterfaktor' wurden alle möglichen Hypothesen aufgestellt wie beispielsweise die Intensität und Zusammensetzung des Lichtes. Die Mutante 'Maryland Mammoth' wurde dann in einer 'primitiven Hundehütte nach eigenem Entwurf' einer Tageslänge von nur 7 Stunden ausgesetzt. Sie kamen dadurch zum Blühen. Damit war nachgewiesen, dass die Tageslänge der entscheidende Faktor bei der Blühinduktion war. Es wurde ferner gezeigt, dass Sojapflanzen unabhängig vom Zeitpunkt der Aussaat mehr oder weniger zur gleichen Jahreszeit zum Blühen kamen. Auch Rettich, Karotten, Salat, Wintergerste reagierten mit Blühen auf die Tageslänge. Die Autoren schlugen für diesen Befund den Ausdruck 'Photoperiodismus' vor. Die sehr lesenswerte Arbeit wurde beinahe für eine Veröffentlichung abgelehnt, da sie angeblich nicht genügend Neues enthalte.

- [791] untersuchte die Vernalisation von Getreide. Winterweizen blüht nur, wenn er für einige Zeit niedriger Temperatur ausgesetzt wird. Die Untersuchungen wurden später von [480] an Petkus-Roggen (Winterroggen) fortgesetzt. [949] und [939] betonten, dass die reproduktive Entwicklung und das Wachstum getrennte Prozesse sind (was allerdings schon von [941] gefunden worden war). [526] setzten diese Untersuchungen fort.

- [1553] entdeckt den Thermoperiodismus.

Der Photoperiodismus wurde auch als ein Hauptfaktor für die jahreszeitliche Steuerung tierischen Verhaltens entdeckt:

- [1325] weist auf die Tageslänge und ihre Bedeutung für den Vogelzug hin.
- [955] untersuchte den Saisondimorphismus bei der Erdbeerwurzelblattlaus und bekam experimentelle Hinweise für eine photoperiodische Reaktion.
- [1271] untersucht bei Vögeln (*Junco hyemalis*) Zugverhalten und Gonadenreifung und fand photoperiodische Steuerung.
- [799] entdeckt die Insekten-Diapause bei *Bombyx*, einem Kurztag-Tier.
- [1293] findet im gleichen Jahr bei Heuschrecken photoperiodische Steuerung der Diapause.
- [43] beobachtet bei Stechmücken, dass die Diapause photoperiodisch beendet wird.

Damit waren eine ganze Reihe von Phänomenen zum Photoperiodismus und Thermoperiodismus beschrieben und es kamen in den folgenden Jahren viele weitere hinzu. Gleichzeitig begann die Suche nach den physiologischen Grundlagen der photoperiodischen Reaktionen. Bei der Blühinduktion durch Vernalisation wurde gezeigt, dass dafür das Gewebe im Apex verantwortlich ist ([274]). Die Bildung von Kartoffelknollen ([1203]) und Blüten (*Cosmos*, [477]) wird dagegen über die Blätter induziert. Offenbar wird durch geeignete Photoperioden eine Substanz gebildet, durch die Blüten photoperiodisch induziert werden ([797]). Sachs

forderte schon 1865 ein Blühormon als Grundlage der photoperiodischen Induktion ([1294]). Nachdem [1552] Auxin als Pflanzenhormon entdeckte, verfolgte man diese Vermutung intensiv. [218] schlug dafür den Namen 'Florigen' und später Anthesin vor ([221]). Er, Moshkov und Psarev ([219], [1038], [1184]) zeigten, dass die Blätter der Ort sind, an denen dieses Hormon gebildet wird, bevor es zum Apex transportiert wird, um dort die Umstimmung zur Blüte zu bewirken. Mit Pfropfexperimenten wurde die Hypothese weiter erhärtet ([834], [219]). Der photoperiodische Reiz zur Blütenbildung der tagneutralen Sonnenblume *Helianthus annuus* konnte auf die Kurztagpflanze *Helianthus tuberosus* (Artischocke) übertragen werden. Die Kurztagpflanze *Nicotiana tabacum* Maryland Mammoth wurde zum Blühen gebracht, indem man sie auf die Langtagpflanze *Nicotiana tabacum* aufpfropfte ([1039]). Spätere Versuchen ergaben, dass Kurz- und Langtagpflanzen das gleiche Blühormon benutzen.

Weitere wichtige Stationen auf dem Weg photoperiodischer Untersuchungen waren Arbeiten von [898] (Florigensäure), [525], [555] (Rolle der Dunkelperiode, Störlicht in der Mitte der Dunkelperiode macht einen Kurztag zum Langtag), [310] (kein Blühormon, sondern Entfernung einer Hemmung zum Blühen), [555] (Rolle der Dunkelperiode, Störlicht in der Mitte der Dunkelperiode macht einen Kurztag zum Langtag), [916] (Pfropfversuche).

Diese Versuche beschäftigten sich alle mit den photoperiodisch gesteuerten Reaktionen und ihren Mechanismen. Zwei weitere Fragen waren wichtig:

1. Welches Licht wirkt photoperiodisch und welche Pigmente nehmen es auf?
2. Wie wird die Tageslänge gemessen?

Bei zahlreichen photomorphogenetischen Prozessen spielt das hellrote und dunkelrote Licht eine wichtige Rolle. Das zugrunde liegende Pigmentsystem wurde als Phytochrom bezeichnet ([190]). Es spielt unter anderem bei der Etiolierung, Samenkeimung und Blühinduktion eine Rolle. Seine Chemie wurde 1966 aufgeklärt ([1376]). Inzwischen ist bekannt, dass es eine Reihe verschiedener Phytochrome mit unterschiedlichen Eigenschaften gibt (Unterabschnitt 20.13.1).

Die circadiane Rhythmik, die bereits 1729 von [299] entdeckt wird, soll nach [180] Grundlage der Zeitmessung photoperiodischer Reaktionen sein: 'Der Photoperiodismus musste entdeckt werden, um einen selektiven Vorteil für die circadiane Rhythmik zu finden'. [201], [991] und zahlreiche andere Pflanzenphysiologen untersuchen die Zusammenhänge. Später arbeiten [1161], Hamner und Bonner ([555]) und andere am Problem der photoperiodischen Zeitmessung. Wie Kurz- und Langtagpflanzen für photoperiodische Reaktionen die Zeit messen, wurde zunächst sehr allgemein, später detailliert in Modellen diskutiert. Die Bünning-Hypothese und neue Ideen und Modelle werden im nächsten Abschnitt vorgestellt.

20.16 Modelle für die photoperiodische Steuerung

Photoperiodische Reaktionen sind unter Organismen weit verbreitet und Beispiel wurden bereits vorgestellt (siehe Kapitel 13). Wie letztlich die Tageslänge zu einer photoperiodischen Reaktion führt, wurde intensiv experimentell untersucht. Da es sich dabei um komplizierte Verhältnis-

se handelt, wurden auch Modelle vorgeschlagen, um die zu Grunde liegenden formalen Prinzipien und Mechanismen zu beschreiben.

Eine der dringendsten Fragen ist, wie die photoperiodische Information der Umwelt (das heißt, die Tages- oder Nachtlänge oder beide) zur photoperiodischen Reaktion führen (zum Beispiel Blühinduktion). Im folgenden werden Modelle zum Photoperiodismus vorgestellt:

- Die Sanduhr-Messung.
- Die Bünning-Hypothese, nach der circadiane Rhythmen die photoperiodische Zeitmessung bewerkstelligen. Hinweise auf Richtigkeit der Bünning-Hypothese und kritische Tests, Ergebnisse, die gegen die Bünning-Hypothese sprechen oder sie modifizieren.
- Das Modell der externen Koinzidenz.
- Rückkopplungsmodelle.
- Das Modell der internen Koinzidenz.
- Resonanz Modell.
- Amplitudenmodelle.
- Der photoperiodische Zähler von Saunders und Lewis.

20.16.1 Sanduhrmodell

Eine Sanduhr wurde in früheren Zeiten benutzt, um einen bestimmten Zeitabschnitt zu messen, zum Beispiel eine Stunde für eine Schiffswache oder 4 Minuten, um ein Ei zu kochen. Sie besteht aus zwei Glasblasen, die mit einem engen Hals miteinander verbunden sind. Ein der Blasen ist mit feinem Sand gefüllt. Wird die Sanduhr umgedreht, läuft der Sand durch

den Hals. Das dauert eine bestimmte Zeit, die vom Durchmesser des Halses und der Sandmenge abhängt.

Wenn ein Organismus die Dunkelperiode misst, könnte er dazu einen Sanduhr-Mechanismus verwenden. Mit Beginn der Dunkelheit könnte ein Prozess in Gang gesetzt werden, der dann durch das Ende der Dunkelperiode (Beginn der Lichtperiode) beendet wird. Wird während dieses Vorgangs eine Substanz produziert, dann würde ihre Menge proportional zur Länge der Dunkelperiode sein. Erreicht die Konzentration eine bestimmte Schwelle (zum Beispiel nach 12.5 Stunden), könnte in diesem Fall eine photoperiodische Reaktion (wahrscheinlich über eine Reihe anderer Prozesse) induziert werden.

Die photoperiodische Reaktion würde dann durch alle Dunkelperioden induziert werden, die länger als die Schwelle sind. Dunkelperioden kürzer als diese *kritische Dunkelperiode* würden unwirksam sein. Ein Beispiel ist in [Abbildung 20.23](#) gezeigt. In ihr ist die photoperiodische Induktion von Morphen bei *Megoura* illustriert ([\[871\]](#)).

Wird eine ziemlich lange Dunkelperiode gegeben, und Gruppen von Blattläusen zu bestimmten Zeiten während der Dunkelperiode für eine Stunde belichtet, würde der Dunkelprozess durch den Lichtpuls beendet werden. Käme das Licht zu früh, würde die kritische Dunkelperiode noch nicht erreicht sein. Die photoperiodische Reaktion würde nicht stattfinden. Alle Lichtpulse nach dieser kritischen Zeit würden dagegen die photoperiodische Reaktion nicht unterbinden (unterer Teil der [Abbildung 20.23](#)). Mit diesem Experiment könnte getestet werden, ob eine Sanduhr beteiligt ist.

Jedoch könnte so ein Experiment vor-täuschen, dass ein Sanduhrmechanismus

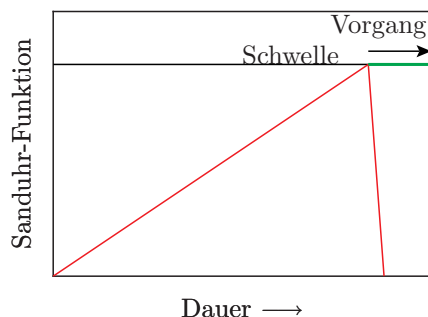


Abbildung 20.23: Sanduhrmodell der photoperiodischen Zeitmessung: Mit Beginn der Dunkelheit beginnt eine Sanduhr zu laufen. Ihre Funktion ist durch die rote ansteigende Linie dargestellt. Ist die Dunkelperiode lang genug, erreicht die Funktion einen Schwellenwert (schwarze Linie durch 0) und ein Prozess wird in Gang gesetzt (grüne Linie), der zu einer photoperiodischen Reaktion führt. Am Ende der Dunkelperiode wird die Sanduhr-Funktion zurückgesetzt und kann mit Beginn einer neuen Dunkelperiode wieder neu starten. Nach [\[1224\]](#); siehe auch die experimentellen Daten von [\[871\]](#)

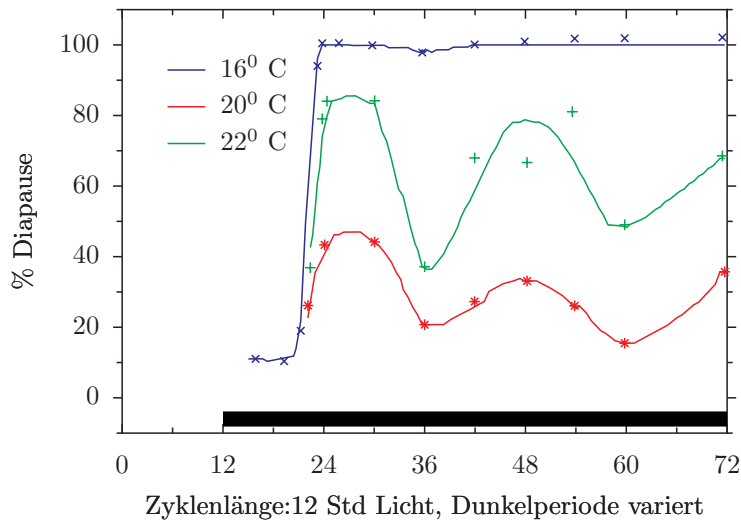


Abbildung 20.24: Die Induktion der Diapause bei *Sarcophaga* (Fleischfliege) scheint bei 16°C einem Sanduhr-Mechanismus zu folgen, aber Daten bei 20°C und 22°C zeigen, dass ein circadianer Mechanismus an der Ausprägung der Diapause beteiligt ist. Nach [1315]

beteiligt ist, was aber nur an besonderen Bedingungen liegen könnte. Zum Beispiel kann Diapause bei der Fleischfliege *Sarcophaga* durch einen Licht-Dunkel-Zyklus induziert werden, der aus einer 12stündigen Lichtperiode und einer genügend langen Dunkelperiode besteht. Bei einer Temperatur von 16°C wird Diapause bei allen Dunkelperioden induziert, die eine kritische Länge überschreiten. Wird hingegen der Versuch bei einer höheren Temperatur durchgeführt, zeigt sich die Kontrolle durch eine circadiane Uhr ganz klar: Je nach Länge der Dunkelperiode ist der Prozentsatz diapausierender Tiere höher oder niedriger (Abbildung 20.24). Offenbar erhöht niedrige Temperatur den Prozentsatz diapausierender Tiere so stark, dass der Einfluß der Uhr nicht mehr zu erkennen ist.

20.16.2 Bünning-Hypothese, externes Koinzidenzmodell

[180] schlug vor, dass bei der Zeitmessung photoperiodischer Reaktionen eine circadiane Uhr verwendet wird. Wie die Blühinduktion nach dieser Vorstellung geschieht, ist in Abbildung 20.25 erklärt. Licht hat demnach zwei Funktionen: Es synchronisiert die circadiane Uhr, und, je nach der photoperiodischen Konstellation der Jahreszeit (Langtage oder Kurztage) und der photoperiodisch Situation des Organismus (zum Beispiel Langtagpflanze oder Kurztagepflanze) induziert es die photoperiodische Reaktion oder nicht.

Die interne Oszillation mit ihren verschiedenen circadianen Phasen (photophil und skotophil) fällt mit dem externen Rhythmus des Licht-Dunkel-Zyklus je nach der Tageslänge in verschiedener Weise zusammen. Wie der äußere Licht-Dunkel-Zyklus die innere Uhr synchronisiert, kann unterschiedlich sein. Es hängt

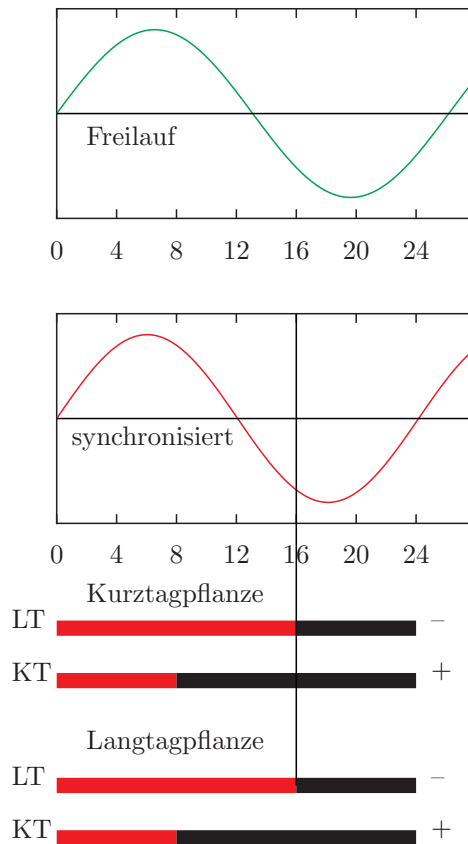


Abbildung 20.25: Bünning-Modell der photoperiodischen Induktion des Blühens. Licht hat zwei Funktionen: Es synchronisiert die circadiane Uhr auf den Licht-Dunkel-Zyklus. Die obere Kurve zeigt eine freilaufende Oszillation unter konstanten Bedingungen ohne Zeitgeber (Licht-Dunkel-Zyklus oder Temperatur-Zyklus). Die beiden unteren Kurven sind durch Licht-Dunkel-Zyklen (Langtag, Mitte, Kurztag, unten) auf den 24 Stunden Tag synchronisiert. Zweitens beeinflusst Licht das photoperiodische System unterschiedlich, je nachdem, ob Kurztag oder Langtag herrscht. Im Langtag fällt die lange Lichtperiode (weiße Fläche über der x-Achse) nicht nur mit der so genannten 'photophilen Phase' (Licht-liebend, roter Teil der Kurve) zusammen, sondern teilweise auch mit der skotophilen Phase ('Dunkel-liebend', grauer Teil der Kurve). In diesem Fall wird in einer Langtagpflanze Blühen induziert, aber in einer Kurztagpflanze verhindert. Unter Kurztag wird die skotophile Phase nicht beleuchtet und eine Langtagpflanze wird nicht blühen. Kurztagpflanzen würden dagegen zum Blühen induziert. Nach [185]

davon ab, ob der Lichtbeginn oder das Ende der Lichtperiode die Phase stärker beeinflusst. Im Beispiel der Abbildung 20.25 ist es der Beginn der Lichtperiode, der die Phase im Langtag und im Kurztag bestimmt. Es ist aber realistischer, dass sowohl Licht-an als auch Licht-aus beim Setzen der Phase eine Rolle spielt. Das wird im nächsten Unterabschnitt erklärt.

Bünnings Hypothese wurde so modifiziert, dass nur ein kurzer Abschnitt der Oszillation Licht-empfindlich ist (so genannte Licht induzierbare Phase Φ_i) und dass der externe Licht-Dunkel-Zyklus mit Φ_i in der richtigen Art koinzidieren muss (siehe Abbildung 20.26 und [1158]). Dieses Modell wurde *externes Koinzidenzmodell* im Gegensatz zu dem *internen Koinzidenzmodell* genannt (siehe Unterabschnitt 20.16.3). Es gibt jedoch keinen fundamentalen Unterschied zwischen den beiden Modellen: Der externe Licht-Dunkel-Zyklus könnte durchaus einen inneren Licht-Dunkel-Rhythmus im Organismus hervorrufen, der mit der kritischen Phase der circadianen Uhr interagiert. Das ist die Situation im Rückkopplungsmodell, welches in Unterabschnitt 20.16.4 diskutiert wird.

In einer Reihe von Experimenten wurde die Bünnings-Hypothese getestet. [991] hielten zum Beispiel *Kalanchoe* Pflanzen in 72 Stunden-Zyklen mit einer 10stündigen Lichtperiode und einer 62stündigen Dunkelperiode. Verschiedene Gruppen dieser Pflanzen wurden mit einem einstündigen Lichtpuls zu verschiedenen Zeiten der langen Dunkelperiode belichtet und die Durchschnittszahl der gebildeten Blüten bestimmt. Die Blühinduktion schwankte als Funktion des Zeitpunktes, zu dem der Lichtpuls in der Dunkelperiode gegeben wurde. Das spricht für die Kontrolle der photoperiodischen Indukti-

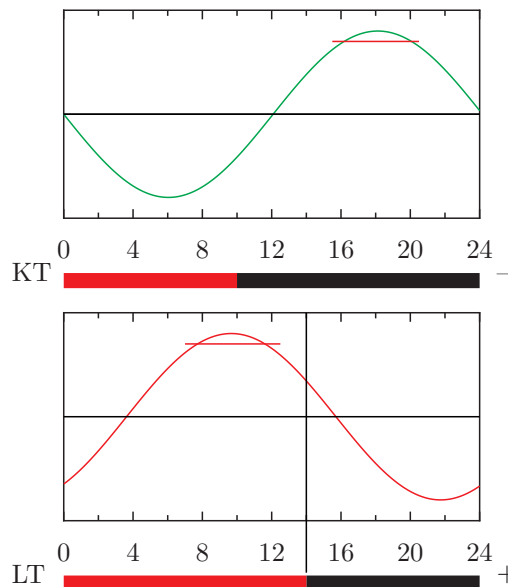


Abbildung 20.26: Externes Koinzidenzmodell für photoperiodische Reaktionen. Licht synchronisiert die circadiane Uhr auf den äußeren Licht-Dunkel-Zyklus. Die Phase der Oszillation ist hier nicht auf Licht-an festgelegt. Obere Kurve (rot): Unter 14:10 Stunden Langtag. Unter Kurve (blau): Unter 3:21 Stunden Kurztag. Eine Licht-empfindliche Phase θ_i des Oszillators über einem Schwellenwert muss mit Licht zusammenfallen, wenn es zu einer photoperiodischen Reaktion kommen soll. Nach [1158]

on durch eine circadiane Uhr (Abbildung 20.27).

20.16.3 Interne Koinzidenz

Experimente mit Blütenblattbewegungen von *Kalanchoe* ([374]) brachten uns dazu, ein Modell der photoperiodischen Zeitmessung vorzuschlagen, in dem ein interner Rhythmus in einem Organismus durch den Beginn des Lichtes und ein anderer interner Rhythmus durch den Beginn der Dunkelheit induziert wird ([375], [376]). Die Überlagerung der beiden Rhythmen erhöht oder verringert die Amplitude der sich ergebenden Oszillation. Oszillationen mit hoher Amplitude führen zu photoperiodischer Reaktion. Um dieses interne Koinzidenzmodell zu erklären, wird die Blühinduktion von *Kalanchoe* im folgenden benutzt und die Blütenblattbewegung dient als Zeiger für die beiden unterschiedlichen Oszillatoren.

Wenn blühende *Kalanchoe* Pflanzen für mehr als 14 Tage im Dauerdunkel gehalten werden (was bei diesem Dickblattgewächs möglich ist; grünes Licht als physiologische Dunkelheit erleichtert das Wässern der Pflanzen und das Hantieren), zeigen die Blütenblätter keine Bewegung mehr und sind maximal geöffnet. Überträgt man die Blüten in Dauerlicht-Bedingungen, wird eine circadiane Blütenblattbewegung in Gang gesetzt, die wir 'Licht an Rhythmus' genannt haben (Abbildung 20.28). Werden blühende *Kalanchoe* Pflanzen für einige Tage im Dauerlicht gehalten, hören die Blüten auf, sich zu bewegen und sind fast völlig geschlossen. Überträgt man diese Blüten in Dauerdunkel-Bedingungen, wird ein circadianer Rhythmus der Blütenblattbewegung gestartet, den wir 'Licht-aus Rhythmus' nannten (Abbildung 20.28).

Die Abbildung zeigt, dass das erste Maximum des Licht-an-Rhythmus 5 Stunden nach Übergang ins Licht auftritt, und das erste Maximum des Licht-aus Rhythmus 15 Stunden nach Übergang in Dunkelheit. Wird den Blüten eine Lichtperiode von 10 Stunden angeboten, überlagern sich die beiden Rhythmen so, dass das erste Licht-aus Maximum und das erste Licht-an-Maximum zusammenfallen. Das ist überraschenderweise die kritische Tageslänge der photoperiodischen Blühinduktion von *Kalanchoe*. Wir schlugen deshalb vor, dass die Überlagerung eines 'Licht-an-Rhythmus' und eines 'Licht-aus-Rhythmus' für die photoperiodische Reaktion (hier: Blühinduktion) verantwortlich ist.

20.16.4 Rückkopplungsmodell und Photoperiodismus

Der wichtigste Punkt von Bünning's Idee, dass eine circadiane Uhr für die photoperiodischen Reaktionen benutzt wird, ist, dass ein interner Oszillator in einem Organismus (1) durch den externen Licht-Dunkel-Zyklus synchronisiert wird und (2) je nachdem, ob die skotophile Phase in Dunkelheit fällt oder teilweise belichtet wird, eine Kette von Ereignissen induziert, zu einer photoperiodischen Reaktion führt oder nicht. Es gibt aber eine Reihe von Punkten, die nicht ganz klar sind und auf die teilweise schon beim Besprechen des externen Koinzidenzmodells zur Sprache kamen.

Einer dieser Punkte ist, wie der Oszillator durch den Licht-Dunkel-Zyklus synchronisiert wird. Im Beispiel der Kurztagpflanzen, wie es in Abbildung 20.25 gezeigt ist, nahm Bünning an, dass der Übergang von Dunkelheit nach Licht die Phase der Uhr setzt (die photophile Phase, rot in der Abbildung, fällt mit Licht-an

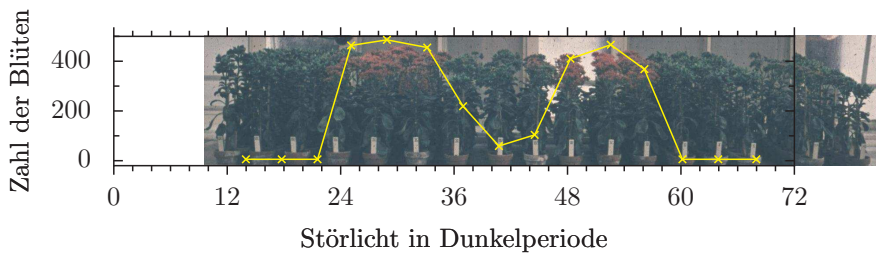


Abbildung 20.27: Test der Bünning-Hypothese durch Melchers: Kalanchoe Pflanzen wurden in 72stündigen Zyklen mit 10stündiger Licht- und 62stündiger Dunkelperiode gehalten. Die Blühinduktion schwankte als Funktion des Zeitpunktes, zu dem der Lichtpuls in der Dunkelperiode gegeben wurde. Das spricht für die Kontrolle der photoperiodischen Induktion durch eine circadiane Uhr. Nach [991]

des Langtages und des Kurztages zusammen). Das muss aber nicht so sein. Noch muss das Licht aus die Phase setzen. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, dass die Synchronisation komplizierter ist. Wir werden darauf zurückkommen (siehe Abbildung 20.29).

Ein zweiter vager Punkt ist, welcher Teil des Zyklus des internen Oszillators in welcher Weise mit dem Licht-Dunkel-Zyklus interagiert. Auch das wurde im externen Koinzidenzmodell bereits angesprochen, aber nicht ausreichend.

Wir ([126]) haben ein Rückkopplungsmodell benutzt, das erst für die Beschreibung ultradianer Rhythmen und später für die von circadianen Rhythmen entwickelt wurde ([716], [744]), um diese Fragen zu beantworten. Der Modell-Oszillator wird durch den Licht-Dunkel-Zyklus getrieben (mit einem Analog-Computer simuliert, bei dem die verschiedenen Licht-Dunkel-Zyklen in das Programm gefüttert wurden) und die sich ergebenden Daten als Kurven dargestellt (siehe Abbildung 20.29). Eine Reihe von Experimenten zur Blühinduktion von *Chenopodium rubrum* wurden parallel zu den Simulationen durchgeführt, wobei die gleichen

Kombinationen von Licht-Dunkel-Zyklen verwendet wurden. Wir versuchten, aus den Simulationen einen Indikator der photoperiodischen Induktion zu finden. Der Abstand zwischen *Licht-an* des LD-Zyklus und dem nächsten Minimum der Oszillation (das Zeichen wurde nicht beachtet) wurde ψ genannt und der Mittelwert aller ψ 's ergab eine ziemlich gute Voraussage der photoperiodischen Induktion (siehe Abbildung 20.30 und Abbildung 20.31).

20.17 Duftrhythmen

Blüten sind Organe der Pflanzen, die in vielen Fällen dazu dienen, Bestäuber wie Insekten oder Vögel oder

Fledermäuse anzulocken. Düfte werden von Blüten oft nur zu bestimmten Tageszeiten abgegeben. Blüten, die durch nicht-aktive Motten bestäubt werden, öffnen daher ihre Blüten in der Nacht und geben Düfte ab.

In einigen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Duftabgabe durch einen endogenen Rhythmus gesteuert wird. Zu diesen Pflanzen gehören vor allem Nachtblüher. In Pflanzen, die während des Tages blühen, wird

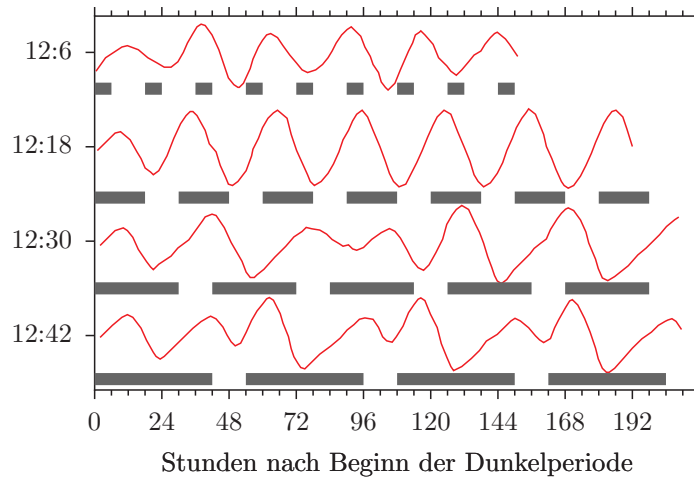


Abbildung 20.29: Simulationen von Oszillationen mit einem Rückkopplungsmodell (siehe Abbildung 8.12, wo 'Störungen' Licht sein würden). Es wurden verschiedene Licht-Dunkel-Zyklen verwendet, wie an der y-Achse gezeigt (LD 12:6, 12:18, 12:30, 12:42 Stunden). Der Modell-Oszillator wird durch einen Licht-Dunkel-Zyklus getrieben (auf einem Analogcomputer durchgeführt, bei dem verschiedene Licht-Dunkel-Zyklen in das Programm gefüttert wurden) und die sich ergebenden Werte wurden als Kurven dargestellt. Der Abstand ψ zwischen Licht-an (Änderungen zwischen grauer und weißer Fläche) zum nächsten Minimum erwiesen sich als Indikator der photoperiodischen Induktion (siehe Abbildung 20.31 und 20.30). Nach [126]

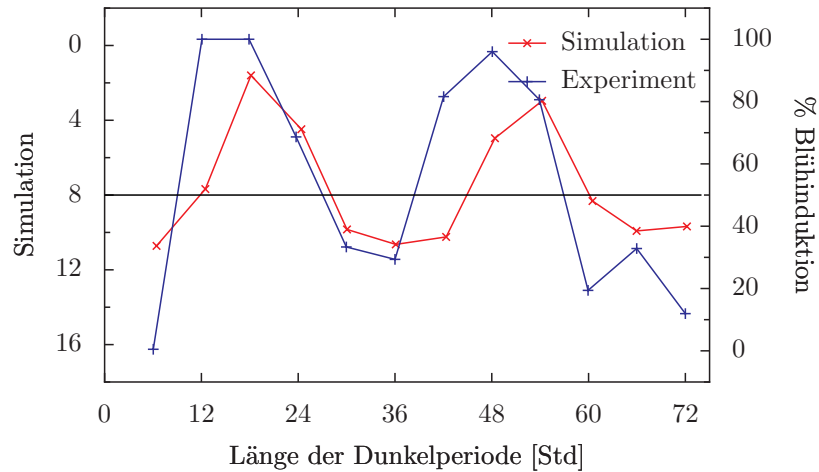


Abbildung 20.31: Simulationen (rote Kurve) und Experimente (blaue Kurve) zur Blühinduktion von *Chenopodium rubrum* Pflanzen Ökotyp 374 unter LD-Zyklen mit 6 Stunden Lichtperiode und verschiedenen Dunkelperioden (Abszisse). Die Blühinduktion (rechte y-Achse) und die ψ Werte (linke y-Achse) zeigen ein ähnliches Muster. Nach [126]

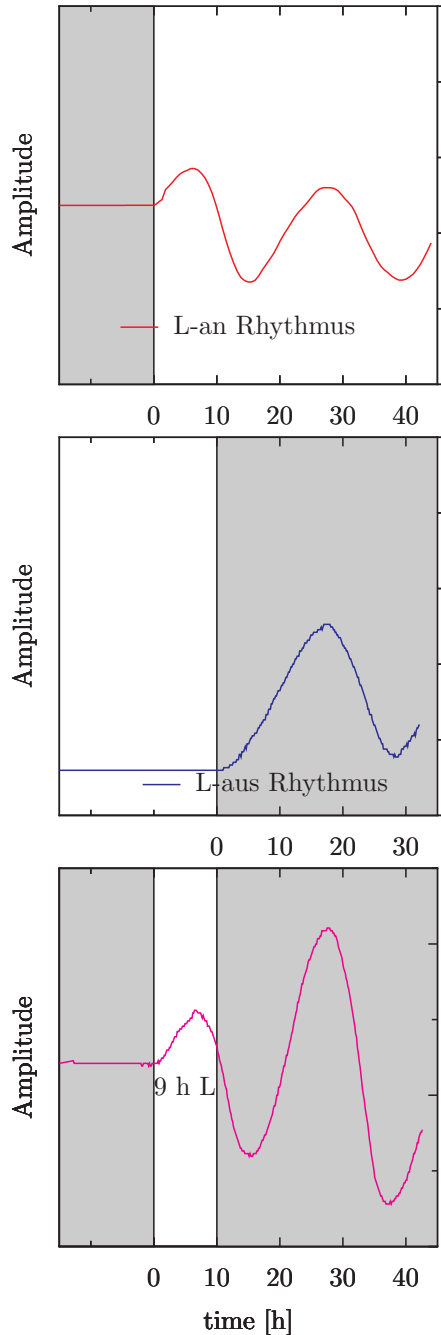


Abbildung 20.28: Internes Koinzidenzmodell der photoperiodischen Induktion des Blühens. Licht-an Rhythmus (rot) von Kalanchoe-Blüten nach Übergang von 2 Wochen DD (grau) in Dauerlicht LL (hell). Maxima des Licht-an Rhythmus 6 und 27 Stunden nach Lichtbeginn. Licht-aus Rhythmus (blau) nach Übergang von einigen Tagen LL (hell) in DD (grau). Maximum 18 Stunden nach DD-Beginn. Magenta: Blüten in DD, dann 9 Stunden Licht und zurück in DD. Beide Rhythmen überlagern sich, Amplitude wird verstärkt. Längere und kürzere Lichtperioden ergäben kleinere Amplituden (nicht gezeigt). Kalanchoe wird durch 9:15 Stunden LD (hier gezeigt) maximal Blüh-induziert.

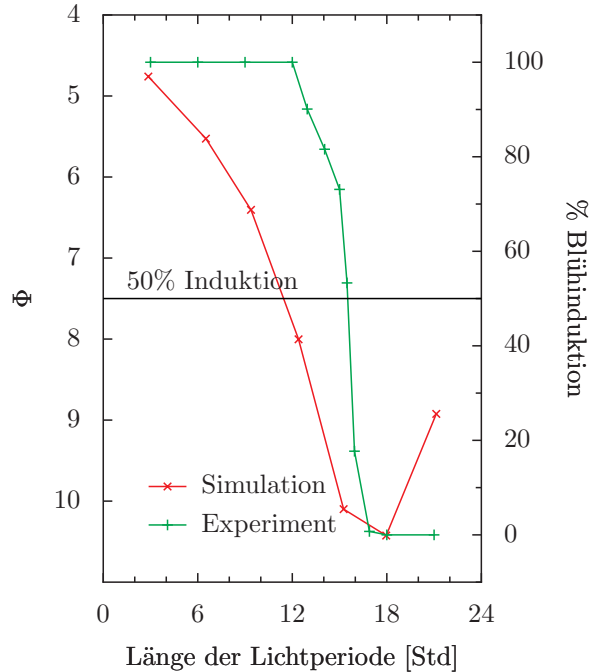


Abbildung 20.30: Simulation von Oszillationen und Ergebnisse photoperiodischer Experimente mit verschiedenen Lichtperioden (x-Achse) und entsprechenden Dunkelperioden in 24 Stunden-Zyklen. Pflanzen des Ökotyp 374 von *Chenopodium rubrum* wurden im Dauerlicht angezogen und in drei Zyklen mit verschiedenen LD Zeiten gebracht. Der Prozentsatz blühender Pflanzen (grüne Kurve) ist zusammen mit dem ψ Wert der Simulationen (rote Kurve) gezeigt. Hohe Blühinduktion bis zu 12 Stunden, keine Induktion über 16 Stunden. Die ψ Kurve zeigt Ähnlichkeiten in ihrem Zeitverlauf. Einzelheiten in [126]

der Rhythmus durch den Licht-Dunkel-Zyklus getrieben und nicht durch einen endogenen Rhythmus. Zu den Nachtblühern gehören auch eine Reihe von *Caryophyllaceae*. Die Blütenökologie und die Bestäubungsmechanismen bei Caryophyllaceen werden zur Zeit intensiv von [726] untersucht. Die Duftabgabe vom echten Seifenkraut *Saponaria officinalis* hat [1068] im Rahmen einer Diplomarbeit mit Headspace-Methoden gaschromatografisch nachgewiesen. Die Pflanze wächst an Ruderalstellen besonders in Auenlandschaften in ganz Europa (nicht in den Alpen). Sie blüht vom Spätsommer bis weit in den Herbst hinein. Sie duftet sehr stark am Abend und in der Nacht. Die Anthese beginnt zwischen 20 Uhr und 22 Uhr. Die Blüten bleiben auch am Tage geöffnet (im Gegensatz zu *Silene nocturnum*, bei der sich die Blüten Tags schließen).

Um Duftproben zu sammeln, wurde eine besondere Apparatur verwendet ([966]), die in Abbildung 20.32 gezeigt und erklärt ist. Parallel zur Duftmessung werden die Blüten in der Küvette mit einer Videokamera registriert, und dann gaschromatografisch analysiert. Aus den Chromatogrammen konnten die Art und Mengen der abgegebenen Duftstoffe in den verschiedenen Zeitabschnitten bestimmt werden. Ein Gaschromatogramm des Headspaces von *Saponaria officinalis* ist in Abbildung 20.33 dargestellt. Daneben gibt es noch in geringer Menge etwa 40 weitere Substanzen, die nicht identifiziert wurden. *Saponaria officinalis* gibt sowohl im Licht-Dunkel-Wechsel als auch unter Dauerlicht Methylbenzoat und Benzaldehyd rhythmisch ab (Abbildung 20.34). Benzylcyanid war nicht zu allen Zeiten nachweisbar. Die Hauptkomponente Methylbenzoat hat ihr Maximum in der Dunkelperiode ge-

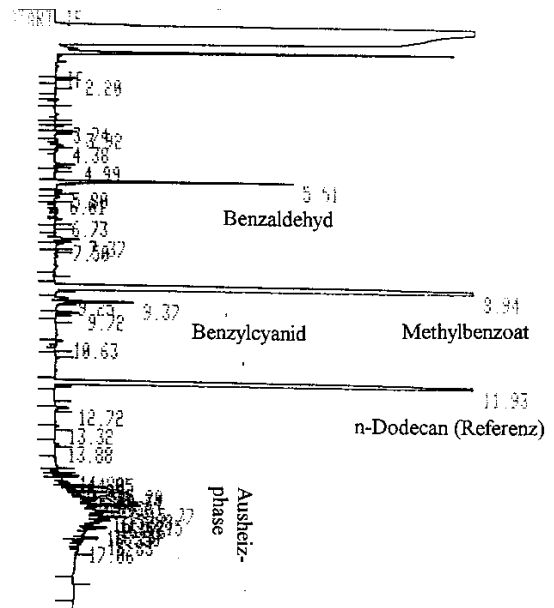


Abbildung 20.33: Gaschromatogramm einer Headspace-Probe von *Saponaria officinalis* mit drei Hauptkomponenten: Benzaldehyd, Methylbenzoat und Benzylcyanid. Als Referenz diente n-Dodecan. Die Ausheizphase ist markiert

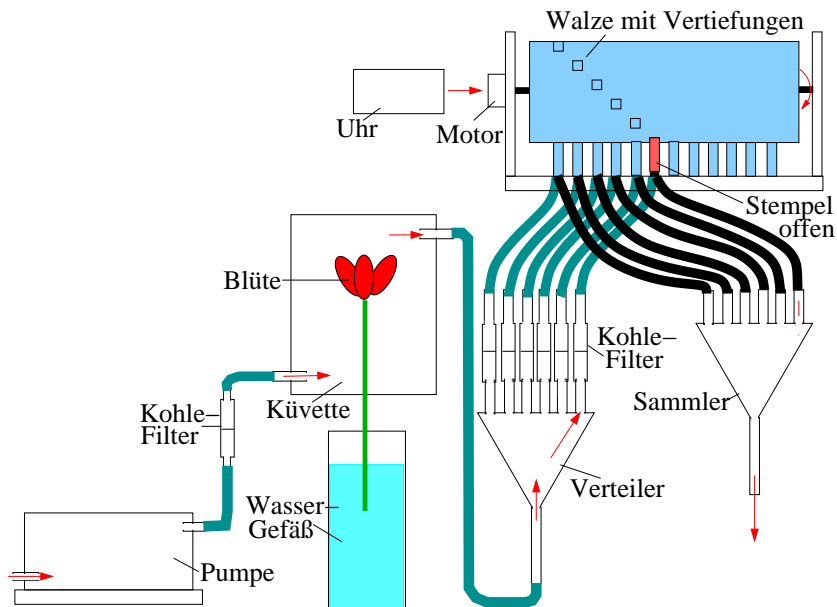


Abbildung 20.32: Apparatur zum Sammeln von Duftproben zu verschiedenen Zeiten. Die Blüten befinden sich in einer Küvette. Durch sie wird Luft gepumpt, die vor ihrem Eintritt in die Küvette über ein Aktivkohle-Filter gereinigt wird. Sie nimmt Duftstoffe der Blüte mit und gibt sie wieder an Aktivkohle in Filterröhrchen ab. Zwölf Filterröhrchen (nur 6 gezeigt) sind sternförmig hinter der Küvette angeordnet. Eine Walze mit Vertiefungen gibt jeweils für eine bestimmte Zeit (Zeitschaltuhr, Motor) einen Silikon Schlauch frei (rot markiert). Dadurch wird in der Aktivkohle eines Filterröhrchens der Duft für einen bestimmten Zeitabschnitt (zum Beispiel 2 Stunden) gesammelt. Danach wird das nächste Filterröhrchen freigegeben und die Duftstoffe des nächsten Zeitabschnitts gesammelt. Wenn alle Filter beduftet sind, wird ein neuer Satz Filter eingesetzt und die Messung fortgesetzt. Hinter der Walze werden die Schläuche wieder durch einen sternförmigen Sammler vereinigt. Der Luftstrom gelangt in einen Strömungsmesser, der die Geschwindigkeit des Luftstromes misst und konstant hält (nicht gezeigt)

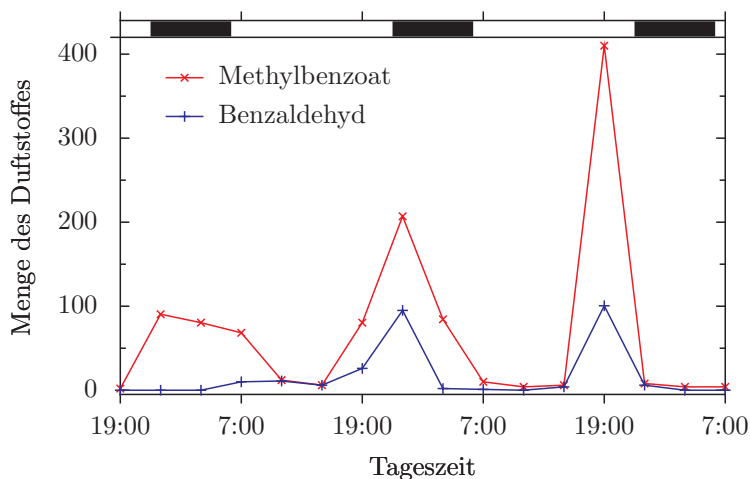


Abbildung 20.34: *Rhythmische Abgabe von Methylbenzoat und Benzaldehyd durch Blüten von Saponaria officinalis im Licht-Dunkel-Wechsel (erstes Maximum, Dunkelperiode durch dunklen Balken, Lichtperiode durch hellen Balken über der Kurve markiert) und im Dauerlicht (rechter Teil der Abbildung). Nach [1068]*

gen 24 Uhr. Im Dauerlicht liegt das zweite Maximum später (bei 3 Uhr). Die Freilaufperiode wäre demnach etwa 27 Stunden. In der Arbeit sind Einzelheiten beschrieben und einige interessante Beobachtungen, für die es sich lohnen würde, weitere Untersuchungen an dieser Pflanze durchzuführen. So könnte der Rhythmus des Benzaldehyds eine etwas andere Freilaufperiode haben als der des Methylbenzoats. Vielleicht haben die beiden Substanzen auch unterschiedliche Aufgaben beim Anlocken der Bestäuber.

20.18 Arrhythmie

Oszillationen können durch äußere Einflüsse wie zum Beispiel einen Anstoß einer schwingenden Schaukel beeinflusst werden. Die Wirkung hängt von der Phase ab, zu der angestoßen wurde. Bei biologischen Rhythmen wie zum Beispiel circadianen Uhren sind solche äußeren Einflüsse

se zum Beispiel Temperaturpulse, und einige Beispiele wurden gegeben. Die Wirkung solcher Pulse auf den Rhythmus als Funktion des Zeitpunktes (Phase) der Applikation wird normalerweise in Phasenresponsekurven (siehe zum Beispiel Abbildung 4.9, 6.15, 8.9, 8.6, 14.6, und 16.4) dargestellt.

Es wurde zuerst im Fall des Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura* und später bei Rhythmen anderer Organismen wie der Blütenblattbewegung von *Kalanchoe* gefunden, dass ein starker Störpuls vor einem bestimmten Phasenpunkt in der Nacht (subjektive Mitternacht) gegeben den Rhythmus verzögert, wenn er danach gegeben wird, verfrüht. Wird dieser Puls genau zu diesem Zeitpunkt mit einer ganz bestimmten Stärke gegeben, verschwindet der Rhythmus. Dieser kritische Puls liegt am untersten Ende der stark wirkenden und am obersten Ende der schwach wirkenden Pulse. Der Unterschied zwischen einem starken und einem

schwachen Puls ist in Abbildung 14.6 für den Schlüpfrythmus von *Drosophila* erklärt ([1574]).

20.19 Genetik circadianer Rhythmen

Bereits 1935 zeigte Bünning, dass die circadianen Blattbewegungen zweier Varianten einer Bohnen-Population sich in ihrer Periodenlänge um 3 Stunden unterschied. Diese Differenzen blieben erhalten, wenn die jeweiligen Varianten für vier Generationen mit sich selbst gekreuzt wurden. Bei Kreuzungen zwischen den Varianten blieb die jeweilige Verteilung der Periodenlängen normal. Bünning schloss daraus auf eine polygene Vererbung ([179]).

[170] untersuchte in den siebziger Jahren den circadianen Rhythmus phototaktischer Reaktionen bei *Chlamydomonas*. Für genetische Untersuchungen sind diese Algen günstig, weil sie haploid sind, nur ein kleines Genom von etwa 100 Mb besitzen und weil es zahlreiche Mutanten gibt (neuere Übersicht:[569]). Schon im Wildtyp zeigten sich Varianten der Periodenlänge. Bei Mutagenese wurde in 0.5 bis 2% der Fälle die Periodenlänge verändert. Meistens waren sie länger als im Wildtyp.[171] isolierte vier Mutanten, per-1, per-2, per-3 und per-4. Ihre Periodenlänge war länger als die des Wildtyp (zwischen 26 und 28 Stunden. Die Mutationen lagen auf vier verschiedenen Loci und Kreuzungen zeigten, dass per-1 dominant, per-2 rezessiv und per-4 semi-dominant waren ([173]). Semi-dominant sind auch alle Mutanten von *Drosophila* und *Neurospora crassa*. Es gab bei Kreuzungen zwischen den Mutanten Periodenlängen bis zu 40 Stunden. Die Effekte sollten nach

[172] additiv sein ¹⁷ (wenn A eine Periodenlänge von $\tau_{WT} + n$ hat und B eine Periodenlänge von $\tau_{WT} + m$, dann hat die Doppelmutante AB eine Periodenlänge von $\tau_{WT} + (n + m)$). Demnach müssten die vier Mutanten das gleiche circadiane System beeinflussen. Nach [846] ist es aber wahrscheinlicher, dass die Effekte multiplikativ sind ($\tau_A * \tau_B / \tau_{WT}$). Es gibt keine epistatische Interaktion.

Stoffwechselmutanten wurden bei *Neurospora crassa* auf ihre Periodenlänge hin untersucht und in 10-15% der Fälle gefunden ([264], [849]). Interessant waren vor allem Mutanten, die den Fettsäurestoffwechsel betrafen, weil diese für Membranen und ihre Eigenschaften wichtig sind. Dazu gehören zum Beispiel die Lipid-Mutanten fat1, alt1 und fad4-7.

Eine neuere Zusammenstellung der genetischen Untersuchungen circadianer Rhythmen geben [1398]. *Arabidopsis thaliana* wurde und wird genetisch intensiv untersucht (Übersicht [1003]). Seit man in diese Pflanze einen circadianen Zeiger eingefügt hat (cab2::luc), lässt sich der circadiane Rhythmus der Amplitude der cab2 Transkriptionsrate und der Menge an RNA nicht-invasiv als Lumineszenz mit einer empfindlichen Videokamera messen. Die Periodenlänge beträgt im Dauerlicht 24.5 und im Dauerdunkel 30-36 Stunden.

Diese Unterschiede in der Periodenlänge konnten benutzt werden, um blinde Mutanten zu isolieren, weil diese trotz Dauerlicht eine längere Periodenlänge hatten. Die Mutante hy1, die kein Chromophor für Phytochrom ausbildet, zeigt im Dauerlicht die Periodenlänge des Wildtyp von 24.5 Stunden. Das spricht für Lichteingänge zur Uhr über multiple Pho-

¹⁷wie auch *Neurospora crassa* ([337], [425])

tozarezeptoren (siehe Seite 20.13.1). Im blauen Dauerlicht ist die Periodenlänge kürzer als im Wildtyp. Phytochrom und Photorezeptoren müssten also interagieren, damit sich die längere Periode des Wildtyp ergibt. Die *det1-1* Mutanten verhalten sich im Dauerdunkel, wie wenn sie sich im Dauerlicht befänden. Das betrifft nicht nur die Photomorphose, sondern auch das Verhalten der circadianen Uhr. Bei dieser Mutante ist also etwas beseitigt, was die Uhr schneller laufen lassen würde. Es zeigte sich, dass dieser Faktor im Lichteingangsweg ist und DET1 keine zentrale Komponente der Uhr ist. Die Mutante *cop1-6* verhält sich ähnlich. Die Mutante *det2* dagegen zeigt ein circadianes Verhalten wie der Wildtyp. Bei ihr ist ein Enzym des Blaulicht-Rezeptor-Weges betroffen ([891]); dieser Rezeptor-Weg ist also kein essentieller Bestandteil der Uhr.

Schließlich wurden auch Mutanten benutzt, die sich in ihrer Blühzeit vom Wildtyp unterschieden. Da die photoperiodische Zeitmessung über die circadiane Uhr geht ([180]), sind solche Mutanten Anwärter für Unterschiede im circadianen System. Solche Mutanten sind *elf* (früher blühend), tagneutrale Mutanten (*esd4*, Periodenlänge kürzer als der Wildtyp), *toc1* und spät blühende Mutanten (*CO*). Bei *elf* ist allerdings nur der Eingang zur Uhr betroffen, bei *CO* der Ausgang von der Uhr.

20.20 Zeitreihen-Analyse

Um Rhythmen zu analysieren, werden so genannte Zeitreihen-Analysen verwendet. Leider ist die Literatur dazu oft ziemlich speziell und für den Laien nicht leicht zu verstehen. Visuelle Inspektion der Daten ist gewöhnlich der erste Schritt ([1206]), aber oft sind die Rhythmen in den Daten

versteckt und spezielle Methoden müssen angewendet werden. [514] untersuchten zum Beispiel Stomata-Rhythmen von *Vicia faba* Epidermis-Stücken und zeigten, wie man aus diesen ziemlich verworrenen Daten Informationen über einen circadianen Rhythmus ziehen kann. Sie verwendeten dazu verschiedene Methoden wie gleitende Mittelwertbildung zum Glätten der Werte und Trendbereinigung. Maximum Entropie-Spektralanalyse (MESA, [1495]) wurde in dieser Arbeit und in neueren Publikationen statt der üblichen Fourier- und Periodogramm-Analyse-Methoden verwendet. Oft wird auch das chi-Quadrat Periodogramm von [1394] verwendet. Für neuere Methoden der Zeitreihen-Analyse siehe [1274]. Empfohlen werden die folgenden Publikationen, um mit den verschiedenen Methoden der Zeitreihen-Analyse vertraut zu werden: [1030], [393], [398].

Praktische Beispiele zur Zeitreihen-Analyse biologischer Rhythmen geben [331], [8], [325].

Das Registrieren der lokomotorischen Aktivität von Tieren wird häufig verwendet, um Daten zur rhythmischen Kontrolle zu erhalten (siehe zum Beispiel Abbildung 3.1). Hier werden spezielle Methoden benutzt ([333]). [788] verglich sechs verschiedene Methoden, um die Periode circadianer Rhythmen zu bestimmen.

Die meisten Zeitreihen-Analyse-Programme funktionieren nur bei stationären Rhythmen: Ihre Periodenlänge darf nicht mit der Zeit variieren. Das ist aber bei biologischen Rhythmen oft nicht der Fall. Hier wird die Methode der komplexen Demodulation empfohlen ([1389]). Sie zeigt die sich ändernden Perioden und eventuell vorhandene Phasenverschiebungen in einem Diagramm, das einem Aktogramm ähnelt, bei dem

der Aktivitätsbeginn jeden Tages durch eine Gerade (wenn die Periode konstant bleibt), durch zwei Geraden (wenn Phasenverschiebungen vorhanden sind) oder durch eine Kurve repräsentiert, die die sich ändernde Periode wiedergibt.

Spezielle Methoden werden verwendet, um die Sonnen- oder Mondorientierung von Tieren zu analysieren ([66], [1330])

Es gibt Programmpakete zur Zeitreihen-Analyse für Computer ([960], [959], [961], [324], [969]). Das Buch von [1175] enthält kurze Beschreibungen und Programme zur Zeitreihen-Analyse.

Zur Literatur über Zeitreihen-Analyse siehe [398], [1142], [820].

Literaturverzeichnis

- [1] D. Abran, M. Anctil, and M. A. Ali. Melatonin activity rhythms in eyes and cerebral ganglia of *Aplysia californica*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 96:215–222, 1994.
- [2] L. Adamec and J. Krekule. Changes in transorgan electric potential in *Chenopodium rubrum* during the course of photoperiodic flower induction. *Biol. Plant.*, 31:344–353, 1989.
- [3] D. Aeschbach and A. A. Borbely. All night dynamics of the human sleep. *J. Sleep Res.*, 2:70–81, 1992.
- [4] T. Åkerstedt. Is there an optimal sleep-wake pattern in shift work? *Scand. J. Work Environm. Health*, 24(Suppl. 3):18–27, 1998.
- [5] T. Åkerstedt and J. E. Fröberg. Psychophysiological circadian rhythms in women during 72 hours of sleep deprivation. *Waking and Sleeping*, 1:387–394, 1977.
- [6] B. Albers, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J. D. Watson. *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, Inc. New York, London, 3 edition, 1994.
- [7] U. Albrecht, Z. S. Sun, G. Eichele, and C. C. Lee. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mPer1 and mPer2, to light. *Cell*, 91:1055–1064, 1997.
- [8] J. C. Aldrich. Explanations of complex chronobiological data using triangles instead of sinusoids as proof that form is more important than theory. *J. interdisc. Cycle Res.*, 21:289–302, 1990.
- [9] R. Allada. Circadian clocks. A tale of two feedback loops. *Cell*, 112:284–286, 2003.
- [10] R. N. Allada, N. E. White, W. V. So, J. C. Hall, and M. Rosbash. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, 93:791–804, 1998.
- [11] R. Altenburger and P. Matile. Circadian rhythmicity of fragrance emission in flowers of *Hoya carnosa*. *Planta*, 174:248–252, 1988.
- [12] R. Altenburger and P. Matile. Further observations on rhythmic emission of fragrance in flowers. *Planta*, 180:194–197, 1990.
- [13] H. Am Meijer and G. Enboer. Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. *J. Sleep Res.*, 9:145–153, 2000.
- [14] C. M. Anderson and M. B. Wilkins. Control of the circadian rhythm of carbon dioxide assimilation in *Bryophyllum* leaves by exposure to darkness and high carbon dioxide concentrations. *Planta*, 177:401–408, 1989.

- [15] D. M. Anderson. Red tides. *Sci. Am.*, 271:52–58, 1994.
- [16] D. M. Anderson and B. A. Keafer. An endogenous annual clock in the toxic marine dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*. *Nature*, 325:616–617, 1987.
- [17] A. Angers, M. Y. Storozhuk, T. Duchaine, V. F. Castellucci, and L. DesGroseillers. Cloning and functional expression of an *Aplysia* 5-HT receptor negatively coupled to adenylate cyclase. *J. Neurosci.*, 18:5586–5593, 1998.
- [18] B. Antkowiak. Der Einfluss des pH auf die stationäre Glycolyse von *Saccharomyces carlsbergensis*. Staatsexamensarbeit, University of Bonn, 1987.
- [19] M. P. Antoch, E. J. Song, A. M. Hang, M. H. Vitaterna, Y. Zhao, L. D. Wilsbacher, A. M. Sangoram, D. P. King, L. H. Pinto, and J. S. Takahashi. Functional identification of the mouse circadian clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell*, 89:655–667, 1997.
- [20] S. Aoki, T. Kondo, H. Wada, and M. Ishiura. Circadian rhythm of the cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC 6803 in the dark. *J. Bacteriol.*, 179:5751–5755, 1997.
- [21] H. Arechiga and C. A. G. Wiersma. Circadian rhythm of responsiveness in crayfish visual units. *J. Neurobiol.*, 1:71–85, 1969.
- [22] H. Arendt. Efficacy of melatonin treatment in jetlag, shiftwork, and blindness. *J. Biol. Rhythms*, 12:604, 1997.
- [23] J. Arendt, S. Deveson, S. Folkard, P. Totterdell, and J. English. Use of melatonin in circadian rhythm disturbance associated with jet-lag and shift work. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 23:156–158, 1992.
- [24] C. G. Arnold. Die Blütenöffnung bei *Oenothera* in Abhängigkeit vom Licht-Dunkelrhythmus. *Planta*, 53:198–211, 1959.
- [25] B. D. Aronson, K. A. Johnson, and J. C. Dunlap. Circadian clock locus frequency: Protein encoded by a single open reading frame defines period length and temperature compensation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91:7683–7687, 1994.
- [26] B. D. Aronson, K. A. Johnson, Q. Liu, and J. C. Dunlap. Molecular analysis of the *Neurospora* clock: Cloning and characterization of the frequency and period-4 genes. *Chron. Int.*, 9:231–239, 1992.
- [27] B. D. Aronson, K. A. Johnson, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Negative feedback defining a circadian clock: Autoregulation of the clock gene frequency. *Science*, 263:1578–1584, 1994.
- [28] G. Arpaia, J. J. Loros, J. C. Dunlap, G. Morelli, and G. Macino. The interplay of light and the circadian clock: Independent dual regulation of clock-controlled gene *cgc-2(eas)*. *Plant Physiol.*, 102:1299–1305, 1993.
- [29] T. Asahira, H. Imanishis, and Y. Tsukamoto. Studies on the cornel formation in *Gladiolus*. *Mem. Coll. Agric. Kyoto Univ.*, 93:21–34, 1968.

- [30] J. Aschoff. Jahresperiodik der Fortpflanzung bei Warmblütern. *Studium Generale*, 8:742–776, 1955.
- [31] J. Aschoff. Circadian activity patterns with two peaks. *Ecology*, 47:657–662, 1966.
- [32] J. Aschoff. Annual rhythms in man. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 475–487. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [33] J. Aschoff. Biologische Uhren. *Giessener Universitätsblätter*, 9:9–20, 1981.
- [34] J. Aschoff, U. v. Saint Paul, and R. Wever. Die Lebensdauer von Fliegen unter dem Einfluss von Zeitverschiebungen. *Naturwiss.*, 58:574–574, 1971.
- [35] E. Aserinsky and N. Kleitman. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118:273–274, 1953.
- [36] I. E. Ashkenazi, F. Brok-Simoni, B. Ramot, and F. Holtzman. Blood leucocyte enzyme activities. I. Diurnal rhythm in normal individuals. *J. interdisc. Cycle Res.*, 4:193–205, 1973.
- [37] I. E. Ashkenazi, H. Hartman, B. Strulovitz, and O. Dar. Activity rhythms of enzymes in human red blood cell suspension. *J. interdisc. Cycle Res.*, 6:291–301, 1975.
- [38] M. J. Aukerman and R. M. Amasino. Molecular genetic analysis of flowering time in *Arabidopsis*. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 7:427–433, 1996.
- [39] P. M. Badot, D. Melin, and B. Millet. Turgor rhythmic variations and solute content of cells from a bean (*Phaseolus vulgaris* L.) circumnating shoot. *Chronobiologia*, 14:150, 1987.
- [40] L. H. Bailey. Greenhouse notes for 1892-93. I. Third report upon electrohorticulture. *N. Y. Agric. Exp. Stat. Bull.*, 55:147, 1892.
- [41] L. Baillaud. Les mouvements d'exploration et d'enroulement des plantes volubiles. In *Handbuch der Pflanzenphysiologie*, volume 17-2, pages 637–715. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1962.
- [42] L. Baillaud. Mouvements autonomes des tiges, vrilles et autres organes des organes volubiles et des feuilles. In *Handbuch der Pflanzenphysiologie*, volume 17/2, pages 562–634. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1962.
- [43] F. C. Baker. The effect of photoperiodism on resting treehole mosquito larvae. *Can. Entom.*, 67:149–153, 1935.
- [44] J. D. Baker, S. L. McNabb, and J. W. Truman. The hormonal coordination of behavior and physiology at adult ecdysis in *Drosophila melanogaster*. *J. Exp. Biol.*, 202:3037–3048, 1999.
- [45] J. R. Baker and R. M. Ranson. Factors affecting the breeding of the field mouse (*Microtus agrestis*). I. Light. *Proc. R. Soc. London B*, 110:113–332, 1932.

- [46] M. A. Baker. A brain-cooling system in mammals. *Sc. American*, 240:114–122, 1979.
- [47] I. Balzer and R. Hardeland. Action of kynuramine in a dinoflagellate: Stimulation of bioluminescence in *Gonyaulax polyedra*. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 94:129–132, 1989.
- [48] I. Balzer and R. Hardeland. Photoperiodism and effects of indoleamines in a unicellular alga, *Gonyaulax polyedra*. *Science*, 253:795–797, 1991.
- [49] I. Balzer and R. Hardeland. Effects of indoleamines and short photoperiods on the encystment of *Gonyaulax polyedra*. *Chron. Int.*, 9:260–265, 1992.
- [50] I. Balzer and R. Hardeland. Melatonin in algae and higher plants - possible new roles as a phytohormone and antioxidant. *Bot. Acta*, 109:180–183, 1996.
- [51] I. Balzer, B. Pöggeler, and R. Hardeland. Circadian rhythms of indoleamines in a dinoflagellate, *Gonyaulax polyedra*: Persistence of melatonin rhythm in constant darkness and relationship to 5-methoxytryptamine. In Y. Touitou, F. Arendt, and P. Pévet, editors, *Melatonin and the pineal gland. From basic science to clinical application*, pages 183–186. Elsevier, Amsterdam, 1993.
- [52] T. K. Bardal, A. Johnsson, and D. Chapman. Short-period circunutations found in sunflower hypocotyls in satellite orbit. a reappraisal of data from spacelab-1. *J. Grav. Physiol.*, 10:1–10, 2003.
- [53] R. B. Barlow. Seasonal changes in the modulation of sensitivity of the *Limulus* lateral eye. *Biol. Bull.*, 163:380, 1982.
- [54] R. B. Barlow. Circadian rhythms in the *Limulus* visual system. *J. Neurosci.*, 3:856–870, 1983.
- [55] R. B. Barlow, S. J. Bolanski, and M. L. Brachman. Efferent optic nerve fibers mediate circadian rhythms in the *Limulus* eye. *Science*, 197:86–89, 1977.
- [56] R. B. Barlow, S. C. Chamberlain, and J. Z. Levinson. *Limulus* brain modulates the structure and function of the lateral eyes. *Science*, 210:1037–1039, 1980.
- [57] R. B. Barlow, L. C. Ireland, and L. Kass. Inhibition in the *Limulus* lateral eye. *Nature*, 296:65–66, 1982.
- [58] B. M. Barnes. Freeze avoidance in a mammal: Body temperature below 0°C in an arctic hibernator. *Science*, 244:1593–1595, 1989.
- [59] B. M. Barnes, M. Kretzman, P. Licht, and I. Zucker. The influence of hibernation on testis growth and spermatogenesis in the golden mantled ground squirrel, *Spermophilus lateralis*. *Biol. Reprod.*, 35:1289–1297, 1986.
- [60] F. H. Barnwell. Variation in the form of the tide and some problems it poses for biological timing systems. In P. J. DeCoursey, editor, *Biological rhythms in the marine environment*, page 161.187. University

- of South Carolina Press, Columbia, 1976.
- [61] H. D. Barrs. Cyclic variations in stomatal aperture, transpiration, and leaf water potential under constant environmental conditions. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 22:223–236, 1971.
- [62] E. B. Basden. Diapause in *Drosophila* (Diptera: Drosophilidae). *Proc. Royal Entomological Society of London*, 29:114–118, 1954.
- [63] T. I. Baskin and M. Iino. An action spectrum in the blue and ultraviolet for phototropism in alfalfa. *Photochem. Photobiol.*, 46:127–136, 1987.
- [64] R. Batra and R. B. Barlow. Efferent control of pattern vision in *Limulus*. *J. Gen. Physiol.*, 95:229–244, 1990.
- [65] A. Batschauer. Photoreceptors of higher plants. *Planta*, 206:479–492, 1998.
- [66] E. Batschelet. *Statistical methods for the analysis of problems in animal orientation and certain biological rhythms*. AIBS monograph. American Institute of Biological Sciences, 1965.
- [67] B.-A. Battelle, W. Andrews, A. B. G. Calman, J. R. Sellers, R. M. Greenberg, and W. C. Smith. A myosin III from *Limulus* eyes is a clock-regulated phosphoprotein. *J. Neurosci.*, 18:4548–4559, 1998.
- [68] E. J. Batutis and E. E. Ewing. Far-red reversal of red light effect during long-night induction of potato (*Solanum tuberosum* L.) tuberization. *Plant Physiol.*, 69:672–674, 1982.
- [69] C.W. Bazil. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy and Behavior*, 4:39–45, 2003.
- [70] J. Beau. Activity rhythms in mice: III. Stability and plasticity of rhythm characteristics in experimental and environmental conditions. *Physiol. Behav.*, 52:231–235, 1992.
- [71] S. D. Beck. *Animal photoperiodism*. Holt, Rinehart and Winston, N.Y., 1963.
- [72] S. D. Beck. *Insect photoperiodism*. Ac.Press, NY, London etc, 2 edition, 1980.
- [73] C. D. Becker. Environmental cues of estrus in the North American red squirrel (*Tamiasciurus hudsonicus* Bangs). *Can. J. Zool.*, 71:1326–1333, 1993.
- [74] A. L. Beckman, T. L. Stanton, and E. Satinoff. Characterization of midbrain components of the trigger for arousal from hibernation. *Am. J. Physiol.*, 230:368–375, 1976.
- [75] A. L. Beckman, T. L. Stanton, and E. Satinoff. Inhibition of the CNS trigger process for arousal from hibernation. *Am. J. Physiol.*, 230:1018–1025, 1976.
- [76] G. Behrmann and R. Hardeland. Bioluminescence and diurnal rhythmicity in dinoflagellates. Institute of Scientific Film Göttingen, 1999.

- [77] D. Bell-Pedersen. Understanding circadian rhythmicity in *Neurospora crassa*: From behavior to genes and back again. *Fungal Gen. Biol.*, 29:1–18, 2000.
- [78] D. Bell-Pedersen, N. Garceau, and J. J. Loros. Circadian rhythms in fungi. *J. Genet.*, 75:387–401, 1996.
- [79] D. Bell-Pedersen, Z. A. Lewis, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. The *Neurospora* circadian clock regulates a transcription factor that controls rhythmic expression of the output *eas(ccg-2)* gene. *Molecular Microbiol.*, 41:897–909, 2001.
- [80] D. Bell-Pederson, M. L. Shinohara, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Circadian clock-controlled genes isolated from *Neurospora crassa* are late night- to early morning-specific. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93:13096–13101, 1996.
- [81] B. P. Belousov. Collection of abstracts of radiation medicine. *Sb. Ref. Radiats. Med. Medgiz*, page 145, 1958.
- [82] M. P. Belvin, H. Zhou, and J. C. P. Yin. The *Drosophila* dCREB2 gene affects the circadian clock. *Neuron*, 22:777–787, 1999.
- [83] S. Benloucif, M. I. Masana, and M. L. Dubocovich. Light-induced phase shifts of circadian activity rhythms and immediate early gene expression in the suprachiasmatic nucleus are attenuated in old C3H/HeN mice. *Brain Res.*, 747:34–42, 1997.
- [84] J. A. Benson and J. W. Jacklet. Circadian rhythm of output from neurones in the eye of *Aplysia*. I. Effects of deuterium oxide and temperature. *J. Exp. Biol.*, 70:151–166, 1977.
- [85] J. A. Benson and J. W. Jacklet. Circadian rhythm of output from neurones in the eye of *Aplysia*. III. Effects of light on clock and receptor output measured in the optic nerve. *J. Exp. Biol.*, 70:183–194, 1977.
- [86] J. A. Benson and J. W. Jacklet. Circadian rhythm of output from neurones in the eye of *Aplysia*. IV. A model of the clock: Differential sensitivity to light and low temperature pulses. *J. Exp. Biol.*, 70:195–211, 1977.
- [87] S. Benzer. Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by counter-current distribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 58:1112–1119, 1967.
- [88] K. Beppu, T. Yoshida., and M. T. Kimura. Seasonal life cycles and adaptations of four species of *Drosophila* at high altitudes in Central Japan. *Jap. J. Entomol.*, 64:627–635, 1996.
- [89] R. J. Berger. Comparative aspects of energy metabolism, body temperature and sleep. *Acta Physiol. Scand.*, 133 Suppl. 574:21–27, 1988.
- [90] R. J. Berger. Cooling down to hibernate: Sleep and hibernation constitute a physiological continuum of energy conservation. *Neurosc. Lett.*, 154:213–216, 1993.
- [91] S. Berger, J. Dirk, L. von Lindern, D. Wolff, and D. Mergenhagen.

- Temperature dependency of circadian period in a single cell (*Ace-tabularia*). *Bot. Acta*, 105:382–386, 1992.
- [92] J. A. Bernal-Moreno, M. Miranda-Anaya, and M. L. Fanjul-Moles. Phase shifting the erg amplitude circadian rhythm of juvenile crayfish by caudal monochromatic illumination. *Biol. Rhythm Res.*, 27:299–301, 1996.
- [93] N. J. Berner, D. A. Grahn, and H. C. Heller. 8-OH-DPAT-sensitive neurons in the nucleus raphe magnus modulate thermoregulatory output in rats. *Brain Res.*, 831:155–164, 1999.
- [94] G. Bernier. *Sinapis alba* L. In L. T. Evans, editor, *The induction of flowering*, pages 305–327. Macmillan of Australia, 1969.
- [95] G. Bernier. Structural and metabolic changes in the shoot apex in transition to flowering. *Can. J. Bot.*, 49:803–819, 1971.
- [96] G. Bernier, A. Havelange, C. Housa, A. Petitjean, and P. Lejeune. Physiological signals that induce flowering. *Plant Cell*, 5:1147–1155, 1993.
- [97] P. Berthold. Relationship between migratory restlessness and migration distance in six *Sylvia* species. *Ibis*, 155:594–599, 1973.
- [98] P. Berthold. Circannuale Rhythmik: Freilaufende selbsterregte Periodik mit lebenslanger Wirksamkeit bei Vögeln. *Naturwiss.*, 65:546–547, 1978.
- [99] P. Berthold. *Bird migration. A general survey*. Oxford University Press, 2nd edition, 2001.
- [100] P. Berthold, E. Gwinner, and H. Klein. Circannuale Periodik bei Grasmücken. I. Periodik des Körpergewichts, der Mauser und der Nachtunruhe bei *Sylvia atricapilla* und *S. borin* unter verschiedenen konstanten Bedingungen. *J. Ornithol.*, 113:170–190, 1972.
- [101] P. Berthold and U. Querner. Genetic basis of molt, wing length, and body weight in a migratory bird species, *Sylvia atricapilla*. *Experientia*, 38:801–802, 1982.
- [102] A. Betz and B. Chance. Phase relationship of glycolytic intermediates in yeast cells with oscillatory metabolic control. *Arch. Biochem. Biophys.*, 109:585–94, 1965.
- [103] S. A. Binkley, J. B. Rieberman, and K. B. Reilly. The pineal gland: A biological clock in vitro. *Science*, 202:1198–1200, 1978.
- [104] T. H. Bissonette. Modification of mammalian sexual cycles. I. Reactions of ferrets (*Putorius vulgaris*) of both sexes to electric light added after dark in November and December. *Proc. R. Soc. London B*, 110:332–336, 1932.
- [105] B. Bjerner and A. Swensson. Shift work and the rhythmus. *Acta Med Scand Suppl*, 278:102–107, 1953.
- [106] M. Black and P. F. Wareing. Growth studies in woody species. VII. Photoperiodic control of germination in *Betula pubescence* Ehsh. *Physiol. Plant.*, 8:300–316, 1955.

- [107] G. M. Blake. Control of diapause by an 'internal clock' in *Anthrenus verbasci* (L.) (Col. Dermestidae). *Nature*, 183:126–127, 1959.
- [108] E. Blanchardon, B. Grima, A. Klarsfeld, E. Chelot, P. E. Hardin, T. Preat, and F. Rouyer. Defining the role of *Drosophila* lateral neurons in the control of activity and eclosion rhythms by targeted genetic ablation and PERIOD overexpression. *Eur. J. Neurosci.*, 13:871–888, 2001.
- [109] J. L. Blank and T. Ruf. Effect of reproductive function on cold tolerance in deer mice. *Am. J. Physiol.*, 263:820–826, 1992.
- [110] I. Blaschke, P. Lang, A. Hofbauer, W. Engelmann, and C. Helfrich-Förster. Preliminary action spectra suggest that the clock cells of *Drosophila* are synchronized to the external LD-cycle by the compound eyes plus extraretinal photoreceptors. In N. Elsner and H.-U. Schnitzler, editors, *Brain and Evolution*, Proceedings of the 24th Göttingen Neurobiology Conference, page 30. Thieme Stuttgart New York, 1996.
- [111] B. Blasius, R. Neff, F. Beck, and U. Lüttge. A model for photosynthetic oscillations in crassulacean acid metabolism. *J. Theor. Biol.*, 184:345–351, 1997.
- [112] B. Blasius, R. Neff, F. Beck, and U. Lüttge. Oscillatory model of crassulacean acid metabolism with a dynamic hysteresis switch. *Proc. R. Soc. London*, 266:93–101, 1999.
- [113] J. Blau and M. W. Young. Cycling vrille expression is required for a functional *Drosophila* clock. *Cell*, 99:661–671, 1999.
- [114] E. Bleuler. Dementia praecox oder die gruppe der schizophrenien. In G. Aschaffenburg, editor, *Handbuch der Psychiatrie*, volume Spezieller Teil. 4. Abteilung, 1.Hälfte. Deuticke, Leipzig, 1911.
- [115] J. Bligh. *Temperature regulation in mammals and other vertebrates*. North-Holland Publ., Amsterdam, 1973.
- [116] G. D. Block. Studying the snail's clock at better than a snail's pace. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 29:71–75, 1996.
- [117] G. D. Block, M. Geusz, S. B. S. Khalsa, K. Manivannan, S. Michel, and D. Whitmore. Unwinding the snail's clock: Cellular analysis of a retinal circadian pacemaker. *Netherlands J. Zoology*, 44:550–562, 1994.
- [118] G. D. Block, M. Guesz, S. B. Khalsa, S. Michel, and D. Whitmore. Circadian rhythm generation, expression and entrainment in a molluscan model system. *Progr. Brain Res.*, 111:93–102, 1996.
- [119] G. D. Block, S. B. Khalsa, D. G. McMahon, S. Michel, and M. Guesz. Biological clocks in the retina: Cellular mechanisms of biological timekeeping. *Int. Rev. Cytolog.*, 146:83–144, 1993.
- [120] G. D. Block and D. G. McMahon. Localized illumination of the *Aply-*

- sia* and *Bulla* eye reveals new relationships between retinal layers. *Brain Res.*, 265:134–137, 1983.
- [121] G. D. Block and D. G. McMahon. Cellular analysis of the *Bulla* ocular circadian pacemaker system: III. Localization of the circadian pacemaker. *J. Comp. Physiol. A*, 155:387–396, 1984.
- [122] F. Boer. Lindauer Bilderbogen Nr. 5. Jan Thorbeck Verlag, Sigmaringen, 1948.
- [123] R. J. Bogumil, M. Ferin, and R. L. vande Wiele. Mathematical studies of the human menstrual cycle. II. Simulation performance of a model of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35:144–156, 1972.
- [124] O. Böhm. Wirkung Turgorbeeinflussender Substanzen auf die circadiane Blütenblattbewegung von *Kalanchoe blossfeldiana*. Master's thesis, Universität Tübingen, 1974.
- [125] I. Bollig. Photoperiodic time measurement and circadian leaf movement in *Pharbitis nil* controlled by the same clock? *Z. Pflanzenphysiol.*, 77:54–69, 1975.
- [126] I. Bollig, M. K. Chandrashekar, W. Engelmann, and A. Johnsson. Photoperiodism in *Chenopodium rubrum* - an explicit version of the Bünning hypothesis. *Int. J. Chronobiol.*, 4:83–96, 1976.
- [127] A. Borbely, I. Tobler, P. Achermann, and B. Geering. Bits of sleep. Explore the facts behind the mystery. <http://www.unizh/phar/sleepcd>, 1999.
- [128] A. A. Borbely. A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.*, 1:195–204, 1982.
- [129] A. A. Borbely. Commentary on the articles by Arendt, Weaver, Mahle et al., and Guardiola-Lemaitre. *J. Biol. Rhythms*, 12:707–708, 1997.
- [130] A. A. Borbely and A. Wirz-Justice. Sleep, sleep deprivation and depression. *Hum. Neurobiol.*, 1:205–210, 1982.
- [131] C. E. Borgeson and B.J Bowman. Blue light-reducible cytochromes in membrane fractions from *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 78:433–437, 1985.
- [132] H. Borghi, S. Puiseux-Dao, and A.-C. Dazy. The effects of blue and red light on *Acetabularia mediterranea* after a long dark period: Recovery of the endogenous rhythms of transcellular electrical potential and chloroplast velocity. *Can. J. Bot.*, 64:1134–1137, 1986.
- [133] R. Bornkamm. Ein Jahresrhythmus des Wachstums bei *Lemna minor* L. *Planta*, 69:178–186, 1966.
- [134] H. A. Borthwick, S. B. Hendricks, E. H. Toole, and V. K. Toole. Action of light on lettuce seed germination. *Bot. Gazette*, 115:205–225, 1954.
- [135] J. A. Boulant. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. *Fed. Proc.*, 40:2843–2850, 1981.
- [136] Z. Boulos and B. Rusak. Phase-response curves and the dual-oscillator model of circadian pacemakers. In J. Aschoff, S. Daan, and

- G. Groos, editors, *Vertebrate circadian systems*, pages 215–223. Springer Berlin, 1982.
- [137] Z. Boulos and M. Terman. Food availability and daily biological rhythms. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 4:119–131, 1980.
- [138] J.-J. Bounhiol and C. Moulinier. L'opacité crânienne et ses modifications naturelles et expérimentelles chez le ver à soie. *C. R. Acad. Sci.*, 261:2739–2741, 1965.
- [139] C. Bowler. Phytochrome signal transduction pathways are regulated by reciprocal control mechanisms. *Genes Dev.*, 8:2188–2202, 1994.
- [140] B. B. Boyer and B. M. Barnes. Molecular and metabolic aspects of mammalian hibernation. *Bioscience*, 49:713–724, 1999.
- [141] M. J. Bradbury, W. C. Dement, and D. M. Edgar. Serotonin-containing fibers in the suprachiasmatic hypothalamus attenuate light-induced phase delays in mice. *Brain Res.*, 768:125–134, 1997.
- [142] R. L. Bradley and K. J. Reddy. Cloning, sequencing, and regulation of the global nitrogen regulator gene *ntcA* in the unicellular diazotrophic cyanobacterium *Cyanothece* sp. strain BH68K. *J. Bacteriol.*, 179:4407–4410, 1997.
- [143] W. E. Bradshaw. Major environmental factors inducing the termination of larval diapause in *Chaoborus americanus* Johannsen (Diptera: Culicidae). *Biol. Bull.*, 139:2–8, 1969.
- [144] W. E. Bradshaw. Interaction of food and photoperiod in the termination of larval diapause in *Chaoborus americanus* (Diptera: Culicidae). *Biol. Bull.*, 139:476–484, 1970.
- [145] W. E. Bradshaw. Photoperiodic control in the initiation of diapause by *Chaoborus americanus*. *Ann. Entomol. Soc. Amer.*, 65:755–756, 1972.
- [146] W. E. Bradshaw and L. P. Lounibos. Photoperiodic control of development in the pitcher-plant mosquito, *Wyeomyia smithii*. *Can. J. Zool.*, 50:713–719, 1972.
- [147] J. Brady. *Biological timekeeping*. Soc. Exp. Biol seminar series 14. Cambridge Univ. Press, 1982.
- [148] R. D. Brain, J. A. Freeberg, C. V. Weiss, and W. R. Briggs. Blue light-induced absorbance changes in membrane fractions from corn and *Neurospora*. *Plant Physiol.*, 59:948–952, 1977.
- [149] G. C. Brainard, M. D. Rollag, and J. P. Hanifin. Photic regulation of melatonin in humans: Ocular and neural signal transduction. *J. Biol. Rhythms*, 12:575–578, 1997.
- [150] N. Brantjes. Sphingophilous flowers, function of their scent. In N. Brantjes, editor, *Pollination and dispersal*, pages 27–46. Nijmegen, Department of Botany, 1973.
- [151] N. Brantjes. Sensory responses to flowers in night flying moths. In A. J. Richards, editor, *The pollination of flowers by insects*, pages 13–19. Academic Press, London, 1978.

- [152] A. R. Braun, T. J. Balkin, N. J. Wessenden, F. Gwadry, R. E. Casson, M. Varga, P. Baldwin, G. Belinky, and P. Herscovitch. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projection during human rapid eye movement sleep. *Science*, 279:91–95, 1998.
- [153] C. L. Brehm. Der Zug der Vögel. *Ibis*, 21:912–922, 1828.
- [154] H. Bretzl. *Botanische Forschungen des Alexanderfeldzuges*. Teubner Leipzig, 1903.
- [155] K. Brinkmann. Temperatureinflüsse auf die circadiane Rhythmik von *Euglena gracilis* bei mixotrophie und autotrophie. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 2:121–132, 1971.
- [156] S. J. Britz and W. R. Briggs. Circadian rhythms of chloroplast orientation and photosynthetic capacity in *Ulva*. *Plant Physiol.*, 58:22–27, 1976.
- [157] H. Broda, D. Brugge, K. Homma, and J.W. Hastings. Circadian communication between unicells? Effects on period by cell-conditioning of medium. *Cell Biophys.*, 8:47–67, 1985.
- [158] H. Broda, D. v. Gooch, W. Taylor, and N. Aiuto. Acquisition of circadian bioluminescence data in *Gonyaulax* and an effect of the measurement procedure on the period of the rhythm. *J. Biol. Rhythms*, 1:251–263, 1986.
- [159] H. Broda and H. G. Schweiger. Long-term measurement of endogenous diurnal oscillations of the electrical potential in an individual *Acetabularia* cell. *Eur. J. Cell Biol.*, 26:1–4, 1981.
- [160] S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: The role of mitochondria. *Chron. Int.*, 9:222–230, 1992.
- [161] S. Brody and S. A. Martins. Circadian rhythm in *Neurospora crassa*: Effects of unsaturated fatty acids. *J. Bacteriol.*, 137:912–915, 1979.
- [162] T. Brogardh and A. Johnsson. Effects of lithium on stomatal regulation. *Z. Naturf.*, 29c:298–300, 1974.
- [163] T. Brogardh and A. Johnsson. Oscillatory transpiration and water uptake of *Avena* plants. III. Action of heavy water on the oscillations. *Physiol. Plant.*, 31:112–118, 1974.
- [164] T. Brogardh and A. Johnsson. Effects of magnesium, calcium and lanthanum ions on stomatal oscillations in *Avena sativa* L. *Planta*, 124:99–103, 1975.
- [165] T. Brogardh and A. Johnsson. Regulation of transpiration in *Avena*. Responses to white light steps. *Physiol. Plant.*, 35:115–125, 1975.
- [166] F. H. Bronson. Are humans seasonally photoperiodic? *J. Biol. Rhythms*, 19:180–192, 2004.
- [167] F. H. Bronson. Not a brick, not even a pebble. *J. Biol. Rhythms*, 19:196–197, 2004.
- [168] A. H. Brown. Circumnutations: from Darwin to space flights. *Plant Physiol*, 101:345–348, 1993.

- [169] E. N. Brown, Y. Choe, T. L. Shanaham, and C. A. Czeisler. A mathematical model of diurnal variations in human plasma melatonin levels. *Am. J. Physiol.*, 272:E506–516, 1997.
- [170] V. G. Bruce. The biological clock in *Chlamydomonas reinhardi*. *J. Protozool.*, 17:328–334, 1970.
- [171] V. G. Bruce. Mutants of the biological clock in *Chlamydomonas reinhardi*. *Genetics*, 70:537–548, 1972.
- [172] V. G. Bruce. Recombinants between clock mutants of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Genetics*, 77:221–230, 1974.
- [173] V. G. Bruce and N. C. Bruce. Diploids of clock mutants of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Genetics*, 77:221–230, 1978.
- [174] V. G. Bruce and C. S. Pittendrigh. Temperature independence in a unicellular ‘clock’. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 42:676–682, 1956.
- [175] R. Brun. *Die Raumorientierung der Ameisen*. Gustav Fischer, 1914.
- [176] T. R. Bryant. Gas exchange in dry seeds: Circadian rhythmicity in the absence of DNA replication, transcription, and translation. *Science*, 178:634–636, 1972.
- [177] A. Bult, L. Hiestand, E. A. Van der Zee, and C. B. Lynch. Circadian rhythms differ between selected mouse lines: a model to study the role of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res. Bull.*, 32:623–7, 1993.
- [178] W. E. Bunney and B. G. Bunney. Molecular clock genes in man and lower animals: Possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacol.*, 22:335–345, 2000.
- [179] E. Bünning. Über die Erbllichkeit der Tagesperiodizität bei den *Phaseolus*-Blättern. *Jahrb. Wiss. Bot.*, 77:282–320, 1932.
- [180] E. Bünning. Die endogene Tagetherhythmik als Grundlage der photoperiodischen Reaktion. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.*, 54:590–607, 1936.
- [181] E. Bünning. Zur Physiologie der endogenen Jahresrhythmik in Pflanzen, speziell in Samen. *Z. Naturf.*, 4b:167–176, 1949.
- [182] E. Bünning. Erbliche Jahresrhythmen bei Pflanzen. *Umschau*, 51:268–270, 1951.
- [183] E. Bünning. *The physiological clock*. Springer New York, 1967.
- [184] E. Bünning. *Die physiologische Uhr. Circadiane Rhythmik und Biochronometrie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 3 edition, 1977.
- [185] E. Bünning. *The physiological clock*, volume 1 of *Heidelberg Science Library*. Springer New York, 2 edition, 1983.
- [186] E. Bünning. Evolution der circadianen Rhythmik und ihrer Nutzung zur Tageslängenmessung. *Naturwiss.*, 73:70–77, 1986.
- [187] E. Bünning and I. Moser. Interference of moon light with the photoperiodic measurement of time by

- plants, and their adaptive rection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 62:1018–1022, 1969.
- [188] H. Burla. Systematik, Verbreitung und Ökologie der *Drosophila*-Arten der Schweiz. *Rev. Suisse Zool.*, 58:23–157, 1951.
- [189] G. Busch. Über die photoperiodische Formänderung der Chloroplasten von *Selaginella serpens*. *Biol. Zentralblatt*, 72:598–629, 1953.
- [190] W. L. Butler, K. H. Norris, H. W. Siegelman, and S. B. Hendricks. Detection, assay, and preliminary purification of the pigment controlling photoresponsive development of plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 45:1703–, 1959.
- [191] T. E. Byrne, M. R. Wells, and C. H. Johnson. Circadian rhythms of chemotaxis to ammonium and of methylammonium uptake in *Chlamydomonas*. *Plant Physiol*, 98:879–886, 1992.
- [192] M. Cabanac. Temperature regulation. *Am. Rev. Physiol.*, 37:415–439, 1975.
- [193] A. Cagnacci, K. Kräuchi, A. WirzJustice, and A. Volpe. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J. Biol. Rhythms*, 12:509–517, 1997.
- [194] B. G. Calman and S. C. Chamberlain. Distinct lobes of *Limulus* ventral photoreceptors. II. Structure and ultrastructure. *J. Gen. Physiol.*, 80:839–862, 1982.
- [195] B. G. Calman and S. C. Chamberlain. Localization of actin filaments and microtubules in the cells of the *Limulus* lateral and ventral eyes. *Visual Neurosci.*, 9:365–375, 1992.
- [196] B. G. Calman, M. A. Lauerma, A. W. Andrews, M. Schmidt, and B. A. Battelle. Central projections of *Limulus* photoreceptor cells revealed by a photoreceptor-specific monoclonal antibody. *J. Comp. Neurol.*, 313:553–562, 1991.
- [197] S. S. Campbell and P. J. Murphy. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science*, 279:396–399, 1998.
- [198] S. S. Campbell and I. Tobler. Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 8:269–300, 1984.
- [199] C. Carey, G. L. Florant, B. A. Wunder, and B. Horwitz. *Life in the cold: Ecological, physiological and molecular mechanisms*. Westview Press, Boulder, 1993.
- [200] G. A. Carpenter and S. Grossberg. A neural theory of circadian rhythms: The gated pacemaker. *Biol. Cybern.*, 48:35–50, 1983.
- [201] D. J. Carr. A critical experiment on Bünning's theory of photoperiodism. *Z. Naturf.*, 76:570–, 1952.
- [202] I. A. Carré. Genetic dissection of the photoperiod-sensing mechanism in the long-day plant *Arabidopsis thaliana*. In *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology, pages 257–269. Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC, 1998.

- [203] M. A. Carskadon and W. C. Dement. Daytime sleepiness: quantification of a behavioral state. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 11:307–317, 1987.
- [204] H. L. Carson and H. D. Stalker. Reproductive diapause in *Drosophila robusta*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 34:124–129, 1948.
- [205] P. J. Carter, C. A. Fewson, G. A. Nimmo, H. G. Nimmo, and M. B. Wilkins. Roles of circadian rhythms, light and temperature in the regulation of phosphoenolpyruvate carboxylase in crassulacean acid metabolism. *Crassulacean Acid Metabolism: Biochemistry, Ecophysiology and Evolution. Ecological Studies Vol.*, 114:46–52, 1996.
- [206] P. J. Carter, H. G. Nimmo, C. A. Fewson, and M. B. Wilkins. Circadian rhythms in the activity of a plant protein kinase. *EMBO J.*, 10:2063–2068, 1991.
- [207] J. J. Casal, R. A. Sanchez, and J. F. Botto. Modes of action of phytochromes. *J. Exp. Bot.*, 49:127–138, 1998.
- [208] J. J. Casal, R. A. Sanchez, and M. J. Yanovsky. The function of phytochrome A. *Plant Cell and Environment*, 20:813–819, 1997.
- [209] A. R. Cashmore, J. A. Jarillo, Y.-J. Wu, and D. Liu. Cryptochromes: Blue light receptors for plants and animals. *Science*, 284:760–765, 1999.
- [210] T. Caspar and B. G. Pickard. Gravotropism in a starchless mutant of *Arabidopsis*. Implications for the starch-statolith theory. *Planta*, 177:185–197, 1989.
- [211] H. Caspers. Rhythmische Erscheinungen in der Fortpflanzung von *Clunio marinus* (Dipt., Chironomidae) und das Problem der lunaren Periodizität bei Organismen. *Arch. Hydrobiol.*, 18 Suppl.:415–599, 1951.
- [212] H. Caspers. Spawning periodicity and habitat of the palolo worm *Eunice viridis* in the Samoan islands. *Marine Biol.*, 79:229–236, 1984.
- [213] V. M. Cassone. Melatonin in vertebrate circadian rhythm. *Chron. Int.*, 15:457–473, 1993.
- [214] V. M. Cassone and A. K. Natesan. Time and time again: The phylogeny of melatonin as a transducer of biological time. *J. Biol. Rhythms*, 12:489–497, 1997.
- [215] V. M. Cassone, W. S. Warren, D. S. Brooks, and J. Lu. Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 8:S73–S81, 1993.
- [216] M. F. Ceriani, T. K. Darlington, D. Staknis, P. Mas, A. A. Petti, C. J. Weitz, and S. A. Kay. Light-dependent sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME. *Science*, 285:553–568, 1999.
- [217] M. K. Chailakhyan. New facts in support of the hormonal theory of plant development. *Dokl. Acad. Sci. USSR*, 13:79–83, 1936.
- [218] M. K. Chailakhyan. On the hormonal theory of plant development.

- C. R. Dokl. Acad. Sci. URSS, 3:442, 1936.
- [219] M. K. Chailakhyan. Concerning the hormonal nature of plant development processes. *C. R. Dokl. Acad. Sci. URSS*, 16:227, 1937.
- [220] M. K. Chailakhyan. Internal factors of plant flowering. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 19:1–36, 1968.
- [221] M. K. Chailakhyan. Flowering and photoperiodism of plants. *Plant Sci. Bull.*, 16:1–7, 1970.
- [222] M. K. Chailakhyan, L. I. Yanina, A. G. Devedzhyan, and G. N. Lotova. Photoperiodism and tuber formation in grafting of tobacco onto potato. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 257:1276–1280, 1981.
- [223] S. C. Chamberlain. Circadian rhythms in the horseshoe crab lateral eye: Signal transduction and photostasis. *Bioelectrochem. Bioenergetics*, 45:111–121, 1998.
- [224] S. C. Chamberlain and R. B. Barlow. Morphological correlates of efferent circadian activity and light adaptation in the *Limulus* lateral eye. *Biol. Bull.*, 153:418–419, 1977.
- [225] S. C. Chamberlain and R. B. Barlow. Light and efferent activity control rhabdom turnover in *Limulus* photoreceptors. *Science*, 206:361–363, 1979.
- [226] S. C. Chamberlain and R. B. Barlow. Neuroanatomy of the visual afferents in the horseshoe crab (*Limulus polyphemus*). *J. Comp. Neurol.*, 192:387–400, 1980.
- [227] B. Chance, K. Pye, and J. Higgins. Waveform generation by enzymatic oscillators. *IEEE Spectrum*, 4:79–86, 1967.
- [228] M. K. Chandrashekar and W. Engelmann. Early and late subjective night phases of the *Drosophila pseudoobscura* circadian rhythm require different energies of blue light for phase shifting. *Z. Naturf.*, 28c:750–753, 1973.
- [229] M. K. Chandrashekar and W. Engelmann. Amplitude attenuation of the circadian rhythm in *Drosophila* with light pulses of varying irradiance and duration. *Int. J. Chronobiol.*, 4:231–240, 1976.
- [230] B. Chang and H. Nakashima. Isolation of temperature sensitive rhythm mutant in *Neurospora crassa*. *Genes Gen. Syst.*, 73:71–73, 1998.
- [231] T. H. Chen, T. L. Chen, L. M. Hung, and T. C. Huang. Circadian rhythm in acid uptake by *Synechococcus* RF-1. *Plant Physiol.*, 97:55–59, 1991.
- [232] Y. Chen, M. Hunter-Ensor, P. Schotland, and A. Seghal. Alterations of per RNA in noncoding regions affect periodicity of circadian behavioral rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 13:364–379, 1998.
- [233] Y. B. Chen, J. P. Zehr, and M. Mellon. Growth and nitrogen fixation of the diazotrophic filamentous nonheterocystous cyanobacterium *Trichodesmium* sp. IMS 101 in defined media: Evidence for a circadian rhythm. *J. Phycol.*, 32:916–923, 1996.

- [234] Y. Cheng and P. E. Hardin. *Drosophila* photoreceptors contain an autonomous circadian oscillator that can function without period mRNA cycling. *J. Neurosci.*, 18:741–750, 1998.
- [235] N. Cholodny. Beiträge zur Analyse der geotropischen Reaktion. *Jahrb. Wiss. Bot.*, 65:447–459, 1926.
- [236] C. Clauser. *Die Kopfuhr*. Stuttgart, 1954.
- [237] R. C. Clough and R. D. Vierstra. Phytochrome degradation. *Plant, Cell Environ.*, 20:713–721, 1997.
- [238] J. Cohen. *Psychological time in health and disease*. Thomas, Springfield, Ill., 1967.
- [239] J. Colasanti and V. Sundaresan. 'Florigen' enters the molecular age: Long-distance signals that cause plants to flower. *Trends Biochem. Sci.*, 25:236–240, 2000.
- [240] P. Colepicolo, V. C. P. C. Camarero, and J. W. Hastings. A circadian rhythm in the activity of superoxide dismutase in the photosynthetic alga *Gonyaulax polyedra*. *Chron. Int.*, 9:266–268, 1992.
- [241] P. Colepicolo, T. Roenneberg, D. Morse, W. Taylor, and J. W. Hastings. Circadian regulation of bioluminescence in the dinoflagellate *Pyrocystis lunula*. *J. Phycol.*, 29:173–179, 1993.
- [242] M. Collett, J. C. Dunlap, and J. J. Loros. The clock affecting 1 mutation of neurospora is a recurrence of the frq7 mutation. *Fungal Gen. Newslet.*, 48:7–9, 2001.
- [243] W. P. Colquhoun. Rhythms in performance. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral Neurobiology*, volume 4, pages 333–350. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [244] C. S. Colwell. Light and serotonin interact in affecting the circadian system of *Aplysia*. *J. Comp. Physiol. A*, 167:841–846, 1990.
- [245] C. S. Colwell, S. B. S. Khalsa, and G. D. Block. Cellular mechanisms of entrainment. *Chron. Int.*, 9:163–179, 1992.
- [246] J. Comoli, W. Taylor, and J. W. Hastings. An inhibitor of protein phosphorylation stops the circadian oscillator and blocks light-induced phase shifting in *Gonyaulax polyedra*. *J. Biol. Rhythms*, 9:13–26, 1994.
- [247] A. Conti and G. J. M. Maestroni. Melatonin rhythm in mice and its role in autoimmune diseases. *Front. Horm. Res.*, 23:52–61, 1997.
- [248] H. M. Cooper, M. Herlin, and E. Nevo. Visual system of a naturally microphthalmic mammal: The blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *J. Comp. Neurol.*, 328:313–350, 1993.
- [249] S. A. Corbet, R. D. Sellick, and N. G. Willoughby. Notes on the biology of the mayfly *Povilla adusta* in west africa. *J. Zool. Lond*, 172:491–502, 1974.
- [250] G. Cornelius. On the existence of circadian rhythms in human erythrocyte suspensions. Enzyme activities and membrane functions. *J. Interdisc. Cycle Res*, 11:55–68, 1980.

- [251] G. Cornelius and L. Rensing. Daily rhythmic changes in Mg²⁺-dependent ATPase activity in human red blood cell membranes in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Communication*, 71:1269–1272, 1976.
- [252] G. Corrent and A. Eskin. Transmitterlike action of serotonin in phase shifting a rhythm from the *Aplysia* eye. *Am. J. Physiol.*, 242:R333–338, 1982.
- [253] G. Corrent, A. Eskin, and I. Kay. Entrainment of the circadian rhythm from the eye of *Aplysia*: role of serotonin. *Am. J. Physiol.*, 242:R326–R332, 1982.
- [254] G. Corrent, D. J. McAdoo, and A. Eskin. Serotonin shifts the phase of the circadian rhythm from the *Aplysia* eye. *Science*, 202:977–979, 1979.
- [255] D. J. Cosgrove. Wall extensibility: Its nature, measurement, and relationship to cell growth. *New Phytol.*, 124:1–23, 1993.
- [256] D. J. Cosgrove. Assembly and enlargement of the primary cell wall in plants. *Ann. Rev. Cell. Devel. Biol.*, 13:171–201, 1997.
- [257] D. J. Cosgrove. Assembly and enlargement of the primary cell wall in plants. *Annu. Rev. Cell Devel. Biol.*, 13:171–201, 1997.
- [258] D. J. Cosgrove. Creeping walls, softening fruit, and penetrating pollen tubes: The growing roles of expansins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 94:5504–5505, 1997.
- [259] D. J. Cosgrove. Relaxation in a high-stress environment: the molecular bases of extensible cell walls and cell enlargement. *Plant Cell*, 9:1031–1041, 1997.
- [260] D. J. Cosgrove. Wall structure and wall loosening. a look backwards and forwards. *Plant Physiol*, 125:131–134, 2001.
- [261] A. R. Cossins and K. Bowler. *Temperature biology of animals*. Chapman and Hall, London, 1987.
- [262] G. Costa. The problem: Shiftwork. *Chron. Int.*, 14:89–98, 1997.
- [263] E. Costas and M. Varela. Evidence of an endogenous circannual rhythm in growth-rates in dinoflagellates. *Chronobiologia*, 15:223–226, 1989.
- [264] G. G. Cote and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: A clock mutant, *prd-1*, is altered in membrane fatty acid composition. *Biochim. Biophys. Acta*, 904:131–139, 1987.
- [265] G. G. Cote and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora*: Membrane composition of a mutant defective in temperature compensation. *Biochim. Biophys. Acta*, 898:23–36, 1987.
- [266] A. Cottignies. Dormancy and like-dormancy in ash-trees deprived of seasonal variations. *Acta Bot. Gallica*, 140:231–241, 1993.
- [267] G. Coupland. Photoperiodic regulation of flowering time in *Arabidopsis*. In P. J. Lumsden and A. J. Millar, editors, *Biological rhythms*

- and photoperiodism in plants, Environmental plant biology, pages 243–255. Bios Scientific Oxford, 1998.
- [268] F. Crick and G. Mitchison. REM sleep and neural nets. *Behavioural brain research*, 69:147–155, 1995.
- [269] S. K. Crosthwaite, J. C. Dunlap, and J. J. Loros. *Neurospora* wc-1 and wc-2: Transcription, photoresponses, and the origin of the circadian rhythmicity. *Science*, 276:763–769, 1997.
- [270] S. K. Crosthwaite, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Light-induced resetting of a circadian clock is mediated by a rapid increase in frequency transcript. *Cell*, 81:1003–1012, 1995.
- [271] B. G. Cumming. Early flowering plants. In F. Wilt and N. K. Wessells, editors, *Methods in developmental biology*, pages 277–299. Thomas Y. Crowell, New York, 1967.
- [272] D. R. Cummings. The seasonality of human birth, melatonin and cloud cover. *Biol. Rhythm Res.*, 33:521–559, 2002.
- [273] K. Curry. Young dinos grew up fast. *Science*, 282:603–604, 1998.
- [274] O. F. Curtis and H. T. Chang. The relative effectiveness of the temperature of the crown as contrasted with that of the plant upon the flowering of celery plants. *Am. J. Bot.*, 17:1074–1048, 1930.
- [275] J. C. Cushman. Transcriptional activation of CAM genes during development and environmental stress. In K. Winter and J. A. C. Smith, editors, *Crassulacean acid metabolism. Biochemistry, ecophysiology and evolution*. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 1996.
- [276] B. Cymborowski. *Insect endocrinology*. Elsevier Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1992.
- [277] S. A. Cyran, A. M. Buchsbaum, K. L. Reddy, M. C. Lin, N. R. Glossop, P. E. Hardin, M. W. Young, R. V. Storti, and J. Blau. vrille, Pdp1, and dClock form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, 112:329–341, 2003.
- [278] S. A. Cyran, G. Yiannoulos, A. M. Buchsbaum, L. Saez, M. W. Young, and J. Blau. The Double-Time protein kinase regulates the subcellular localization of the *Drosophila* clock protein period. *J. Neurosci.*, 25:5430–5437, 2005.
- [279] C. A. Czeisler and D.-J. Dijk. Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J. Sleep Res.*, 4 (Suppl. 2):70–73, 1995.
- [280] C. A. Czeisler and F. W. Turek. Special issue. melatonin, sleep, and circadian rhythms: current progress and controversies. *J. Biol. Rhythms*, 12:485–709, 1977.
- [281] F. C. Czygan. Der Stickstoffkreislauf in der Natur. *BIUZ*, 1:101–110, 1971.
- [282] S. Daan. Activity during natural hibernation in three species of vespertilionid bats. *Neth. J. Zool.*, 23:1–71, 1973.

- [283] S. Daan and D. G. M. Beersma. Circadian gating of human sleep-wake cycles. In M. C. Moore-Ede and C. A. Czeisler, editors, *Mathematical models of the circadian sleep-wake cycle*. Raven Press, New York, 1984.
- [284] S. Daan, D. G. M. Beersma, and A. A. Borbely. Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.*, 246:R161–178, 1984.
- [285] S. Daan and A. J. Lewy. Scheduled exposure to daylight: A potential strategy to reduce "jet lag" following transmeridian flight. *Psychopharmacol. Bull.*, 20:566–8, 1984.
- [286] T. Dalglish, K. Rosen, and M. Marks. Rhythm and blues: The theory and treatment of seasonal affective disorder. *Brit. J. Clin. Psychol.*, 35:163–182, 1996.
- [287] A. S. Danilevskii. *Photoperiodism and seasonal development of insects*. Oliver and Boyd, Edinburgh and London, first english edition edition, 1965.
- [288] H. V. Danks. *Insect dormancy: An ecological perspective*. Biological Survey of Canada, Ottawa, 1987.
- [289] T. K. Darlington, K. Wagner-Smith, M. F. Ceriani, D. Staknis, N. Gekakis, T. D. L. Steeves, C. J. Weitz, J. S. Takahashi, and S. A. Kay. Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors per and tim. *Science*, 280:1599–1603, 1998.
- [290] C. R. Darwin and F. Darwin. *The power of movement in plants*. John Murray London, 1880.
- [291] R. G. Dasilva and F. R. Minomo. Circadian and seasonal variation of the body temperature of sheep in a tropical environment. *Int. J. Biometeorol.*, 39:69–73, 1995.
- [292] K. H. Daussmann, J. U. Ganzhorn, and G. Heldmaier. Body temperature and metabolic rate of a hibernating primate in Madagascar: Preliminary results from a field study. In G. Heldmaier and M. Klingenspor, editors, *Life in the cold*, pages 41–47. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 2000.
- [293] D. D. Davies. The central role of phosphoenolpyruvate in plant metabolism. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 30:131–158, 1979.
- [294] D. E. Davis and E. P. Finnie. Entrainment of circannual rhythm in weight of woodchucks. *J. Mammal.*, 56:199–203, 1975.
- [295] F. C. Davis. Ontogeny of circadian rhythms. In *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 257–274. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [296] F. C. Davis. Melatonin: Role in development. *J. Biol. Rhythms*, 12:498–508, 1997.
- [297] A. R. Dawe and W. A. Spurrier. Hibernation induced in ground squirrels by blood transfusion. *Science*, 163:298–299, 1969.
- [298] J. de Gorter, D. de Gorter, and Har-derwijk. *Excercitatio [sic] medica de*

- motu vitali*. PhD thesis, Apud haered. Joh. Rampen, 1736.
- [299] J. J. D. de Mairan. Observation botanique. *Histoire de l'Academie Royal des Sciences, Paris*, pages 35–36, 1729.
- [300] M. J. Dealberto. Sleep disorders in psychiatric diseases. Epidemiological aspects. *Encephale*, 18:331–40, 1992.
- [301] T. Deboer and I. Tobler. Slow waves in the sleep electroencephalogram after daily torpor are homeostatically regulated. *Neuroreport*, 11:881–885, 2000.
- [302] P. DeCoursey. *Biological Rhythms in the marine Environment*. Number 4 in The Belle W. Baruch library for marine biology and coastal research. University of South Carolina Press, Columbia South Carolina, 1976.
- [303] H. Degn. Oscillating chemical reactions in homogenous phase. *J. Chemical Education*, 49:302–306, 1972.
- [304] D. P. Delmer and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: Oscillation in the level of an adenine nucleotide. *J. Bacteriol.*, 121:548–553, 1975.
- [305] G. E. Demas, A. C. Devries, and R. J. Nelson. Effects of photoperiod and 2-deoxy-D-glucose-induced metabolic stress on immune function in female deer mice. *Am. J. Physiol.*, 272:R1762–R1767, 1997.
- [306] G. E. Demas, S. L. Klein, and R. J. Nelson. Reproductive and immune responses to photoperiod and melatonin are linked in *Peromyscus* subspecies. *J. Comp. Physiol. A*, 179:819–825, 1996.
- [307] M. E. Dembinska, R. Stanewsky, J. C. Hall, and M. Rosbash. Circadian cycling of a PERIOD-beta-galactosidase fusion protein in *Drosophila*: Evidence for cyclical degradation. *J. Biol. Rhythms*, 12:157–172, 1997.
- [308] W. C. Dement and N. Kleitman. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 9:673–690, 1957.
- [309] D. L. Denault, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. WC-2 mediates WC-1-FRQ interaction within the PAS protein-linked circadian feedback loop of *Neurospora*. *EMBO J.*, 20:109–117, 2001.
- [310] D. von Denffer. Blühormon oder Blühhemmung? Neue Gesichtspunkte zur Physiologie der Blütenbildung. *Naturwiss.*, 37:296–301, 1950.
- [311] D. L. Denlinger. Embryonic determination of pupal diapause in the flesh fly *Sarcophaga crassipalpis*. *J. Insect Physiol.*, 17:1815–1822, 1971.
- [312] D. L. Denlinger. Induction and termination of pupal diapause in *Sarcophaga* (Diptera: Sarcophagidae). *Biol. Bull.*, 142:11–24, 1972.

- [313] A. Deutsch. Das Experiment: Sporenmusterbildung beim Schlauchpilz *Neurospora crassa*. *BIUZ*, 23:259–264, 1993.
- [314] A. Deutsch, A. Dress, and L. Rensing. Formation of morphological differentiation patterns in the ascomycete *Neurospora crassa*. *Mech. Devel.*, 44:17–31, 1993.
- [315] B. Deutsch and B. Deutsch. A kinetic theory of first order cyclic processes; phytochrome controlled red light induces cereal leaf unfolding compared with theory. *Physiol. Plant.*, 32:273–281, 1974.
- [316] E. D. Dewan, M. F. Menkin, and J. Rock. Effect of photic stimulation on the human menstrual cycle. *Photochem. Photobiol.*, 27:581–585, 1978.
- [317] E. M. Dewan. *Regulation of primate cycles by photic stimulation*. Data Sciences Laboratory, Air Force Cambridge Research Laboratories, Bedford, Mass., 1977.
- [318] E. R. Dewey and E. F. Dakin. *Cycles. The science of prediction*. Henry Hold and Co, New York, 1947.
- [319] J. DeWilde. Perception of the photoperiod by the Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say). *Proc. tenth Int. Congr. Entom.*, 2:213–218, 1958.
- [320] S. Dharmananda. *Studies on the circadian clock of Neurospora crassa: Light-induced phase shifting*. PhD thesis, University of California, Santa Cruz, 1980.
- [321] L. G. Dickson and J. R. Waaland. *Porphyra nereocystis*: A dual-daylength seaweed. *Planta*, 4:548–553, 1985.
- [322] C. Dieckman and S. Brody. Circadian rhythm in *Neurospora crassa*: Oligomycin resistant mutations affect periodicity. *Science*, 207:896–898, 1980.
- [323] A. Diez-Noguera. A functional model of the circadian system based on the degree of intercommunication in a complex system. *Am. J. Physiol.*, 36:R1118–1135, 1994.
- [324] A. Diez-Noguera. El Temps. Analysis tool for chronobiology. CD, andiez@farmacia.far.ub.es, 2000.
- [325] P. J. Diggle. *Time Series: A Biostatistical Introduction*. Oxford University Press, 1990.
- [326] D. J. Dijk and C. Cajochen. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep eeg. *J. Biol. Rhythms*, 12:627–635, 1997.
- [327] K. Dobat. *Blüten und Fledermäuse. Bestäubung durch Fledermäuse und Flughunde (Chiropterophilie)*. Senckenberg Buch 60. W. Kramer, Frankfurt, Senckenberg Naturforschende Gesellschaft Frankfurt, 1985.
- [328] V. C. Doggett and R. K. Keilers. A sex cycle in the male. *Anat. Rec.*, 142:227, 1962.
- [329] R. Dorka. *Die Wirkung von Tetraethylammoniumchlorid (TEA) auf die circadiane Blütenblattbewegung von Kalanchoe blossfeldiana (v. Poeln.)*.

- Diplomarbeit, Universität Tübingen, 1991.
- [330] M. Dorn and D. Weber. *Die Luzerne-Blattschneiderbiene*. Neue Brehm-Bücherei, Ziemsen Verlag Wittenberg, 1988.
- [331] H. B. Dowse and J. M. Ringo. The search for hidden periodicities in biological time series revisited. *J. Theor. Biol.*, 139:487–515, 1989.
- [332] H. B. Dowse and J. M. Ringo. Do ultradian rhythms underlie the circadian clock in *Drosophila*? In *Ultradian rhythms in life processes*, pages 105–117. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1992.
- [333] H. B. Dowse and J. M. Ringo. Summing locomotor activity data into 'bins': How to avoid artifact in spectral analysis. *Biol. Rhythm Res.*, 25:2–14, 1994.
- [334] E. A. Drew and K. M. R. Abel. Studies on Halimeda: IV. An endogenous rhythm of chloroplast migration in the siphonous green alga, *Halimeda distorta*. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 23:128–135, 1992.
- [335] M. J. Dring. Photoperiodic effects in microorganisms. In P. Halldal, editor, *Photobiology of microorganisms*, pages 345–368. Wiley Interscience London, 1970.
- [336] S. Dubey and C. Haldar. Environmental factors and annual harderian-pineal-gonadal interrelationship in Indian jungle bush quail, *Perdicula asiatica*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 106:17–22, 1997.
- [337] J. C. Dunlap. Genetic analysis of circadian clocks. *Annu. Rev. Physiol.*, 55:683–728, 1993.
- [338] J. C. Dunlap. Common threads in eukaryotic circadian systems. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 8:400–406, 1998.
- [339] J. C. Dunlap. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96:271–290, 1999.
- [340] J. C. Dunlap. A new slice on an old problem. *Nature Neuroscience*, 3:305–306, 2000.
- [341] J. C. Dunlap and J. F. Feldman. On the role of protein synthesis in the circadian clock of *Neurospora crassa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:1096–1108, 1988.
- [342] J. C. Dunlap and J. W. Hastings. The biological clock in *Gonyaulax* controls luciferase activity by regulating turnover. *J. Biol. Chem.*, 256:10509–10518, 1981.
- [343] J. C. Dunlap, J. J. Loros, S. K. Crosthwaite, Y. Liu, N. Garceau, D. Bell-Pedersen, M. Shinohara, C. Luo, M. Collett, A. B. Cole, and C. Heintzen. The circadian regulatory system in *Neurospora*. In M. X. Chaddick, S. Baumberg, D. A. Hodgson, and M. K. Phillips-Jones, editors, *Microbial Responses to Light and Time*, pages 279–295. University Press Cambridge, 1998.
- [344] J. C. Dunlap, J. W. Taylor, and J. W. Hastings. The control and expression of bioluminescence in dinoflagellates. In K. H. Nealson, editor, *Bioluminescence: Current perspectives*. Burgess Publ. Co, Minneapolis MN, 1981.

- [345] M. S. Dushay, M. Rosbash, and J. C. Hall. The disconnected visual system mutations in *Drosophila* drastically disrupt circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 4:1–27, 1989.
- [346] B. A. Dushkov and F. P. Komolinskii. Rational establishment of cosmonaut work schedules. In M. N. Gworski, editor, *The Psychophysiology of the labor of astronauts*. Foreign Division Clearinghouse, Department of Commerce, 1968.
- [347] L. N. Duysens and J. Ames. Fluorescence spectrophotometry of reduced phosphopyridine nucleotide in intact cells in the near-ultraviolet and visible region. *Biochim. Biophys. Acta*, 24:19–26, 1957.
- [348] V. Dvornyk, O. Vinogradova, and C. Nevo. Origin and evolution of circadian clock genes in prokaryotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:2495–2500, 2003.
- [349] C. Eastman, M. A. Young, L. F. Fogg, L. Liu, and P. M. Meaden. Bright light treatment of winter depression: A placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 55:883–889, 1998.
- [350] C. I. Eastman, Z. Boulos, M. Terman, S. S. Campbell, D.-J. Dijk, and A. J. Lewy. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. VI. Shift work. *J. Biol. Rhythms*, 10:157–164, 1995.
- [351] S. Ebihara and K. Tsuji. Entainment of the circadian activity rhythm to the light cycle: Effective light intensity for a Zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse. *Physiol. Behav.*, 24:523–7, 1980.
- [352] F. J. Ebling. Photoperiodic differences during development in the dwarf hamsters *Phodopus sungorus* and *Phodopus campbelli*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 95:475–82, 1994.
- [353] D. Eckhardt and W. Engelmann. Involvement of plasmalemma-ATPases in circadian rhythms of succulent herb *Kalanchoe blossfeldiana* (Crassulaceae). *Ind. J. Exp. Biol.*, 22:189–194, 1984.
- [354] H. G. Edelman. Lateral redistribution of auxin is not the means for gravitropic differential growth of coleoptiles: A new model. *Physiol. Plant.*, 112:119–126, 2001.
- [355] I. Edery, L. J. Zwiebel, M. E. Dembinska, and M. Rosbash. Temporal phosphorylation of the *Drosophila* period protein. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91:2260–2264, 1994.
- [356] D. M. Edgar and W. C. Dement. Regular scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse clock. *Am. J. Physiol.*, 261:R928–933, 1991.
- [357] D. M. Edgar, W. C. Dement, and C. A. Fuller. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J. Neurosci.*, 13:1065–1079, 1993.
- [358] D. M. Edgar, T. S. Kilduff, C. E. Martin, and W. C. Dement. Influence of running wheel activity on free-running sleep/wake and drinking circadian rhythms in mice. *Physiol. Behav.*, 50:373–378, 1991.

- [359] D. M. Edgar, C. E. Martin, and W. C. Dement. Activity feedback to the mammalian circadian pacemaker: Influence on observed measures of rhythm period length. *J. Biol. Rhythms*, 6:185–199, 1991.
- [360] D. M. Edgar, J. D. Miller, R. A. Prosser, R. R. Dean, and W. C. Dement. Serotonin and the mammalian circadian system: II. Phase shifting rat behavioral rhythms with serotonergic agonists. *J. Biol. Rhythms*, 8:17–31, 1993.
- [361] D. M. Edgar, M. S. Reid, and W. C. Dement. Serotonergic afferents mediate activity-dependent entrainment of the mouse circadian clock. *Am. J. Physiol.*, 273:R265–269, 1997.
- [362] L. N. Edmunds. *Cellular and molecular bases of biological clocks*. Springer, 1988.
- [363] G. E. Edwards, Z. Dai, S. H. Cheng, and M. S. B. Ku. Factors affecting the induction of crassulacean acid metabolism in *Mesembryanthemum crystallinum*. *Ecol. Studies*, pages 119–134, 1996.
- [364] E. S. Egan, T. M. Franklin, M. J. Hilderbrand-Chae, G. P. McNeil, M. A. Roberts, A. J. Schroeder, X. Zhang, and F. R. Jackson. An extraretinally expressed insect cryptochrome with similarity to the blue light photoreceptors of mammals and plants. *J. Neurosci.*, 19:3665–3673, 1999.
- [365] W. Ehrenstein. Schichtarbeit - chronobiologisch betrachtet. *Münchener medizinische Wochenschrift, Artikelserie Chronobiologie*, 44, 1990.
- [366] C. F. Ehret, V. R. Potter, and K. W. Dobra. Chronotypic action of theophylline and of pentobarbital as circadian Zeitgebers in the rat. *Science*, 188:1212–1215, 1975.
- [367] L. E. Eisele, L. Kass, and R. B. Barlow. Circadian clock generates optic nerve activity in the excised *Limulus* brain. *Biol. Bull.*, 163:382–382, 1982.
- [368] I. F. Emery, J. M. Noveral, C. Jamison, and K. K. Siwicki. Rhythms of *Drosophila* period gene expression in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:4092–4096, 1997.
- [369] P. Emery, W. V. So, M. Kaneko, J. C. Hall, and M. Rosbash. CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell*, 95:669–679, 1998.
- [370] P. Emery, R. Stanewsky, C. Helfrich-Förster, M. Emery-Le, J. C. Hall, and M. Rosbash. *Drosophila* CRY is a deep brain photoreceptor. *Neuron*, 26:493–504, 2000.
- [371] S. T. Emlen and J. T. Emlen. A technique for recording migratory orientation of captive birds. *Auk*, 83:361–367, 1966.
- [372] S. Endo, T. Kabayashi, T. Yamamoto, H. Fukuda, M. Sasaki, and T. Ohta. Persistence of the circadian rhythm of the REM sleep: A variety of experimental manipulations of the sleep-wake cycle. *Sleep*, 4:319–328, 1981.

- [373] K.-P. Endres and W. Schäd. *Biologie des Mondes. Mondperiodik und Lebensrhythmen*. Hirzel, Leipzig, 1997.
- [374] W. Engelmann. Endogene Rhythmik und photoperiodische Blühinduktion bei *Kalanchoe*. *Planta*, 55:496–511, 1960.
- [375] W. Engelmann. Effect of light and dark pulses on the emergence rhythm of *Drosophila pseudoobscura*. *Experientia*, 22:606–608, 1966.
- [376] W. Engelmann. Tagesrhythmisches Schlüpfen von *Drosophila pseudoobscura* und tagesrhythmische Blütenblattbewegung von *Kalanchoe blossfeldiana* als Überlagerung von An- und Aus-Rhythmen. *Nachr. Akad. Wiss. Göttingen II Mathem.-Physikal. Klasse*, 1967:141, 1967.
- [377] W. Engelmann. A slowing down of circadian rhythms by lithium ions. *Z. Naturf.*, 28c:733–736, 1973.
- [378] W. Engelmann. Effects of lithium salts on circadian rhythms. In A. Halaris, editor, *Neuropsychiatric disorders and disturbances in the circadian system of man*, pages 263–289. Elsevier, 1987.
- [379] W. Engelmann. Leaf movement rhythms as hands of biological clocks. In H. Greppin, R. Degli Agosti, and M. Bonzon, editors, *Vistas on Biorhythmicity*, pages 51–76. University of Geneva, 1996.
- [380] W. Engelmann. Rhythms in organisms. <http://tobias-lib.ub.uni-tuebingen.de/volltexte/2009/3790/>, 1999.
- [381] W. Engelmann and B. Antkowiak. Ultradian rhythms in *Desmodium* (Minireview). *Chron. Int.*, 15:293–307, 1998.
- [382] W. Engelmann, I. Eger, A. Johnson, and H.G. Karlsson. Effect of temperature pulses on the petal rhythm of *Kalanchoe*: An experimental and theoretical study. *Int. J. Chronobiol.*, 2:347–358, 1974.
- [383] W. Engelmann and M. Heilemann. Effects of temperature on the circadian rhythm of *Kalanchoe*. In H. Halberg, L. E. Scheving, E. W. Powell, and D. K. Hayes, editors, *XIII Intern. Conf., Proceedings*, pages 263–268. Publ. House 'Il Ponte', Milano, 1981.
- [384] W. Engelmann and H.W. Honegger. Tagesperiodische Schlüpf-rhythmik einer augenlosen *Drosophila melanogaster*-Mutante. *Naturwiss.*, 22:588, 1966.
- [385] W. Engelmann and A. Johnsson. Rhythms in organ movement. In P. J. Lumsden and A. J. Millar, editors, *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology. Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC, 1998.
- [386] W. Engelmann, A. Johnsson, H. G. Kobler, and M. Schimmel. Attenuation of the petal movement rhythm of *Kalanchoe* with light pulses. *Physiol. Plant.*, 43:68–76, 1978.
- [387] W. Engelmann and W. Klemke. *Biorhythmen*. Biologische Arbeitsbücher Nr. 34. Quelle und Meyer, Heidelberg, 1983.

- [388] W. Engelmann and J. Mack. Different oscillators control the circadian rhythm of eclosion and activity in *Drosophila*. *J. Comp. Physiol.*, 127:229–237, 1978.
- [389] W. Engelmann, B. Pflug, W. Klemke, and A. Johnsson. Lithium-induced change of internal phase relationship of circadian rhythms in humans and other observations. In T. A. Wehr and F. K. Goodwin, editors, *Circadian rhythms in psychiatry*, pages 89–107. Boxwood Press, Pacific Grove, California, 1983.
- [390] W. Engelmann and M. Schrempf. Membrane models for circadian rhythms. *Photochem. Photobiol. Rev.*, 5:49–86, 1979.
- [391] W. Engelmann, A. Sommerkamp, S. Veit, and J. Hans. Methyljasmonate affects the circadian petal movement of *Kalanchoe* flowers. *Biol. Rhythm Res.*, 28:377–390, 1997.
- [392] W. Engelmann and V. Vielhaben. Wirkung verschiedener Zucker auf die *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung. *Z. Pflanzenphysiol.*, 55:54–58, 1965.
- [393] J. T. Enright. The search for rhythmicity in biological time series. *J. Theor. Biol.*, 8:426–468, 1965.
- [394] J. T. Enright. Heavy water slows biological timing processes. *Z. vergl. Physiol.*, 72:1–16, 1971.
- [395] J. T. Enright. The internal clock of drunken isopods. *Z. vergl. Physiol.*, 75:332–346, 1971.
- [396] J. T. Enright. When the beachhopper looks at the moon. In *Animal orientation and navigation*, pages 523–555. National Aeronautics and Space Administration, Washington, 1972.
- [397] J. T. Enright. The timing of sleep and wakefulness. In v. Braitenberg, editor, *Studies of brain function*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1980.
- [398] J. T. Enright. Data analysis. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, chapter 21–39. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [399] J. T. Enright. Sleep movements of leaves: In defense of Darwin's interpretation. *Oecologia*, 54:253–259, 1982.
- [400] C. A. Eriksen and G. Kecklund. Sleep, sleepiness and health complaints in police officers: The effects of a flexible shift system. *Industrial Health*, 45:279–288, 2007.
- [401] H. G. Erkert. Die Bedeutung des Lichtsinnes für Aktivität und Raumorientierung der Schleiereule (*Tyto alba guttata* Brehm). *Z. vergl. Physiol.*, 64:37–70, 1969.
- [402] H. G. Erkert. Der Einfluss des Mondlichtes auf die Aktivitätsperiodik nachtaktiver Säugetiere. *Oecologia*, 14:269–287, 1974.
- [403] H. G. Erkert. Lunarperiodic variation of the phase-angle difference in nocturnal animals under natural Zeitgeber-conditions near the equator. *Int. J. Chronobiol.*, 4:125–138, 1976.

- [404] Y. Esashi. Studies on the formation and sprouting of aerial tubers in *Begonia evansiana* Andr. IV. Cutting method and tuberizing stages. *Sci. Rep. Tohoku Univ.*, 26:239–246, 1960.
- [405] Y. Esashi. Studies on the formation and sprouting of aerial tubers in *Begonia evansiana* Andr. VI. Photoperiodic conditions for tuberization and sprouting in the cutting plants. *Sci. Rep. Tohoku Univ.*, 27:101–112, 1961.
- [406] P. Esch, D. Techel, N. Schimmoller, and L. Rensing. Heat shock effects on the circadian rhythm of protein synthesis and phosphorylation of ribosomal proteins in *Gonyaulax polyedra*. *Chron. Int.*, 12:369–381, 1995.
- [407] A. Eskin. *The Sparrow Clock: Behavior of the free running rhythm and entrainment analysis*. PhD thesis, University of Texas at Austin, 1969.
- [408] A. Eskin. Neurophysiological mechanisms involved in photo-entrainment of the circadian rhythm from the *Aplysia* eye. *J. Neurobiol.*, 8:273–299, 1977.
- [409] A. Eskin. Differential effects of amino acids on the period of the circadian rhythm from the *Aplysia* eye. *J. Neurobiol.*, 13:231–239, 1982.
- [410] L. K. E. van Esseveldt, M. N. Lehman, and G. J. Boer. The supra-chiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited. *Brain Res. Rev.*, 33:34–77, 2000.
- [411] L. T. Evans. *The induction of flowering. Some case histories*. Macmillan of Australia, 1969.
- [412] M. L. Evans. Gravitropism. Interaction of sensitivity modulation and effector distribution. *Plant Physiol.*, 95:1–5, 1991.
- [413] C. A. Everson, B. M. Bergman, and A. Rechtschaffen. Sleep deprivation in the rat. III: Total sleep deprivation. *Sleep*, 12:13–21, 1989.
- [414] J. Ewer and J. W. Truman. Increases in cyclic 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP) occur at ecdysis in an evolutionary conserved crustacean cardioactive peptide-immunoreactive insect neuronal network. *J. Comp. Neurol.*, 370:330–341, 1996.
- [415] E. E. Ewing and P. C. Struik. Tuber formation in potato: Induction, initiation and growth. *Hort. Rev.*, 14:89–197, 1998.
- [416] D. Exley and C. S. Corker. The human male cycle of urinary oestrone and 17-oxosteroids. *J. Endocrinol.*, 35:83–99, 1966.
- [417] W. H. Fahrenbach. The morphology of the *Limulus* visual system. V. Protocerebral neurosecretion and oculo innervation. *Z. Zellf.*, 144:153–166, 1973.
- [418] W. H. Fahrenbach. The morphology of the *Limulus* visual system. VII. Innervation of photoreceptor neurons by neurosecretory efferents. *Cell Tiss. Res.*, 216:655–659, 1981.
- [419] J. R. Feierman. Nocturnalism: An ethological theory of schizophrenia. *Med-Hypotheses*, 9:455–479, 1982.

- [420] J. F. Feldman. Genetic approaches to circadian clocks. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 33:583–607, 1982.
- [421] J. F. Feldman. Genetics of circadian clocks. *Bioscience*, 33:426–431, 1983.
- [422] J. F. Feldman and C. A. Atkinson. Genetic and physiological characterization of a slow growing circadian clock mutant of *Neurospora crassa*. *Genetics*, 88:255–265, 1978.
- [423] J. F. Feldman and J. C. Dunlap. *Neurospora crassa*: A unique system for studying circadian rhythms. *Photochem. Photobiol. Rev.*, 7:319–368, 1983.
- [424] J. F. Feldman, G. Gardner, and R. Denison. Genetic analysis of the circadian clock of *Neurospora*. In M. Suda, O. Hayaishi, and H. Nakagawa, editors, *Biological rhythms and their central mechanism*, Naito Foundation, pages 57–66. Elsevier / North-Holland Biomedical Press, 1979.
- [425] J. F. Feldman and M. N. Hoyle. Complementation analysis of linked circadian clock mutants of *Neurospora crassa*. *Genetics*, 82:9–17, 1976.
- [426] J. S. Ferraro, J. A. Dorsett, T. E. Wagner, J. S. Yun, and A. Bartke. Overexpression of growth hormone genes in transgenic mice shortens free-running periods in constant light. *Biol. Rhythm Res.*, 25:315–328, 1994.
- [427] J. Field. Das Experiment: Eine oszillierende Reaktion. *Chemie in unserer Zeit*, 7:171–176, 1974.
- [428] J. Figala, K. Hoffmann, and G. Goldau. Zur Jahresperiodik beim Dsungarischen Zwerghamster *Phodopus sungorus* Pallas. *Oecologia*, 12:89–118, 1973.
- [429] C. M. Finley, M. R. Gorman, C. R. Tuthill, I. Zucker, and et al. Long-term reproductive effects of a single long day in the Sibirian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Biol. Rhythms*, 10:33–41, 1995.
- [430] G. Fleissner. Circadian sensitivity changes in the median eyes of the north african scorpion, *Androctonus australis*. In *Information processing in the visual system of arthropods*, pages 133–139. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1972.
- [431] G. Fleissner. Circadiane Adaptation und Schirmpigmentverlagerung in den Sehzellen der Medianaugen von *Androctonus australis* L. (*Buthidae*, *Scorpiones*). *J. Comp. Physiol.*, 91:399–416, 1974.
- [432] G. Fleissner and G. Fleissner. Neurobiology of a circadian clock in the visual system of scorpions. In F. G. Barth, editor, *Neurobiology of Arachnids*, pages 351–375. Springer, Berlin, Heidelberg, 1985.
- [433] G. Fleissner and G. Fleissner. *Efferent control of visual sensitivity in arthropod eyes: With emphasis on circadian rhythms*. Fischer Stuttgart, New York, 1988.
- [434] G. Fleissner and G. Fleissner. Perception of natural Zeitgeber signals. In V. Kumar, editor, *Biological rhythms*, pages 83–93. Narosa Publ.House, New Delhi, 2001.

- [435] G. Fleissner and G. Fleissner. Retinal circadian rhythms. In V. Kumar, editor, *Biological rhythms*, pages 71–82. Narosa Publ.House, New Delhi, 2001.
- [436] G. L. Florant, V. Hill, and M. D. Ogilvie. Circadian rhythms of body temperature in laboratory and field marmots (*Marmota flaviventris*). In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 223–231. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [437] M. Fogel and J. W. Hastings. A substrate binding protein in the *Gonyaulax* bioluminescence reaction. *Arch. Biochem. Biophys.*, 142:310–321, 1971.
- [438] S. Folkard, D.A. Lombardi, and P.T. Tucker. Shiftwork: Safety, sleepiness and sleep. *Industrial Health*, 43:20–23, 2005.
- [439] B. K. Follett. Photoperiodic physiology in animals. In J. D. Brady, editor, *Biological time keeping*, Soc. Exp. Biol. Seminar 14. Cambridge University Press, 1982.
- [440] B. K. Follett and D. E. Follett. The involvement of rhodopsin-like photopigment in the photoperiodic response of the Japanese quail. *J. Comp. Physiol.*, A157:519–528, 1985.
- [441] B. K. Follett, V. M. King, and S. L. Meddle. Rhythms and photoperiodism in birds. In *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, pages 231–242. BIOS Scientific, Oxford, UK, 1998.
- [442] B. K. Follett, P. W. Mattocks, and D. S. Farner. Circadian function in the photoperiodic induction of gonadotrophin secretion in the white-crowned sparrow. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71:1666–1669, 1974.
- [443] B. K. Follett and S. L. Maung. Rate of testicular maturation, in relation to gonadotrophin and testosterone levels, in quail exposed to various artificial photoperiods and to natural daylengths. *J. Endocrinol.*, 78:267–80, 1978.
- [444] B. K. Follett and K. A. Pearce. Photoperiodic control of the termination of reproduction in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Proc. R. Soc. London B*, 242:225–230, 1990.
- [445] A. Forel. *Das Sinnesleben der Insekten*. Reinhardt, München, 1910.
- [446] C. Förster and W. Engelmann. *Thalassomyxa australis* rhythmicity III. Entrainment by combination of different Zeitgeber. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 19:275–288, 1988.
- [447] E. J. Fortanier. The influence of temperature, light energy and photoperiod on flowering of *Brodiaea laxa* Wats. *Neth. J. agric. Sci.*, 17:176–182, 1969.
- [448] R. G. Foster. Shedding light on the biological clock. *Neuron*, 20:829–832, 1998.
- [449] R. G. Foster, S. Argamaso, S. Coleman, C. S. Colwell, A. Lederman, and I. Provencio. Photoreceptors regulating circadian behavior: A mouse model. *J. Biol. Rhythms Suppl.*, 8:S17–S23, 1993.

- [450] R. G. Foster, I. Provencio, D. Hudson, S. Fiske, W. DeGrip, and M. Menaker. Circadian photoreception in the retinally degenerated mouse (rd/rd). *J. Comp. Physiol.*, 169:39–50, 1991.
- [451] R. H. Foy and R. V. Smith. Carbohydrate accumulation in *Oscillatoria* species. *Br. Phycol. J.*, 15:139–150, 1980.
- [452] C. D. Francis and M. L. Sargent. Effects of temperature perturbations on circadian conidiation in *Neurospora*. *Plant Physiol.*, 64:1000–1004, 1979.
- [453] K. D. Z Frank and W. F. Zimmermann. Action spectra for phase shifts of a circadian rhythm in *Drosophila*. *Science*, 163:688–689, 1969.
- [454] H. D. Franke. The role of light and endogenous factors in the timing of the reproductive cycle of *Typosyllis prolifera* and some other polychaetes. *Am. Zool.*, 26:433–445, 1986.
- [455] J.G. Frelinger, H. Motulsky, and D.O. Woodward. Effects of Chloramphenicol on the circadian rhythm of *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 58:592–594, 1976.
- [456] A. R. French. Allometries of the duration of torpid and euthermic intervals during mammalian hibernation: A test of the theory of metabolic control of the timing of changes in body temperature. *J. Comp. Physiol.*, 156B:13–19, 1985.
- [457] W. O. Friesen, G. D. Block, and C. G. Hocker. Formal approaches to understanding biological oscillators. *Annu. Rev. Physiol.*, 55:661–681, 1993.
- [458] K. von Frisch. Die Sonne als Kompass im Leben der Bienen. *Experientia*, 6:210–221, 1950.
- [459] K. von Frisch. *Tanzsprache und Orientierung der Bienen*. Springer Berlin, 1965.
- [460] B. J. Fritz, S. Kasai, and K. Matsui. Blue light photoreception in *Neurospora* circadian rhythm: Evidence for involvement of the flavin triplet state. *Photochem. Photobiol.*, 51:607–610, 1990.
- [461] L. Fritz, D. Morse, and J. W. Hastings. The circadian bioluminescence rhythm of *Gonyaulax* is related to the daily variations in the number of light-emitting organelles. *J. Cell Sc.*, 95:321–328, 1990.
- [462] L. Fritz, C. G. Stringher, and P. Colepicolo. Imaging oscillations in *Gonyaulax*: A chloroplast rhythm of nitrate reductase visualized by immunocytochemistry. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 29:111–117, 1996.
- [463] J. E. Fröberg. Twenty-four-hour patterns in human performance, subjective and physiological variables and differences between morning and evening active subjects. *Biol. Psychol.*, 5:119–134, 1977.
- [464] B. Fuhrberg, I. Balzer, R. Harde-land, A. Werner, and K. Lüning. The vertebrate pineal hormone melatonin is produced by the brown alga *Pterygophora californica* and mimics dark effects on growth rate in the light. *Planta*, 200:125–131, 1996.

- [465] C. A. Fuller, R. Lydic, F. M. Sulzman, H. E. Albers, B. Tepper, and M. C. Moore-Ede. Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am. J. Physiol.*, 241:385–391, 1981.
- [466] I. J. Furner. Clonal analysis of the late flowering *fca* mutant of *Arabidopsis thaliana*: Cell fate and cell autonomy. *Development*, 122:1041–1050, 1996.
- [467] G. Gäde, K. H. Hoffmann, and J. H. Spring. Hormonal regulation in insects: Facts, gaps, and future directions. *Physiol. Rev.*, 77:963–1032, 1997.
- [468] J. R. Gallon. The oxygen sensitivity of nitrogenase: A problem for biochemists and microorganisms. *Trends Biochem. Sci.*, 6:19–23, 1981.
- [469] J. R. Gallon. Reconciling the incompatible: N₂ fixation and O₂. Tansley Review No. 44. *New Phytol.*, 122:571–609, 1992.
- [470] T. Gallopin, P. Fort, E. Eggermann, B. Cauli, P. H. Luppi, J. Rossier, E. Audinat, M. Muhlethaler, and M. Serafin. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404:992–995, 2000.
- [471] S. C. Gammie and J. W. Truman. Neuropeptide hierarchies and the activation of sequential motor behaviors in the hawkmoth *Manduca sexta*. *J. Neurosci.*, 17:4389–4397, 1997.
- [472] S. C. Gammie and J. W. Truman. Eclosion hormone provides a link between ecdysis-triggering hormone and crustacean cardioactive peptide in the neuroendocrine cascade that controls ecdysis behavior. *J. Exp. Biol.*, 202:343–352, 1999.
- [473] P. H. Gander, P. H. Kronauer, and R. C. Graeber. Phase shifting two coupled circadian pacemakers: Implementation for jet lag. *Am. J. Physiol.*, 249:R704–719, 1985.
- [474] N. Y. Garceau, Y. Liu, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Alternative initiation of translation and time-specific phosphorylation yield multiple forms of the essential clock protein FREQUENCY. *Cell*, 89:469–476, 1997.
- [475] G. F. Gardner and J. F. Feldman. The *frq* locus in *Neurospora crassa*: A key element in circadian clock organization. *Genetics*, 96:877–886, 1980.
- [476] G. F. Gardner and J. F. Feldman. Temperature compensation of circadian period length in clock mutants of *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 68:1244–1248, 1981.
- [477] W. W. Garner. In A. E. Murneek and R. O. Whyte, editors, *Vernalization and photoperiodism*. Chronica Botanica, Waltham, Mass., 1948.
- [478] W. W. Garner and H. A. Allard. Effect of the relative length of day and night and other factors of the environment on growth and reproduction in plants. *J. agr. Res.*, 18:553–606, 1920.
- [479] W. W. Garner and H. A. Allard. Further studies in photoperiodism,

- the response of the plant to relative length of day and night. *J. agr. Res.*, 23:871–920, 1923.
- [480] G. Gassner. Beiträge zur physiologischen Charakteristik sommer- und winterannueller Gewächse, insbesondere der Getreidepflanzen. *Z. Bot.*, 10:417, 1918.
- [481] N. Geibel. Alles beginnt mit einer einzigen Zelle. Südwestpresse 28.10.1987, 1987.
- [482] F. Geiser, J. C. Holloway, G. Körtner, T. A. Maddocks, C. Turbill, and R. M. Brigham. Do patterns of torpor differ between free-ranging and captive mammals and birds? In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 95–102. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [483] F. Geiser, A. J. Hulbert, and S. C. Nicol. Lack of torpor in free-ranging Southern Lesser Galagos, *Galago moholi*: Ecological and physiological considerations. In F. Geiser, A. J. Hulbert, and S. C. Nicol, editors, *Adaptations to the cold. Tenth international hibernation symposium*, pages 311–318. University of New England Press, Armidale, 1996.
- [484] K. F. Geispitz. Photoperiodic and temperature reactions affecting the seasonal development of the pine moths *Dendrolimus pini* and *D. sibiricus*. *Ent. Rev.*, 44:316–325, 1965.
- [485] N. Gekakis, D. Staknis, H. B. Nguyen, C. Davis, F. L. D. Wilsbacher, D. P. King, J. S. Takahashi, and C. J. Weitz. Role of the clock protein in the mammalian circadian mechanism. *Chron. Int.*, 6:263–280, 1998.
- [486] R. N. van Gelder, E. M. Edgar, and W. C. Dement. Real-time automated sleep scoring: Validation of a microcomputer-based system for mice. *Sleep*, 14:48–55, 1991.
- [487] E. Gendreau, J. Traas, T. Desnos, O. Grandjean, M. Caboche, and H. Hofte. Cellular basis of hypocotyl growth in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Physiol.*, 114:295–305, 1997.
- [488] W. A. Gern and J. M. Nervina. *Melatonin in vertebrates: argument for local functions and hormonal effects*. Academic Press Inc, 1986.
- [489] M. E. Geusz and G. D. Block. The retinal cells generating the circadian small spikes in the *Bulla* optic nerve. *J. Biol. Rhythms*, 7:255–265, 1992.
- [490] M. E. Geusz, R. G. Foster, W. J. Degrip, and G. D. Block. Opsin-like immunoreactivity in the circadian pacemaker neurons and photoreceptors of the eye of the opisthobranch molluscs *Bulla gouldiana*. *Cell Tissue Res.*, 287:203–210, 1997.
- [491] M. E. Geusz and T. L. Page. The circadian rhythm and photosensitivity of small impulses of the *Bulla* eye. *J. Comp. Physiol. A*, 166:795–802, 1990.
- [492] M. E. Geusz and T. L. Page. An opsin-based photopigment mediates phase shifts of the *Bulla* circadian pacemaker. *J. Comp. Physiol.*, 168A:565–570, 1991.

- [493] F.P. Gibbs. Temperature dependence of rat circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.*, 241:17–20, 1981.
- [494] A. Gibor. *Acetabularia*: A useful giant cell. *Sci. Am.*, 215:118–124, 1966.
- [495] R. N. Gibson. Rhythmic activity in littoral fish. *Nature*, 207:544–545, 1965.
- [496] R. N. Gibson. Experiments on the tidal rhythm of *Blennius pholis*. *J. Marine Biology Ass. U.K.*, 47:97–111, 1967.
- [497] R. N. Gibson. Factors affecting the rhythmic activity of *Blennius pholis* (Teleostei). *Anim. Behav.*, 19:336–343, 1971.
- [498] J. M. Giebultowicz, M. Ivanchenko, and T. Vollintine. Organization of the insect circadian system: spatial and developmental of clock genes in peripheral tissues of *Drosophila melanogaster*. In Giebultowicz Denlinger, D.L., editor, *Insect Timing: Circadian Rhythmicity and Seasonality*. Elsevier, Amsterdam, 2001.
- [499] H. Giedke, W. Engelmann, and P. Reinhard. Free running circadian rest-activity cycle in normal environment. A case study. *Sleep Res.*, 12:365, 1983.
- [500] S. J. Gilmour, J. A. D. Zeevart, L. Schwenen, and J. E. Graebe. Gibberellin metabolism in cell-free extracts from spinach leaves in relation to photoperiod. *Plant Physiol.*, 82:190–195, 1986.
- [501] N. R. J. Glossop, L. C. Lyons, and P. E. Hardin. Interlocked feedback loops within the *Drosophila* circadian oscillator. *Science*, 286:766–768, 1999.
- [502] S. I. Glotzbach, D. M. Edgar, M. Boeddiser, and R. L. Ariagno. Biological rhythmicity in normal infants during the first three months of life. *Pediatrics*, 94:482–488, 1997.
- [503] S. S. Golden, M. Ishiura, C. H. Johnson, and T. Kondo. Cyanobacterial circadian rhythms. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 48:327–354, 1997.
- [504] S. S. Golden, C. H. Johnson, and T. Kondo. The cyanobacterial circadian system: A clock apart. *Curr. Opinion in Microbiology*, 1:669–673, 1998.
- [505] F. Goldenberg. Sleep and biological rhythms in depression: Modifications induced by antidepressants. *Neurophysiologie Clinique*, 23:487–515, 1993.
- [506] B. D. Goldman. Mammalian photoperiodic system: Formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J. Biol. Rhythms*, 16:283–290, 2001.
- [507] B. D. Goldman, S. L. Goldman, A. P. Riccio, and J. Terkel. Circadian patterns of locomotor activity and body temperature in blind mole-rats, *Spalax ehrenbergi*. *J. Biol. Rhythms*, 12:348–361, 1997.
- [508] R. Goldstein. The paradoxical sleep-cerebral maturation relationship. *Rom. J. Endocrinol.*, 30:67–88, 1992.

- [509] F. Goltz. Der Hund ohne Grosshirn. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 51:570–614, 1892.
- [510] V. D. Gooch, R. A. Wehseler, and C. G. Gross. Temperature effects on the resetting of the phase of the *Neurospora* circadian rhythm. *J. Biol. Rhythms*, 9:83–94, 1994.
- [511] B. C. Goodwin. Oscillatory behavior in enzymatic control processes. In G. Weber, editor, *Advances in enzyme regulation*. Pergamon Press, Oxford, 1965.
- [512] C. J. Gordon. *Temperature Regulation in Laboratory Rodents*. Cambridge University Press, 1993.
- [513] M. R. Gorman and I. Zucker. Environmental induction of photononresponsiveness in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *Am. J. Physiol.*, 272:R887–895, 1997.
- [514] H. L. Gorton, W. E. Williams, M. E. Binns, C. N. Gemmell, E. A. Leheny, and A. C. Shepherd. Circadian stomatal rhythms in epidermal peels from *Vicia faba*. *Plant Physiol.*, 90:1329–1334, 1989.
- [515] R. J. Goss. Photoperiodic control of antler cycles in deer I. Phase shift and frequency changes. *J. Exp. Zool.*, 170:311–324, 1969.
- [516] R. J. Goss. Photoperiodic control of antler cycles in deer III. Decreasing versus increasing daylengths. *J. Exp. Zool.*, 197:307–312, 1976.
- [517] N. Goto, T. Kumagai, and M. Kornneef. Flowering responses to light-breaks in photomorphogenic mutants of *Arabidopsis thaliana*, a long-day plant. *Physiol. Plant.*, 83:209–215, 1991.
- [518] R. Goto, R. Kaue, M. Morishita, and H. Nakashima. Effects of temperature on the circadian conidiation rhythm of temperature-sensitive mutants of *Neurospora crassa*. *Plant Cell Physiol.*, 25:613–618, 1994.
- [519] D. Gradmann and P. Buschmann. Electrocoupling causes oscillations of ion transporters in plants. In H. Greppin, R. Degli Agosti, and M. Bonzon, editors, *Vistas on Biorhythmicity*, pages 239–268. University of Geneva, 1996.
- [520] H. Gradmann. Die Fünfphasenbewegung der Ranken. *Jahrb. Wiss. Bot.*, 61:169–204, 1922.
- [521] H. Gradmann. Die Orientierung im Raume. *Studium Generale*, 24:906–923, 1971.
- [522] C. A. Graham and W. C. McGrew. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus. *Psychoneuroendocrinol.*, 5:245–252, 1980.
- [523] C. B. Green. How cells tell time. *Trends Cell Biol.*, 8:224–230, 1998.
- [524] D. Green and M. Gilette. Circadian rhythms of firing rate recorded from single cells in the rat supra-chiasmatic brain slices. *Brain Res.*, 245:198–200 (283–288?), 1982.
- [525] F. G. Gregory. The effect of length of day on the flowering of plants. *Sci. Hort.*, 4:143–, 1936.

- [526] F. G. Gregory and O. N. Purvis. Devernalization of winter rye by high temperature. *Nature*, 138:1013–1014, 1936.
- [527] K. G. Grell. Der Formwechsel des plasmodialen Rhizopoden *Thalassomyxa australis* n. G., n. Sp. *Protistologica*, 21:215–233, 1985.
- [528] K. G. Grell. Movie: Der Formwechsel von *Thalassomyxa australis* (*Promycetozoidae*). Technical report, Institut wissenschaftlicher Film, Göttingen, 1987.
- [529] G. Grigg and L. Beard. Hibernation by Echidna in mild climates: Hints about the evolution of endothermy. In G. Heldmaier and M. Klingenspor, editors, *Life in the cold*, pages 5–20. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 2000.
- [530] N. Grobbelaar, T. C. Huang, and T. J. Chow. Dinitrogen fixing endogenous rhythm in *Synechococcus* RF-1. *FEMS Microbiol. Lett.*, 37:173–177, 1986.
- [531] G. A. Groos and J. Hendricks. Circadian rhythms in electrical discharge of rat suprachiasmatic neurones recorded in vitro. *Neurosc. Lett.*, 34:283–288, 1982.
- [532] I. Gross, R. Hardeland, and R. Wolf. Circadian rhythm of tyrosine aminotransferase activity in *Gonyaulax polyedra*. *Biol. Rhythm Res.*, 25:51–58, 1994.
- [533] V. Guantieri, A. Pepe, M. Zordan, C. P. Kyriacou, R. Costa, and A. M. Tamburro. Different period gene repeats tale ‘turns’ at fine-tuning the circadian clock. *Proc. R. Soc. London*, B266:2283–2288, 1999.
- [534] J. Guillemette, M. Hebert, J. Paquet, and M. Dumont. Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol. Psych.*, 44:622–628, 1998.
- [535] E. Gumpelmayer. Die Bewurzelung von Stecklingen unter dem Einfluß von Heteroauxin im Jahresrhythmus. *Phyton*, 1:154–169, 1949.
- [536] A. Gundel and M. B. Spencer. A mathematical model of the human circadian system and its application to jet lag. *Chron. Int.*, 9:148–159, 1992.
- [537] H. Guo, H. Yang, T. Mockler, and C. Lin. Regulation of flowering time by *Arabidopsis* photoreceptors. *Science*, 279:1360–xx, 1998.
- [538] C. Guyomarc’h and J. C. Guyomarc’h. Moulting cycles in European quail (*Coturnix coturnix coturnix*) under constant photoperiodic conditions. *Biol. Rhythm Res.*, 26:292–305, 1995.
- [539] E. Gwinner. Circannuale Periodik der Mauser und der Zugunruhe bei einem Vogel. *Naturwiss.*, 54:447–447, 1967.
- [540] E. Gwinner. Circannuale Periodik als Grundlage des jahreszeitlichen Funktionswandels bei Zugvögeln. Untersuchungen am Fitis (*Phylloscopus trochilus*) und am Waldlaubsänger (*P. sibilatrix*). *J. Ornithol.*, 109:70–95, 1968.

- [541] E. Gwinner. Circannual rhythms: Their dependence on the circadian system. In B. K. Follett and D. E. Follett, editors, *Biological clocks in seasonal reproductive cycles*, pages 153–169. Wright, Bristol, 1981.
- [542] E. Gwinner. *Circannual Rhythms. Endogenous annual clocks in the organization of seasonal processes*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1986.
- [543] E. Gwinner and J. Dittami. Adaptive functions of circannual clocks. In J. Boissin, editor, *Endocrine regulations as adaptive mechanisms to the environment*. CNRS Public., 1986.
- [544] H. Haapala. Studies on the endogenous rhythm of stomatal movements in *Oxyria digyna* (L.) Hill and *Stellaria media* (L.) Vill. *Aquilo, Ser. Botanica*, 5:120–135, 1967.
- [545] G. Haberlandt. *Die Lichtsinnesorgane der Blätter*. Engelmann Leipzig, 1905.
- [546] J. Hagemeyer and Y. Waisel. An endogenous circadian rhythm of transpiration in *Tamarix aphylla*. *Physiol. Plant.*, 70:133–138, 1987.
- [547] A. Hager, H. Menzel, and A. Krauss. Versuche und Hypothese zur Primärwirkung des Auxins beim Streckungswachstum. *Planta*, 100:47–75, 1971.
- [548] R. Halaban. Effects of light quality on the circadian rhythm of leaf movement of a short day plant. *Plant Physiol.*, 44:973–977, 1969.
- [549] A. Halaris. *Chronobiology and psychiatric disorders*. Elsevier, New York, Amsterdam, London, 1987.
- [550] J. C. Hall. Tripping along the trail to the molecular mechanisms of biological clocks. *Trends Neurosci.*, 18:230–240, 1995.
- [551] J. C. Hall. Molecular neurogenetics of biological rhythms. *J. Neurogenet.*, 12:115–181, 1998.
- [552] J. C. Hall. Cryptochromes: Sensory reception, transduction, and clock functions subserving circadian systems. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10:456–466, 2000.
- [553] J. C. Hall. *Insect Clocks*, chapter Genetics and molecular biology of insect rhythms. Elsevier Science, 2002.
- [554] J. Hämmerling. Nucleocytoplasmatic interactions in *Acetabularia* and other cells. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 14:65–92, 1963.
- [555] K. C. Hamner and J. Bonner. Photoperiodism in relation to hormones as factors in floral initiation and development. *Bot. Gaz.*, 100:388–, 1938.
- [556] K. C. Hamner and E. M. Long. Localization of photoperiodic perception in *Helianthus tuberosus*. *Bot. Gazette*, 101:81–90, 1939.
- [557] R. P. Hangartner. Gravitropism, light and plant form. *Plant, Cell Environ.*, 20:786–800, 1997.
- [558] H. Hao, D. L. Allen, and P. E. Hardin. A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling

- in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Cell. Biol.*, 17:3687–3693, 1997.
- [559] J. J. Hard, W. E. Bradshaw, and C. M. Holzapfel. The genetic basis of photoperiodism and evolutionary divergence among populations of the pitcher-plant mosquito, *Wyeomyia smithii*. *Am. Nat.*, 142:457–473, 1993.
- [560] R. Hardeland. Effects of catecholamines on bioluminescence in *Gonyaulax polyedra* (*Dinoflagellata*). *Comp. Biochem. Physiol.*, 66C:53–58, 1980.
- [561] R. Hardeland. The presence and function of melatonin and structurally related indoleamines in a dinoflagellate, and a hypothesis on the evolutionary significance of these tryptophan metabolites in unicellulars. *Eyperimentia*, 49:614–622, 1993.
- [562] R. Hardeland. Cell biological problems in chronobiology. *Univ. of Göttingen, Göttingen*, pages 89–99, 1994.
- [563] R. Hardeland. Circadian rhythm of plastid movements in *Pyrocystis acuta*. In R. Hardeland, editor, *Cellular Rhythms and Indoleamines*, pages 106–110. Univ. of Göttingen, Göttingen, 1995.
- [564] R. Hardeland, B. Fuhrberg, H. Uria, G. Behrmann, T. J. Meyer, S. Burkhardt, and B. Poeggeler. Chronobiology of indoleamines in the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*: Metabolism and effects related to circadian rhythmicity and photoperiodism. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 29:119–123, 1996.
- [565] R. Hardeland and P. Nord. Visualization of free-running circadian rhythms in the dinoflagellate *Pyrocystis noctiluca*. *Mar. Behav. Physiol.*, 11:199–207, 1984.
- [566] R. Harder and H. von Witsch. Über die Einwirkung von Kurztagsblättern auf im Langtag befindliche Blätter und Stengelteile der gleichen Pflanze. Untersuchungen zur Frage nach einem formbeeinflussenden Wirkstoff. *Planta*, 31:523–558, 1940.
- [567] R. Harder and H. von Witsch. Über den Einfluss der Tageslänge. *Jahrb. Wiss. Bot.*, 89:341–411, 1941.
- [568] P. E. Hardin. The circadian time-keeping system of *Drosophila*. *Curr. Biol.*, 15:R714–R722, 2005.
- [569] E. H. Harris. *The Chlamydomonas sourcebook*. Academic Press New York, 1989.
- [570] M. B. Harris and W. K. Milsom. Is hibernation facilitated by an inhibition of arousal? In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 241–250. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [571] H. Hartman, I. Ashkenazi, and B. L. Epel. Circadian changes in membrane properties of human red blood cells in vitro, as measured by a membrane probe. *FEBS Lett.*, 67:161–163, 1976.

- [572] R. Hartwig and M. Schweiger. Cellular aspects of circadian rhythms. *J. Cell Sci.*, 4 Suppl.:181–200, 1986.
- [573] G. T. Harvey. The occurrence and nature of diapause-free development in the spruce budworm, *Choristoneura fumiferana* (clem.)(*Lepidoptera Tortricidae*). *Can. J. Zool.*, 35:549–572, 1957.
- [574] J. W. Hastings. Unicellular clocks. *Annu. Rev. Microbiol.*, 13:297–312, 1959.
- [575] J. W. Hastings. Biochemical aspects of rhythms: phase shifting by chemicals. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biology*, 25:131–140, 1960.
- [576] J. W. Hastings. Biological clocks. *Mitteilungen der Alexander von Humboldt-Stiftung*, 63:17–23, 1994.
- [577] J. W. Hastings. Hastings 2006 <http://www.mcb.harvard.edu/hastings/dino.html>. Technical report, 2006.
- [578] J. W. Hastings, L. Astrachan, and B. M. Sweeney. A persistent daily rhythm in photosynthesis. *J. Gen. Physiol.*, 45:69–76, 1961.
- [579] J. W. Hastings, H. Broda, and C. H. Johnson. Phase and period effects of physical and chemical factors. Do cells communicate? In R. Rensing and N. I. Jaeger, editors, *Temporal Order*, pages 213–221. Springer, 1985.
- [580] J. W. Hastings and J. C. Dunlap. Cell free components in dinoflagellate bioluminescence: The particulate activity: scintillons; the soluble components: luciferase, luciferin, and luciferin binding protein. *Meth. Enzym.*, 135:307–323, 1986.
- [581] J. W. Hastings and B. M. Sweeney. On the mechanism of temperature independence in a biological clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 43:804–811, 1957.
- [582] J. W. Hastings and B. M. Sweeney. The action spectrum for shifting the phase of the rhythm of luminescence in *Gonyaulax polyedra*. *J. Gen. Physiol.*, 43:697–706, 1960.
- [583] M. Hastings and E. S. Maywood. Circadian clocks in the mammalian brain. *BioEssays*, 22:23–31, 2000.
- [584] K. Hasunuma, K. Funadera, Y. Shinohara, K. Furukawa, and M. Watanabe. Circadian oscillation and light-induced changes in the concentration of cyclic nucleotides in *Neurospora*. *Curr. Genet.*, 12:127–xx, 1987.
- [585] C. Hauenschild, A. Fischer, and D. Hofmann. Untersuchungen am pazifischen Palolowurm *Eurydice viridis* in Samoa. *Helgol. wiss. Meeresunters.*, 18:254–295, 1968.
- [586] W. Haupt. Light-mediated movement of chloroplasts. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 33:205–233, 1982.
- [587] W. Haupt and R. Scheuerlein. Chloroplast movement. *Plant, Cell Environ.*, 13(7):595–614, 1990.
- [588] E. Haus and F. Halberg. Increased tolerance of leukemic mice to arabinosyl cytosine with schedule adjusted to circadian system. *Science*, 177:80–82, 1972.

- [589] D. G. Hazlerigg, P. J. Morgan, and S. Messenger. Decoding photoperiodic time and melatonin in mammals: What can we learn from the pars tuberalis? *J. Biol. Rhythms*, 16:326–335, 2001.
- [590] D. G. Heathcote. A new type of rhythmic plant movement: Micronutation. *J. Exp. Bot.*, 17:690–695, 1966.
- [591] T. W. Hegarty. The physiology of seed hydration and dehydration, and the relation between water stress and the control of germination: a review. *Plant, Cell Environ.*, 1:101–119, 1978.
- [592] D. M. Hege, R. Stanewsky, J. C. Hall, and J. M. Giebultowicz. Rhythmic expression of a PER-reporter in the Malpighian tubules of decapitated *Drosophila*: evidence for a brain-independent circadian clock. *J. Biol. Rhythms*, 12:300–308, 1997.
- [593] P. D. Heideman and F. H. Bronson. Photoperiod, melatonin secretion, and sexual maturation in a tropical rodent. *Biol. Reprod.*, 43:745–50, 1990.
- [594] C. Heintzen, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. The PAS protein VIVID defines a clock-associated feedback loop that represses light input, modulates gating and regulates clock resetting. *Cell*, 104:453–464, 2000.
- [595] G. Heldmaier and M. Klingenspro. Life in the cold. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold*, Eleventh Int. Hibernation Symposium. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [596] G. Heldmaier, S. Steinlechner, T. Ruf, H. Wiesinger, and M. Klingenspro. Photoperiodism and thermoregulation in vertebrates: Body temperature rhythms and thermogenic acclimation. *J. Biol. Rhythms*, 4:251–265, 1989.
- [597] C. Helfrich. Role of optic lobes in the regulation of locomotor activity rhythm in *Drosophila melanogaster*: Behavioral analysis of neural mutants. *J. Neurogenet.*, 3:321–343, 1986.
- [598] C. Helfrich and W. Engelmann. Circadian rhythms of the locomotor activity rhythm in *Drosophila melanogaster* and its mutants 'sine oculis' and 'small optic lobes'. *Physiol. Entomol.*, 8:257–272, 1983.
- [599] C. Helfrich-Förster. *Drosophila* rhythms: From brain to behavior. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 7:791–802, 1996.
- [600] C. Helfrich-Förster. Photic entrainment of *Drosophila*'s activity rhythm occurs via retinal and extraretinal pathways. *Biol. Rhythm Res.*, 28:S119, 1997.
- [601] C. Helfrich-Förster. Robust circadian rhythmicity of *Drosophila melanogaster* requires the presence of lateral neurons: A brain-behavioral study of disconnected mutants. *J. Comp. Physiol.*, A182:435–453, 1998.
- [602] C. Helfrich-Förster. The locomotor activity rhythm of *Drosophila melanogaster* is controlled by a dual os-

- cillator system. *J. Insect Physiol.*, 47:877–887, 2001.
- [603] C. Helfrich-Förster. The circadian system of *Drosophila melanogaster* and its light input pathways. *Zoology*, 105:297–312, 2002.
- [604] C. Helfrich-Förster. The neuroarchitecture of the circadian clock in the *Drosophila* brain. *Micr. Res. Tech.*, 2003.
- [605] C. Helfrich-Förster, T. Edwards, K. Yasuyama, S. Schneuwly, I. Meieritzhagen, and A. Hofbauer. The extraretinal eyelet of *Drosophila*: Development, ultrastructure and putative circadian function. *J. Neurosci.*, 22:9255–9266, 2002.
- [606] C. Helfrich-Förster and W. Engelmann. Photoreceptors for the circadian clock of the fruitfly. In V. Kumar, editor, *Biological Rhythms*, pages 94–106. Narosa Publ. House, Pvt.Ltd., New Delhi, New Delhi, 2002.
- [607] C. Helfrich-Förster, M. Stengl, and U. Homberg. Organization of the circadian system in insects. *Chron. Int.*, 15:567–594, 1998.
- [608] C. Helfrich-Förster, M. Täuber, J. H. Park, M. Mühlig-Versen, S. Schneuwly, and A. Hofbauer. Ectopic expression of the neuropeptide pigment dispersing factor alters behavioral rhythms in *Drosophila melanogaster*. *J. Neurosci.*, 20:3339–3353, 2000.
- [609] C. Helfrich-Förster, C. Winter, A. Hofbauer, J. C. Hall, and R. Stanewsky. The circadian clock of fruit flies is blind after elimination of all known photoreceptors. *Neuron*, 30:249–261, 2001.
- [610] J. A. Hellebust, J. Terborgh, and G. C. Mcleod. The photosynthesis rhythm of *Acetabularia* c. II. Measurements of photoassimilation of carbon dioxide and the activities of enzymes of the reductive pentose cycle. *Biol. Bull.*, 130:670–678, 1967.
- [611] H. C. Heller and S. F. Glotzbach. Thermoregulation during sleep and hibernation. *Int. Rev. Physiol.*, 15:147–88, 1977.
- [612] H. C. Heller, X. J. Musacchia, and L. C. H. Wang. *Living in the cold. Physiological and biochemical adaptations*. Elsevier, New York, 1986.
- [613] M. Hellgren, T. Brogardh, and A. Johnsson. Effects of valinomycin on oscillatory transpiration of *Avena* leaves. *Z. Pflanzenphysiol.*, 80:251–260, 1976.
- [614] A. Henfrey. On the reproduction of the higher *Cryptogamia* and the *Phanerogamia*. *Ann. and Magazine of Natural History*, 9:441–462, 1852.
- [615] T. L. Hennessey, A. L. Freeden, and C. B. Field. Environmental effects on circadian rhythms in photosynthesis and stomatal opening. *Planta*, 189:369–376, 1993.
- [616] E. Hennevin, B. Hars, and C. Maho. Memory processing in paradoxical sleep. *SRS Bull*, 1:44–50, 1995.
- [617] W. Hensel. *Pflanzen in Aktion. Krümmen, Klappen, Schleudern*. Spektrum Akademischer

- Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, 1992.
- [618] C. Hensey and J. Gautier. A developmental timer that regulates apoptosis at the onset of gastrulation. *Mech. Devel.*, 69:183–195, 1997.
- [619] A. Henssen. Die Dauerorgane von *Spirodela polyrrhiza* (L.) Schleid, in physiologischer Betrachtung. *Flora*, 141:523–566, 1954.
- [620] J. Herbert. Studies on the structure and function of the pineal gland in the ferret. *J. Anat.*, 111:497–497, 1972.
- [621] E. M. Herman and B. M. Sweeney. Circadian rhythm of chloroplast ultrastructure in *Gonyaulax polyedra*, concentric organization around a central cluster of ribosomes. *J. Ultrastr. Research*, 50:347–354, 1975.
- [622] K. G. Herman. Two classes of *Limulus* ventral photoreceptors. *J. Comp. Neurol.*, 303:1–10, 1991.
- [623] K. G. Herman and F. Strumwasser. Regional specializations in the eye of *Aplysia*, a neuronal circadian oscillator. *J. Comp. Neurol.*, 230:593–613, 1984.
- [624] E. D. J. Herzog, M. K. Powers, and R. B. Barlow. *Limulus* vision in the ocean day and night: Effects of image size and contrast. *Visual Neurosci.*, 13:31–41, 1996.
- [625] E. D. Herzog and G. D. Block. The retinal cells generating the circadian small impulses in the *Bulla* optic nerve. *J. Biol. Rhythms*, 7:255–268, 1992.
- [626] E. D. Herzog and G. D. Block. Keeping an eye on retinal clocks. *Chron. Int.*, 16:229–247, 1999.
- [627] E. D. Herzog, C. M. Silva, and et al. The *Bulla* retinal circadian clock regulates spontaneous firing through tyrosine kinase and phosphatase activity. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23:1324, 1997.
- [628] E. D. Herzog and G. Tosini. The mammalian circadian clock shop. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 12:295–303, 2001.
- [629] B. Hess and A. Boiteux. Oscillatory phenomena in biochemistry. *Annu. Rev. Biochem.*, 40:237–258, 1971.
- [630] D. Hess. *Die Blüte. Eine Einführung in Struktur und Funktion. Ökologie und Evolution der Blüte mit Anleitung zu einfachen Versuchen.* Eugen Ulmer, Stuttgart, 2 edition, 1990.
- [631] W. R. Hess. Hirnstamm-Reizversuche. *J. Neurol.*, 124:132–136, 1932.
- [632] R. Hesse and F. Doflein. *Tierbau und Tierleben*, volume 2. Teubner, Leipzig, Berlin, 1914.
- [633] F. von der Heyde, A. Wilkens, and L. Rensing. The effects of temperature on the circadian rhythms of flashing and glow in *Gonyaulax polyedra*: Are the two rhythms controlled by two oscillators? *J. Biol. Rhythms*, 7:115–123, 1992.
- [634] H. R. Highkin and J. B. Hanson. Possible interaction between light-dark cycles and endogenous daily rhythms on the growth of toma-

- to plants. *Plant Physiol*, 29:301–2, 1954.
- [635] G. Hildebrandt, M. Moser, and M. Lehofer. *Chronobiologie und Chronomedizin: Kurzgefaßtes Lehr- und Arbeitsbuch*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1998. ISBN3-7773-1202-5.
- [636] W. S. Hillman. Injury of tomato plants by continuous light and unfavorable photoperiodic cycles. *Am. J. Bot.*, 43:89–96, 1956.
- [637] H. E. Hinton. Some adaptations of insects to environments that are alternately dry and flooded, with some notes on the habits of the *Stratimyidae*. *Trans. Soc. Brit. Entom.*, 11:209–227, 1953.
- [638] J. A. Hobson and R. W. McCarley. The brain as a dream state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am. J. Psych.*, 134:1335–1348, 1977.
- [639] M. L. Hochberg and M. L. Sargent. Rhythms of enzyme activity associated with circadian conidiation in *Neurospora crassa*. *J. Bacteriol.*, 120:1164–1176, 1974.
- [640] B. Hock and A. Bolze. Die Zhabotinsky-Reaktion als Modell einer Musterbildung. Film Institut für den wissenschaftlichen Film, Göttingen, Germany, 1983.
- [641] A. Hofbauer and E. Buchner. Does *Drosophila* have seven eyes? *Naturwiss.*, 76:335–336, 1989.
- [642] K. Hoffmann. Melatonin inhibits photoperiodically induced testis development in a dwarf hamster. *Naturwiss.*, 59:218–219, 1972.
- [643] K. Hoffmann. Zur Jahresperiodik beim Dsungarischen Zwerghamster *Phodopus sungorus* Pallas. *Oecologia*, 12:89–118, 1973.
- [644] K. Hoffmann. The influence of photoperiod and melatonin on testis size. *J. Comp. Physiol.*, 85:267–, 1978.
- [645] K. Hoffmann. Photoperiodic effects in the djungarian hamster: One minute of light during darktime mimics influence of long photoperiods on testicular recrudescence, body weight and pelage colour. *Cell. Mol. Life Sci*, 35:1529–1530, 1979.
- [646] K. Hoffmann. Photoperiodism in vertebrates. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 449–469. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [647] K. Hoffmann. The role of the pineal gland in the photoperiodic control of seasonal cycles in hamsters. In B. K. Follett and D. E. Follett, editors, *Biological clocks in seasonal reproductive cycles*, pages 237–250. Wright, Bristol, 1981.
- [648] M. A. Hofman and D. F. Swaab. Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the SCN of humans. *J. Biol. Rhythms*, 8:283–295, 1993.
- [649] J. R. Hofstetter, J. A. Trofatter, K. L. Kernek, J. I. Nurnberger, and A. R. Mayeda. New quantitative trait loci for the genetic variance in circadian period of locomotor activity between inbred strains of mice. *J. Biol. Rhythms*, 18:450–462, 2003.

- [650] M. G. Holmes and W. H. Klein. Photocontrol of dark circadian rhythms in stomata of *Phaseolus vulgaris* L. *Plant Physiol.*, 82:28–33, 1986.
- [651] K. Homma, E. Haas, and J.W. Hastings. Phase of the circadian clock is accurately transferred from mother to daughter cells in the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*. *Cell Biophys.*, 16:85–97, 1990.
- [652] K. Homma and J. W. Hastings. Cell cycle synchronization of *Gonyaulax polyedra* by filtration: Quantized generation time. *J. Biol. Rhythms*, 3:49–58, 1988.
- [653] K. Homma and J. W. Hastings. Cell growth kinetics, division asymmetry and volume control at division in the marine dinoflagellata *Gonyaulax polyedra*: A model of circadian clock control of the cell cycle. *J. Cell Sc.*, 92:303–318, 1989.
- [654] K. Homma, M. Ohta, and Y. Sakakibara. Surface and deep photoreceptors in photoperiodism in birds. In Y. Tanabe, K. Tanaba, and T. Ookawa, editors, *Biological rhythms in birds*, pages 149–156. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1980.
- [655] R. H. vanden Hoofdakker. *Behaviour and EEG of drowsy and sleeping cats*. PhD thesis, University of Groningen, 1966.
- [656] P. A. M. Hopmans. Rhythms in stomatal opening of bean leaves. *Meded. Landb. Hoogesch. Wageningen*, 71:1–86, 1971.
- [657] A. Hori, K. Minato, and S. Kobayashi. Warming-activated channels of warm-sensitive neurons in rat hypothalamic slices. *Neurosci-Lett.*, 275:93–96, 1999.
- [658] O. Hornstein, J. E. Kihlstrom, and G. Degerman. The effect of castration on cyclically varying sexual functions in the male rabbit. *Acta Endocrin.*, 46:608–12, 1964.
- [659] T. H. Horton and S. M. Yellon. Aging, reproduction, and the melatonin rhythm in the Sibirian hamster. *J. Biol. Rhythms*, 16:243–253, 2001.
- [660] B. A. Horwitz, E. D. Lipson, and M. G. Schechtman. In vivo absorption-spectra of *Neurospora crassa* white-collar photomutants. *Exp. Mycol.*, 11:74–76, 1987.
- [661] G. T. Howe, G. Gardner, W. P. Hackett, and G. R. Furnier. Phytochrome control of short-day-induced bud set in black cottonwood. *Physiol. Plant.*, 97:95–103, 1996.
- [662] T. C. Huang and S. Y. Pen. Induction of a circadian rhythm in *Synechococcus* RF-1 while the cells are in a 'suspended state'. *Planta*, 194:436–438, 1994.
- [663] M. Hunter-Ensor, A. Ousley, and A. Sehgal. Regulation of the *Drosophila* protein timeless suggests a mechanism for resetting the circadian clock by light. *Cell*, 84:677–685, 1996.
- [664] Y. Ibata, H. Okamura, M. Tanaka, Y. Tamada, S. Hayashi, N. Iijima, T. Matsuda, K. Munekawa, T. Takamatsu, Y. Hisa, Y. Shigeyoshi, and

- F. Amaya. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. *Front. Neuroendocrinol.*, 20:241–268, 1999.
- [665] T. Ichikawa, K. Hasegawa, I. Shimizu, K. Katsuno, H. Kataoka, and A. Suzuki. Structure of neurosecretory cells with immunoreactive diapause hormone pheromone biosynthesis activating neuropeptide in the silkworm, *Bombyx mori*. *Zool. Sci.*, 12:703–712, 1995.
- [666] I. Iglowstein, O.G. Jenni, L. Molinari, and R.H. Largo. Sleep duration from infancy to adolescence: Reference values and generational trends. *Pediatrics*, 111:302–307, 2003.
- [667] M. Ikeda, Z-H. Su, H. Saito, K. Imai, Y. Sato, M. Isobe, and O. Yamashita. Induction of embryonic diapause and stimulation of ovary trehalase activity in the silkworm, *Bombyx mori*, by synthetic diapause hormone. *J. Insect Physiol.*, 39:889–895, 1993.
- [668] H. Illnerova. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. In D. C. Klein, R. Y. Moore, and S. M. Reppert, editors, *The suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*, pages 197–216. Oxford University Press, New York, 1991.
- [669] H. Illnerova and A. Sumova. Photoc entrainment of the mammalian rhythm in melatonin production. *J. Biol. Rhythms*, 12:547–555, 1997.
- [670] H. Illnerova and J. Vanecek. Two-oscillator structure of the pacemaker controlling the circadian rhythm of N-acetyltransferase in the rat pineal gland. *J. Comp. Physiol.*, A145:539–548, 1982.
- [671] S. Imamura and Y. Marushige. The morphology and development of floral primordia. In S. I. Imamura, editor, *Physiology of flowering in Pharbitis nil*, pages 7–13. Jap. Soc. Plant Physiol. Tokyo, 1967.
- [672] S. Imamura, M. Muramatsu, S.I. Kitajo, and A. Takimoto. Varietal differences in photoperiodic behavior of *Pharbitis nil* Chois. *Bot. Mag. Tokyo*, 79:714–721, 1966.
- [673] S. I. Imamura. *Physiology of flowering in Pharbitis nil*. Jap. Soc. Plant Physiol. Tokyo, 1967.
- [674] C. Inouye, K. Shinohara, K. Tomimaga, J. Takeuchi, H. Nagasaki, Y. Isobe, C. Fukuhara, Y. Otori, J. Yang, F. R. A. Cagampang, S. Yamazaki, and A. Tokumasu. Circadian rhythms in peptides and their precursor messenger RNAs in the suprachiasmatic nucleus. In H. Nakagawa, Y. Oomura, and K. Nagai, editors, *International Symposium Osaka: New functional aspects of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus*, pages 219–233. John Libbey and Co. London, 1993.
- [675] S. T. Inouye and H. Kawamura. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic 'island' containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76:5962–5966, 1979.
- [676] M. Ishiura, S. Kutsuna, S. Aoki, H. Iwasaki, C. R. Andersson, A. Tana-

- be, S. S. Golden, C. H. Johnson, and T]. Kondo. Expression of a gene cluster kaiABC as a circadian feedback process in *Cyanobacteria*. *Science*, 281:1519–1523, 1998.
- [677] M. Isobe and T. Goto. Diapause hormones. In Miller. T. A., editor, *Neurohormonal techniques in insects*, pages 216–243. Springer New York, Heidelberg, Berlin, 1980.
- [678] M. Isobe, S. Suwan, H. Kai, N. Katagiri, and M. Ikeda. Amino acid sequence of PIN peptides conducting TIME (Time-Interval-Measuring-Esterase) activation for resumption of embryonic development in the silkworm, *Bombyx mori*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 5:2851–2854, 1995.
- [679] D. Israelsson and A. Johnsson. A theory for circumnutations in *Helianthus annuus*. *Physiol. Plant.*, 20:957–976, 1967.
- [680] H. Iwasaki and J. C. Dunlap. Microbial circadian oscillatory systems in *Neurospora* and *Synechococcus*: models for cellular clocks. *Curr. Opin. Microbiol.*, 3:189–196, 2000.
- [681] H. Iwasaki, T. Nishiwaki, Y. Kitayama, M. Nakajima, and T. Kondo. KaiA-stimulated KaiC phosphorylation in circadian timing loops in *Cyanobacteria*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:15788–15793, 2002.
- [682] J. Jacklet and S. Barnes. Photoreponsive pacemaker neurons from the dissociated retina of *Aplysia*. *Neuroreport*, 5:209–212, 1993.
- [683] J. W. Jacklet. Electrophysiological organization of the eye of *Aplysia*. *J. Gen. Physiol.*, 53:21–42, 1969.
- [684] J. W. Jacklet. Dye marking neurons in the eye of *Aplysia*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 55A:373–377, 1976.
- [685] J. W. Jacklet. Protein synthesis requirement of the *Aplysia* circadian clock tested by active and inactive derivatives of the inhibitor anisomycin. *J. Exp. Biol.*, 85:33–42, 1980.
- [686] J. W. Jacklet. Circadian timing by endogenous oscillators in the nervous system: Toward cellular mechanisms. *Biol. Bull.*, 160:199–227, 1981.
- [687] J. W. Jacklet. *Neuronal and cellular oscillators*, volume 2 of *Cellular clock Series*. Marcel Dekker NY, 1989.
- [688] F. R. Jackson, A. J. Schroeder, M. A. Roberts, G. P. McNeil, K. Kume, and B. Akten. Cellular and molecular mechanisms of circadian control in insects. *J. Insect Physiol.*, 47:822–842, 2001.
- [689] S. Jackson and B. Thomas. Photoreceptors and signals in the photoperiodic control of development. *Plant Cell and Environment*, 20:790–795, 1997.
- [690] S. D. Jackson and B. Thomas. The photoperiodic control of tuberization in potato. In *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology, pages 183–193. Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC, 1998.
- [691] A. Jagota, H. O. de la Iglesia, and W. J. Schwartz. Morning and

- evening circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Nature Neuroscience*, 3:372–376, 2000.
- [692] R. Jander. Ecological aspects of spatial orientation. *Annu. Rev. Ecol. Systems*, 6:171–188, 1975.
- [693] L. R. Jarett. Psychosocial and biological influences on menstruation: synchrony, cycle length, and regularity. *Psychoneuroendocrinol.*, 9:21–28, 1984.
- [694] P. Jauhar and M. P. I. Weller. Psychiatric morbidity and time zone changes: A study of patients from Heathrow airport. *Brit. J. Psych.*, 140:231–235, 1982.
- [695] U. Jendralski. Die Jahresperiodizität in der Entwicklung der Laubmoose im Rheinlande. *Decheniana*, 108:105–163, 1955.
- [696] J. M. Jenkins. Some effects of different daylengths and temperatures upon bulb formation in shallots. *Proc. Am. Soc. Hort. Sci.*, 64:311–314, 1954.
- [697] M. E. Jewett and R. E. Kronauer. Refinement of a limit cycle oscillator model of the effects of light on the human circadian pacemaker. *J. Theor. Biol.*, 192:455–465, 1998.
- [698] X. Jin, D. Shearman, L. Weaver, M. Zylka, G. DeVries, and S. Reppert. A molecular mechanism regulating output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*, 96:57–68, 1999.
- [699] R. T. Joffe, D.E Moul, R. W. Lam, A. J. Levitt, M. H. Teicher, B. Lebeque, D. A. Oren, A. Buchanan, Glod. C. A., M. G. Murray, and et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: A multicenter study. *Psych. Res.*, 46:29–39, 1993.
- [700] E. Johansson, P. Oscarson, and T. Lundborg. Effect of planting date on flowering time in wheat. *Physiol. Plant.*, 96:338–341, 1996.
- [701] C. H. Johnson, S. S. Golden, M. Ishiura, and T. Kondo. Circadian clocks in prokaryotes. *Molecular Microbiol.*, 21:5–11, 1996.
- [702] C. H. Johnson, S. S. Golden, and T. Kondo. Adaptive significance of circadian programs in cyanobacteria. *Trends Microbiol.*, 6:407–410, 1998.
- [703] C. H. Johnson, S. Inoue, A. Flint, and J. W. Hastings. Compartmentalization of algal bioluminescence: Autofluorescence of bioluminescent particles in the dinoflagellate *Gonyaulax*. as studied with image-intensified video microscopy and flow cytometry. *J. Cell Biol.*, 100:1435–1446, 1985.
- [704] C. H. Johnson, M. Knight, A. Trewavas, and T. Kondo. A clockwork green: Circadian programs in photosynthetic organisms. In P. J. Lumsden and A. J. Millar, editors, *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology. Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC, 1998.
- [705] C. H. Johnson, J. F. Roeber, and J. W. Hastings. Circadian changes in enzyme concentration account

- for rhythm of enzyme activity in *Gonyaulax*. *Science*, 233:1428–1430, 1984.
- [706] C.H. Johnson and J. W. Hastings. Circadian phototransduction: Phase resetting and frequency of the circadian clock of *Gonyaulax* in red light. 4:417–437, 1989.
- [707] E. Johnson, M. Bradley, N. P. Harberd, and G. C. Whitelam. Photoreponses of light grown phyA mutants of *Arabidopsis*. *Plant Physiol.*, 105:141–149, 1994.
- [708] H. D. Johnson. Tide-and wave-dominated inshore and shoreline sequences from the late Precambrian, Finnmark, North Norway. *Sedimentol.*, 22:45–74, 1975.
- [709] A. Johnsson. Aspects of gravity induced movements in plants. *Rev. Biophys.*, 4:277–320, 1971.
- [710] A. Johnsson. Zur Biophysik biologischer Oszillatoren. In W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl, and H. Ziegler, editors, *Biophysik. Ein Lehrbuch*, pages 441–449. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
- [711] A. Johnsson. Growth movements not directed primarily by external stimuli. Circumnutation. In W. Haupt and E. Feinleib, editors, *Encyclopedia of Plant Physiology*, volume 7. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- [712] A. Johnsson. Aspects on biophysics of biological oscillators. In W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl, and H. Ziegler, editors, *Biophysics*, pages 820–828. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983.
- [713] A. Johnsson, W. Engelmann, B. Pflug, and W. Klemke. Influence of lithium ions on human circadian rhythms. *Z. Naturf.*, 35c:503–507, 1980.
- [714] A. Johnsson, W. Engelmann, B. Pflug, and W. Klemke. Period lengthening of human circadian rhythms by lithium carbonate, a prophylactic for depressive disorders. *Int. J. Chronobiol.*, 3:129–147, 1983.
- [715] A. Johnsson and J. E. Fröberg. Work schedules and biological clocks. *Ambio*, 4:46–50, 1974.
- [716] A. Johnsson and H. G. Karlsson. A feedback model for biological rhythms. I. Mathematical description and basic properties of the model. *J. Theor. Biol.*, 36:153–174, 1972.
- [717] A. Johnsson, H. G. Karlsson, and W. Engelmann. Phase shift effects in the *Kalanchoe* petal rhythm due to two or more light pulses. A theoretical and experimental study. *Physiol. Plant.*, 28:134–142, 1972.
- [718] A. Johnsson, H. G. Karlsson, and W. Engelmann. Phase shifts in the *Kalanchoe* petal rhythm, caused by light pulses of different duration. A theoretical and experimental study. *J. Chronobiol.*, 1:147–156, 1973.
- [719] A. Johnsson, B. Pflug, W. Engelmann, and W. Klemke. Effect of lithium carbonate on circadian periodicity in humans. *Pharmacopsychiatry*, 12:423–425, 1979.

- [720] M. Johnsson, T. Brogardh, A. Johnsson, and W. Engelmann. Period lengthening of theophylline on oscillatory water regulation in *Avena*. *Z. Pflanzenphysiol.*, 76:238–248, 1975.
- [721] J. S. Johnston and J. R. Ellison. Exact age determination in laboratory and field-caught *Drosophila*. *J. Insect Physiol.*, 28:773–779, 1982.
- [722] A. Jores and HJ Frees. Tageschwankungen der Schmerzempfindung. *Dtsch. med. Wschr.*, 63:962–963, 1937.
- [723] M. Jouvet. Paradoxical sleep - a study of its nature and mechanisms. *Progr. Brain Res.*, 18:20–62, 1965.
- [724] M. Jouvet. The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. In O. PetreQuadeno and J. D. Schlag, editors, *Basic sleep mechanisms*, pages 207–236. Academic Press, New York, 1974.
- [725] M. Jouvet. Paradoxical sleep mechanisms. *Sleep*, 17(SUPPL. 8):S77–S83, 1994.
- [726] A. Jürgens, T. Witt, and G. Gottsberger. Reproduction and pollination in central European populations of *Silene*- and *Saponaria* species. *Bot. Acta*, 109:316–324, 1996.
- [727] L. E. Kahn, J. L. Black, and M. H. Silber. Narcolepsy: New understandings of irresistible sleep. *Mayo Clinic Proc.*, 76:185–194, 2001.
- [728] H. Kai, T. Arai, and F. Yasuda. Accomplishment of time-interval activation of esterase A4 by simple removal of pin fraction. *Chron. Int.*, 16:51–58, 1999.
- [729] H. Kai, S. Doi, T. Miwa, and M. Azuma. Discontinuity in temperature dependency of esterase A4 activation in vitro in relation to the diapause-duration timer. *Comp. Biochem. Physiol.*, 99:337–340, 1991.
- [730] H. Kai, K. Kawashiri, S. Nakashima, and M. Azuma. Fixed minimum duration of chilling critical to the termination of diapause, and effects of longer chilling on hatching mode in *Bombyx* eggs. *J. Seric. Sci. Jpn.*, 57:531–532, 1995.
- [731] H. Kai, Y. Kotani, Y. Miao, and M. Azuma. Time Interval Measuring Enzyme for resumption of embryonic development in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Insect Physiol.*, 41:905–910, 1995.
- [732] R. Kaldenhoff, A. Koelling, and G. Richter. A novel blue light- and abscisic acid-inducible gene of *Arabidopsis thaliana* encoding an intrinsic membrane protein. *Plant Molecular Biology*, 23:1187–1198, 1993.
- [733] A. Kallies, G. Gebauer, and L. Rensing. Light effects on cyclic nucleotide levels and phase shifting of the circadian clock in *Neurospora crassa*. *Photochem. Photobiol.*, 63:336–343, 1996.
- [734] A. Kallies, G. Gebauer, and L. Rensing. Heat shock effects on second messenger systems of *Neurospora crassa*. *Arch. Microbiol.*, 170:191–200, 1998.

- [735] M. P. Kambyzellis and W. B. Heed. Studies of oogenesis in natural populations of *Drosophilidae*. I. Relation of ovarian development and ecological habitats of the Hawaiian species. *Am. Nat.*, 105:31–49, 1971.
- [736] E. R. Kandel and J. H. Schwartz. *Principles of neural science*. Prentice Hall International Inc. London., 3 edition, 1991.
- [737] M. Kaneko. Neural substrates of *Drosophila* rhythms revealed by mutants and molecular manipulations. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 8:652–658, 1998.
- [738] M. Kaneko. *Neural substrates of circadian rhythms in developing and adult Drosophila*. Dissertation, Brandeis University, 2000.
- [739] M. Kaneko and J. C. Hall. Neuroanatomy of cells expressing clock genes in *Drosophila*: Transgenic manipulation of the period and timeless genes to mark the perikarya of circadian pacemaker neurons and their projections. *J. Comp. Neurol.*, 422:66–94, 2000.
- [740] M. Kaneko, C. Helfrich-Förster, and J. C. Hall. Spatial and temporal expression of the period and the timeless genes in the developing nervous system of *Drosophila*: Newly identified pacemaker candidates and novel features of clock-gene product cyclings. *J. Neurosci.*, 17:6745–6760, 1997.
- [741] T. Kaneko, S. Sato, H. Kotani, A. Tanaka, E. Asamizu, N. Miyajima, M. Hirose, T. Sazuka, M. Sugiura, and S. Tabata. Genome sequencing project of a cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC6803. *Plant Cell Physiol*, 37:109–136, 1996.
- [742] E. Kaplan, R. B. Barlow, G. Renninger, and K. Purpura. Circadian rhythms in *Limulus* photoreceptors II. Quantum bumps. *J. Gen. Physiol.*, 96:665–685, 1990.
- [743] M. W. Karakashian and H. G. Schweiger. Circadian properties of the rhythmic system in individual nucleated and enucleated cells of *Acetabularia mediterranea*. *Exp. Cell Res.*, 97:366–377, 1976.
- [744] H. G. Karlsson and A. Johnsson. A feedback model for biological rhythms. II. Comparisons with experimental results, especially on the petal rhythm of *Kalanchoe*. *J. Theor. Biol.*, 36:175–194, 1972.
- [745] A. Karve, W. Engelmann, and G. Schosser. Initiation of rhythmic petal movements in *Kalanchoe blossfeldiana* by transfer from continuous darkness to continuous light or vice versa. *Planta*, 56:700–711, 1961.
- [746] A. D. Karve, A. K. Deshmukh, A. C. Bhalerao, and V. A. Deshmukh. Photomorphogenetic regulation of reproductive development in groundnut and the significance of nyctinastic leaf movements. *New Phytol.*, 96:535–543, 1984.
- [747] A. D. Karve and B. D. Mishal. The phenomenon of overshoot in the case of stomatal opening. *Naturwiss.*, 53:280–280, 1966.

- [748] C. A. Kasal, M. Menaker, and J. R. Perez-Polo. Circadian clock in culture: N-acetyl-transferase activity of chick pineal glands oscillate in vitro. *Science*, 203:656–658, 1979.
- [749] B. Kastenmeier, W. Reich, and W. Engelmann. Effect of alcohols on the circadian petal movement of *Kalanchoe* and the rhythmic movement of *Desmodium*. *Chronobiologia*, 4:122, 1977.
- [750] H. U. Keller. *Kosmos Himmelsjahr. Sonne, Mond und Sterne im Jahreslauf*. Franckh-Kosmos Verlag Stuttgart, 2001. 157-160.
- [751] D. D. Kelly. Disorders of sleep and consciousness. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessel, editors, *Principles of neural science*, pages 805–819. Elsevier, New York, Amsterdam, London, Tokyo, 3 edition, 1991.
- [752] D. D. Kelly. Sleep and dreaming. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of neural science*. Prentice Hall International Inc. London, 3 edition, 1991.
- [753] W. B. Kerfoot. The lunar periodicity of *Specodogastra texana*, a nocturnal bee (*Hymenoptera, Halictidae*). *Anim. Behav.*, 15:479–486, 1967.
- [754] G. Kerkhoff. Individual differences in circadian rhythms. In S. Folkard and T. H. Monk, editors, *Hours of work*, pages 29–35. John Wiley and Sons Ltd., 1985.
- [755] H. H. Kerschbaum, R. Donato, and A. Hermann. Annexin-immunoreactive proteins in the nervous system and eye of the gastropods, *Aplysia* and *Helix*. *Brain Res.*, 746:133–140, 1997.
- [756] M. S. Keshavan, C. F. Reynolds, and D. J. Kupfer. Electroencephalographic recording in schizophrenia: A critical review. *Compr. Psychiatry*, 31:34–47, 1990.
- [757] R. G. Kessel and R. H. Kardon. *Tissues and organs: A text-atlas of scanning electron microscopy*. Freeman, San Francisco, 1979.
- [758] E. Kessler and C. F. Cygan. Seasonal changes in the nitrate-reducing activity of a green alga. *Experientia*, 19:89–90, 1963.
- [759] R. C. Kessler. Epidemiology of women and depression. *J. Affective Disorders*, 74:5–13, 2003.
- [760] S. B. S. Khalsa and G. D. Block. Calcium in phase control of the *Bulla* circadian pacemaker. *Brain Res.*, 506:40–45, 1990.
- [761] S. B. S. Khalsa, S. Michel, and G. D. Block. The effects of lithium on a neuronal in vitro circadian pacemaker. *Chron. Int.*, 10:321–330, 1993.
- [762] S. B. S. Khalsa, S. Michel, and et al. The anesthetic agents pentobarbital and chloralose block phase shifts of a neuronal in vitro circadian pacemaker. *Neurosc. Lett.*, 14:1–8, 1995.
- [763] S. B. S. Khalsa, M. R. Ralph, and G. D. Block. Chloride conductance contributes to period determination of a neuronal circadian pacemaker. *Brain Res.*, 520:166–169, 1990.

- [764] S. B. S. Khalsa, M. R. Ralph, and G. D. Block. Does low intracellular pH stop the motion of the *Bulla* circadian pacemaker? *J. Neurosci.*, 11:2672–2679, 1991.
- [765] S. B. S. Khalsa, M. R. Ralph, and G. D. Block. The role of extracellular calcium in generating and in phase-shifting the *Bulla* ocular circadian rhythm. *J. Biol. Rhythms*, 8:125–139, 1993.
- [766] S. B. S. Khalsa, D. Whitmore, and G. D. Block. Stopping the circadian pacemaker with inhibitors of protein synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 89:10862–10866, 1992.
- [767] S. B. S. Khalsa, D. Whitmore, B. Børgart, and G. D. Block. Evidence for a central role of transcription in the timing mechanism of a circadian clock. *Am. J. Physiol.*, 271:C1646–C1651, 1996.
- [768] R. S. Kiessig, J. M. Herz, and B. M. Sweeney. Shifting the phase of the circadian rhythm in bioluminescence in *Gonyaulax* with vanillic acid. *Plant Physiol.*, 63:324–327, 1979.
- [769] J. E. Kihlström. *A male sexual cycle. Current problems in fertility*. Plenum Press, Uppsala, 1971.
- [770] J. E. Kihlström. A monthly variation in beard growth in one man. *Life Sci.*, 10:321–324, 1971.
- [771] R. Kilius. Coelenterata, Mollusca. In *Urania Tierreich. Wirbellose Tiere 1 (Protozoa bis Echiurida)*, page 386. Urania-Verlag Leipzig, Jena, Berlin, 1967.
- [772] D. P. King and J. S. Takahashi. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:713–42, 2000.
- [773] D. P. King, Y. Zhao, A. M. Sangoram, L. D. Wilsbacher, M. Tanaka, M. P. Antoch, T. D. L. Steeves, M. H. Vitaterna, J. M. Kornhauser, P. L. Lowrey, F. W. Turek, and J. S. Takahashi. Positional cloning of the mouse circadian Clock gene. *Cell*, 89:641–653, 1997.
- [774] R. W. King, L. T. Evans, and I. F. Wardlaw. Translocation of the floral stimulus in *Pharbitis nil* in relation to that of assimilates. *Z. Pflanzenphysiol.*, 59:377–388, 1968.
- [775] F. Kippert. Endocytobiotic coordination, intracellular calcium signaling and the origin of endogenous rhythms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 503:476–495, 1987.
- [776] F. Kippert and D. Lloyd. A temperature-compensated ultradian clock ticks in *Schizosaccharomyces pombe*. *Microbiol.*, 141:883–890, 1995.
- [777] F. Kippert and D. Lloyd. Metabolism under control of the *S. pombe* ultradian clock. chapter 7. 1996.
- [778] R. Kirsch, A. Ouarour, and P. Pévet. Daily torpor in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*): Photoperiodic regulation, characteristics and circadian organization. *J. Comp. Physiol. A*, 168:121–128, 1991.
- [779] J. C. Kiss, R. Hertel, and F. D. Sack. Amyloplasts are necessary for full gravitropic sensitivity in

- roots of *Arabidopsis thaliana*. *Planta*, 177:198–206, 1989.
- [780] F. R. Kjellman. über Algenregionen und Algen-Formationen im östlichen Skagerrack. *Sv. Vet. Akad. Handl. Bihang*, V, pages 1–36, 1878.
- [781] L. A. Klapow. Natural and artificial rephasing of a tidal rhythm. *J. Comp. Physiol.*, 79:233–258, 1972.
- [782] G. Klebs. Über die Blütenbildung bei *Sempervivum*. *Flora*, 111/112:128–151, 1913.
- [783] K. E. Klein, H. Brüner, H. Hoffmann, H. Rehme, J. Stolze, A. D. Steinkoff, and H. Wegman. Circadian rhythms of pilots efficiency and effects of multiple time zone travel. *Aerospace Med.*, 41:125–132, 1970.
- [784] K. E. Klein and H. M. Wegmann. Das Verhalten des menschlichen Organismus bei Zeitzoneflügen. *Med.*, 93:1407–1414, 1972.
- [785] N. Kleitman. *Sleep and wakefulness*. University of Chicago Press, Chicago and London, 1963.
- [786] N. Kleitman. Basic rest activity cycle. 22 years later. *Sleep*, 5:311–317, 1982.
- [787] N. Kleitman and G. Engelmann. Sleep characteristics of infants. *J. appl. Physiol.*, 6:269–282, 1953.
- [788] H. Klemfuss and P. L. Clopton. Seeing tau: A comparison of six methods. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 24:1–16, 1993.
- [789] E. Klemm and H. Ninnemann. Detailed action spectrum for the delay shift in pupae emergence of *Drosophila pseudoobscura*. *Photochem. Photobiol.*, 24:369–371, 1976.
- [790] R. M. Kliman and G. R. Lynch. Evidence for genetic variation in the occurrence of the photoreponse of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *J. Biol. Rhythms*, 7:161–173, 1992.
- [791] J. H. Klippart. An essay on the origin, growth, diseases, varieties, etc. of the wheat plant. *Ohio State Board. Agr. Ann. Rept.*, 12:768–790, 1857.
- [792] B. Kloss, J. L. Price, L. Saez, J. Blau, A. Rothenfluh, C. S. Wesley, and M. W. Young. The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase I. *Cell*, 94:97–107, 1998.
- [793] M. Kluge. Die Sukkulente: Spezialisten im CO₂-Gaswechsel. *BI-UZ*, 1972.
- [794] M. Kluge and I. P. Ting. *Crassulacean acid metabolism: Analysis of an ecological adaptation*. Springer Berlin, HD, NY, 1978.
- [795] P. Knauth and J. Rutenfranz. Untersuchungen zur Circadianrhythmik der Körpertemperatur bei langsam und schnell rotierenden Schichtplänen. In *Biologische Rhythmen und Arbeit. Bausteine zur Chronobiologie und Chronohygiene der Arbeitsgestaltung*. Springer Verlag, Wien, New York, 1975.
- [796] J. Knoetzel and L. Rensing. Characterization of the photosynthetic

- apparatus from the marine dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*. I Pigment and polypeptide composition of the pigment protein complexes. *J. Plant Physiol.*, 136:271–279, 1990.
- [797] J. E. Knott. Effect of localized photoperiod on spinach. *Proc. Am. Soc. Hort. Sci.*, 31:152–154, 1934.
- [798] Y. Koda, E. A. Omer, T. Yoshihara, H. Shibata, S. Sakamura, and Y. Okazawa. Isolation of a specific potato tuber-inducing substance from potato leaves. *Plant Cell Physiol.*, 29:1047–1051, 1988.
- [799] M. Kogure. The influence of light and temperature on certain characters of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Dept. Agric. Kyushu Univ.*, 4:1–93, 1933.
- [800] M. Kohsaka, N. Fukuda, K. Honma, S. Honma, and N. Morita. Seasonality in human sleep. *Cell. Mol. Life Sci.*, 48:231–233, 1992.
- [801] C. P. Kokkoris, E. D. Weitzman, C. P. Pollak, A. J. Spielman, C. A. Czeisler, and H. Bradlow. Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypnothermic sleep-wake cycle disturbance. *Sleep*, 1:177–190, 1978.
- [802] D. E. Kolker and F. W. Turek. The search for circadian clock and sleep genes. *J. Psychopharmacol.*, 13 Supplement 1:S5–S9, 1999.
- [803] J. Kondo and N. Kondo. Structural aspects of complex of hibernation-specific proteins (HP). In F. Geiser, A. J. Hulbert, and S. C. Nicol, editors, *Adaptations to the cold. Tenth international hibernation symposium*, pages 351–355. University of New England Press, Armidale, 1996.
- [804] N. Kondo. Physiological and biochemical studies on hibernation control mechanism in mammalian hibernation. In O. Hayaishi and S. Inoue, editors, *Sleep and sleep disorders: From molecular to behavior*, pages 129–143. Acad. Press, Tokyo, 1997.
- [805] T. Kondo and M. Ishiura. Circadian rhythms of *Cyanobacteria*: Monitoring the biological clocks of individual colonies by bioluminescence. *J. Bacteriol.*, 176:1881–1885, 1994.
- [806] T. Kondo and M. Ishiura. The circadian clock of *Cyanobacteria*. *BioEssays*, 22:10–15, 2000.
- [807] T. Kondo, T. Mori, N. V. Lebedeva, S. Aoki, M. Ishiura, and S. S. Golden. Circadian rhythms in rapidly dividing *Cyanobacteria*. *Science*, 275:224–227, 1997.
- [808] T. Kondo, C. A. Strayer, R. D. Kulikarni, W. Taylor, M. Ishiura, S. S. Golden, and C. H. Johnson. Circadian rhythms in prokaryotes: Luciferase as a reporter of circadian gene expression in cyanobacteria. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 90:5672–5676, 1993.
- [809] T. Kondo, N. F. Tsinoremas, S. S. Golden, C. H. Johnson, S. Kutsuna, and M. Ishiura. Circadian clock mutants of *Cyanobacteria*. *Science*, 266:1233–1236, 1994.
- [810] A. Konopka, T. D. Brock, and A. E. Walsby. Buoyancy regulation by

- planktonic blue-green algae. *Arch. Hydrobiol.*, 83:524–537, 1978.
- [811] R. J. Konopka. Genetic dissection of the *Drosophila* circadian system. *Fed. Proc.*, 38:2602–2605, 1979.
- [812] R. J. Konopka and S. Benzer. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68:2112–2116, 1971.
- [813] R. J. Konopka, C. Pittendrigh, and D. Orr. Reciprocal behaviour associated with altered homeostasis and photosensitivity of *Drosophila* clock mutants. *J. Neurogenet.*, 6:1–10, 1989.
- [814] H.-U. Koop, R. Schmid, H.-H. Heu- nert, and B. Milthaler. Chloroplast migration: A new rhythm in *Ace- tabularia*. *Protoplasma*, 97:301–310, 1978.
- [815] K. M. Koorengel, D. G. M. Beers- ma, M. C. M. Gordijn, J. A. den Bo- er, and R. H. van den Hoofdakker. Body temperature and mood varia- tions during forced desynchroniza- tion in winter depression: A preli- minary report. *Biol. Psych.*, 47:355– 358, 2000.
- [816] M. Koorneef, C. Alonso-Blanco, A. J. M. Peters, and W. Soppe. Gene- tic control of flowering time in *Ara- bidopsis*. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 49:345–370, 1998.
- [817] M. Koorneef, H. Blankestijn-de Vries, C. J. Hanhart, and A. J. M. Pe- ters. Epistatic relationships among late flowering mutants of *Arabidop- sis*. *Genetics*, 148:885–892, 1998.
- [818] M. Koorneef, L. Bentsink, and H. Hilhorst. Seed dormancy and germination. *Curr. Opin. Genet. Dev. Plant Biol.*, 5:33–36, 2002.
- [819] G. Körtner and F. Geisler. The temporal organization of daily tor- por and hibernation. *Chron. Int.*, 17:103–128, 2000.
- [820] W. L. Koukkari and R. B. Sothorn. *Introducing biological rhythms: A pri- mer on the temporal organization of li- fe, with implications for health, society, reproduction and the natural environ- ment*. Springer, 2006.
- [821] W. L. Koukkari and S. B. Warde. Rhythms and their relations to hor- mones. *Encyclopedia of Plant Physio- logy, New Series*, 11:37–77, 1985.
- [822] C. Koumenis and A. Eskin. The hunt for mechanisms of circadian timing in the eye of *Aplysia*. *Chron. Int.*, 9:201–221, 1992.
- [823] C. Koumenis, M. Nunez, Reguei- ro, and et al. Identification of three proteins in the eye of *Aply- sia*, whose synthesis is altered by serotonin (5-HT): Possible involve- ment of these proteins in the ocu- lar circadian system. *J. Biol. Chem.*, 270:14619–14627, 1995.
- [824] C. Koumenis, Q. Tran, and A. Eskin. The use of a reversi- ble transcription inhibitor, DRB, to investigate the involvement of specific proteins in the ocular circadian system of *Aplysia*. *J. Biol. Rhythms*, 11:45–56, 1996.
- [825] E. Kraepelin. *Lehrbuch der Psychia- trie*. Barth, Leipzig, 1896.

- [826] G. Kramer. Die Sonnenorientierung der Vögel. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.*, pages 72–84, 1952.
- [827] R. Krasnow, J. Dunlap, W. Taylor, J. W. Hasting, W. Vetterling, and E. Haas. Measurements of *Gonyaulax* bioluminescence, including that of single cells. Burgess Publ. Co, Minneapolis MN, 1981.
- [828] D. F. Kripke. Critical interval hypotheses for depression. *Chron. Int.*, 1:73–80, 1984.
- [829] B. Krishnan, S. E. Dryer, and P. E. Hardin. Circadian rhythms in olfactory responses of *Drosophila melanogaster*. *Nature*, 400:375–378, 1999.
- [830] R. E. Kronauer, C. A. Czeisler, S. F. Pilato, M. C. Moore-Ede, and C. D. Weitzman. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.*, 242:R13–R17, 1982.
- [831] A. Kroon. *Photoperiodic induction and termination of diapause in the spider mite Tetranychus urticae*. PhD thesis, Amsterdam, 1998.
- [832] N. A. Krucher, L. Meijer, and M. H. Roberts. The cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors, olomoucine and roscovitine, alter the expression of a molluscan circadian pacemaker. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 17:495–507, 1997.
- [833] W. J. Kuenzel. Dual hypothalamic feeding system in a migratory bird, *Zonotrichia albicollis*. *Am. J. Physiol.*, 223:1138–1142, 1972.
- [834] J. Kuijper and L. K. Wiersum. Occurrence and transport of a substance causing flowering in the soy bean (*Glycine max* L.). *Proc. Kon. nederl. Akad. Wet.*, 39:1114–1122, 1936.
- [835] V. Kumar, T. S. Juss, and B. K. Follett. Melatonin secretion in quail provides a seasonal calendar but not one used for photoperiodic time measurement. In Y. Touitou, J. Arendt, and P. Pévet, editors, *Melatonin and the Pineal Gland-From Basic Science to Clinical Application*, pages 163–168. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1993.
- [836] J. M. Kumke. Self-excitation of leaf movements in *Oxalis regnellii* under different light qualities. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 16:93–106, 1985.
- [837] S. Kutsuna, T. Kondo, S. Aoki, and M. Ishiura. A period-extender gene, *pex*, that extends the period of the circadian clock in the cyanobacterium *Synechococcus* sp. strain PCC 7942. *J. Bacteriol.*, 180:2167, 1998.
- [838] H. Lach and Z. Srebro. Circadian rhythm of locomotor and motor activity in laboratory mice. The influence of light and neuropeptide administration. iii. Neuropeptide y. *Acta Biol. Cracoviensia Serie Zoologia*, 37:65–70, 1995.
- [839] L. Lacroix, S. D. Strack, L. Olson, and J. W. Jacklet. Axons of circadian pacemaker neurons in the eye of *Bulla* project to the central nervous system and the contralateral eye. *Comp. Biochem. Physiol.*, 98A:383–392, 1991.

- [840] F. Laibach. *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. als Objekt für genetische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen. *Bot. Arch.*, 44:439–, 1943.
- [841] P. L. Lakin-Thomas. Evidence against a direct role for inositol phosphate metabolism in the circadian oscillator and the blue-light signal transduction pathway in *Neurospora crassa*. *Biochem. J.*, 292:813–818, 1993.
- [842] P. L. Lakin-Thomas. A beginner's guide to limit cycles, their uses and abuses. *Biol. Rhythm Res.*, 26:216–232, 1995.
- [843] P. L. Lakin-Thomas. Effects of choline depletion on the circadian rhythm in *Neurospora crassa*. *Biol. Rhythm Res.*, 27:12–30, 1996.
- [844] P. L. Lakin-Thomas. Choline depletion, frq mutations, and temperature compensation of the circadian rhythm in *Neurospora crassa*. *J. Biol. Rhythms*, 13:268–277, 1998.
- [845] P. L. Lakin-Thomas. Circadian rhythms: new functions for old clock genes. *Trends Genet.*, 16:135–142, 2000.
- [846] P. L. Lakin-Thomas and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: Interactions between clock mutations. *Genetics*, 109:49, 1985.
- [847] P. L. Lakin-Thomas, S. Brody, and G. G. Cote. Amplitude model for the effects of mutations and temperature on period and phase resetting of the *Neurospora* circadian oscillator. *J. Biol. Rhythms*, 6:281–298, 1991.
- [848] P. L. Lakin-Thomas, S. Brody, and G. G. Cote. Temperature compensation and membrane composition in *Neurospora crassa*. *Chron. Int.*, 14:445–454, 1997.
- [849] P. L. Lakin-Thomas, G. G. Cote, and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: Biochemistry and genetics. *Critical Reviews in Microbiology*, 17:365–416, 1990.
- [850] P. L. Lakin-Thomas, V. D. Gooch, and M. Ramsdale. Rhythms of differentiation and diacylglycerol in *Neurospora*. *Phil. Trans. R. Soc. London*, B356:1711–1715, 2001.
- [851] R. W. Lam. *Seasonal affective disorder and beyond. Light treatment for SAD and non-SAD conditions*. American Psych. Press Inc. Washington DC, 1998.
- [852] R. W. Lam and R. D. Levitan. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J. Psych. Neurosci.*, 25:469–480, 2000.
- [853] R. W. Lam and A. J. Levitt. *Canadian consensus guide for the treatment of seasonal affective disorder*. Clinical and academic Publishing, Vancouver, B. C., 1999.
- [854] R. W. Lam and A. J. Levitt. Canadian consensus guide for the treatment of seasonal affective disorder. http://www.fhs.mcmaster.ca/direct/subpages/pu_depcons.html, 2002.
- [855] R. W. Lam, M. Terman, and A. Wirz-Justice. Light therapy for depressive disorders: Indications and efficacy. In A. J. Rush, editor, *Mood disorders: Systematic me-*

- dication management, Modern Problems of Pharmacopsychiatry, pages 215–234. Karger Basel London, 1997.
- [856] M. F. Land and R. D. Fernald. The evolution of eyes. *Annu Rev. Neurosc.*, 15:1–29, 1992.
- [857] A. Lang, M. K. Chailakhyan, and I. A. Frolova. Promotion and inhibition of flower formation in a day-neutral plant in grafts with a short-day plant and a long-day plant. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 74:2412–2416, 1977.
- [858] A. Lang and G. Melchers. Auslösung der Blütenbildung bei Langtagpflanzen unter Kurztagbedingungen durch Aufpfropfung von Kurztagpflanzen. *Z. Naturf.*, 3b:108–111, 1948.
- [859] H.-J. Lang. Mondphasenabhängigkeit des Farbsehens. *Umschau in Wissenschaft und Technik*, 1970:445–446, 1970.
- [860] P. Lankinen and J. Lumme. Genetic analysis of geographical variation in photoperiodic diapause and pupal eclosion rhythm in *Drosophila littoralis*. In *Photoperiodic regulation of insect and molluscan hormones*, volume 104 of *Ciba Foundation Symposium*, pages 97–114. Pitman, London, 1984.
- [861] M. A. Lapeyronie. Existence d'un cycle endogene concernant la faculté germinative de l'*Oryzopsis miliacea*. *C. R. Acad. Sci.*, 267:1724–1726, 1968.
- [862] M. I. Latz and A. O. Lee. Spontaneous and stimulated bioluminescence of the dinoflagellate *Ceratocorys horrida* (Peridiniales). *J. Phycol.*, 31:120–132, 1995.
- [863] C. Laufer-Lutum, I. Hoermann, and G. Lysek. Continuous shortening the circadian conidiation rhythm in *Neurospora crassa* in short light-dark cycles with enhanced light intensities. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 23:1–8, 1992.
- [864] C. Lee, V. Parikh, T. Itsukachi, K. Bae, and I. Edery. Resetting the *Drosophila* clock by photic regulation of PER and a PER-TIM complex. *Neuron*, 21:857–867, 1996.
- [865] K. Lee, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Interconnected feedback loops in the *Neurospora* circadian system. *Science*, 289:107–110, 2000.
- [866] T. M. C. Lee, C. C. H. Chan, J. G. Paterson, H. L. Janzen, and C. A. Blashko. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psych. Scand.*, 96:117–121, 1997.
- [867] A. D. Lees. *The physiology of diapause in arthropods*. Cambridge Univ. Press, 1955.
- [868] A. D. Lees. The role of photoperiod and temperature in the determination of parthenogenetic and sexual forms in the aphid *Megoura viciae* Buckton - iii. Further properties of the maternal switching mechanism in apterous aphids. *J. Insect Physiol.*, 9:153–164, 1963.
- [869] A. D. Lees. The location of the photoperiodic receptors in the aphid

- Megoura viciae* Buckton. *J. Exp. Biol.*, 41:119–133, 1964.
- [870] A. D. Lees. Insect clocks and timers. Inaugural Lecture, Imperial College of Science and Technology, 1970.
- [871] A. D. Lees. Photoperiodic time measurement in the aphid, *Megoura viciae*. *J. Insect Physiol.*, 19:2279–2316, 1973.
- [872] A. D. Lees. Action spectra for the photoperiodic control of polymorphism in the aphid *Megoura viciae*. *J. Insect Physiol.*, 27:761–771, 1981.
- [873] M. N. Lehman, R. Silver, W. Gladstone, R. Kahn, M. Gibson, and E. Bittman. Circadian rhythmicity restored by neural transplant. Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *J. Neurosci.*, 7:1626–1638, 1987.
- [874] E. Leibenluft, E. H. Turner, S. Feldman-Naim, P. J. Schwartz, T. A. Wehr, and N. E. Rosenthal. Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: Preliminary results. *Psychopharmacol. Bull.*, 31:705–710, 1996.
- [875] J.-C. Leloup and A. Goldbeter. Temperature compensation of circadian rhythms: Control of the period in a model for circadian oscillations of the PER protein in *Drosophila*. *Chron. Int.*, 14:511–520, 1997.
- [876] J.-C. Leloup and A. Goldbeter. A model for circadian rhythms in *Drosophila* incorporating the formation of a complex between the per and tim protein. *J. Biol. Rhythms*, 13:70–87, 1998.
- [877] J.-C. Leloup and A. Goldbeter. A molecular explanation for the long-term suppression of circadian rhythms by a single light pulse. *Am. J. Physiol.*, in press, 2001.
- [878] M. Lema, D. A. Golombek, and J. Echave. A simple delay model of the circadian pacemaker. *J. Theor. Biol.*, 204:565 – 573, 2000.
- [879] M. A. Lema, J. Echave, and D. A. Golombek. (Too many) mathematical models of circadian clocks? *Biol. Rhythm Res.*, 32:285–298, 2001.
- [880] B. Lemmer. *From the biological clock to chronopharmacology*. Medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 1996.
- [881] J. W. Lengeler and G. Drews. *Biology of the Prokaryotes*. Georg Thieme, 1998.
- [882] A. Lerchl. Sustained response of pineal melatonin to a single one-minute light pulse during night in Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Neurosc. Lett.*, 198:65–67, 1995.
- [883] A. Lerchl and S. Schlatt. Influence of photoperiod on pineal melatonin synthesis, fur color, body weight, and reproductive function in the female Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Neuroendocrinol.*, 57:359–364, 1993.
- [884] I. B. Levitan and J. A. Benson. Neuronal oscillators in *Aplysia*: Modulation by serotonin and cyclic

- AMP. *Trends Neurosci.*, pages 38–41, 1981.
- [885] A. Levitt, V. A. Wesson, R. T. Joffe, R. G. Maunder, and E. F. King. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. *J. Clin. Psychiat.*, 57:105–110, 1996.
- [886] A. D. Lewis and D. S. Saunders. A damped circadian oscillator model of an insect photoperiodic clock. I. Description of the model based on a feedback control system. *J. Theor. Biol.*, 128:47–59, 1987.
- [887] C. A. Lewis. Further studies on the effects of photoperiod and temperature on growth, flowering, and tuberization of tuberous rooted begonias. *Proc. Am. Soc. hort. Sci.*, 54:715–752, 1953.
- [888] R. D. Lewis. Control system models for the circadian clock of the New Zealand Weta, *Hemideina thoracia* (Orthoptera: Stenopelmatidae). *J. Biol. Rhythms*, 14:480 – 485, 1999.
- [889] A. J. Lewy, S. Ahmed, J. M. L. Jackson, and R. L. Sack. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chron. Int.*, 9:380–392, 1992.
- [890] A. J. Lewy, V. K. Bauer, N. L. Cutler, R. L. Sack, S. Ahmed, K. H. Thomas, M. L. Blood, and J. M. Latham-Jackson. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 55:890–896, 1998.
- [891] H. M. Li, L. Altschmied, and J. Chory. *Arabidopsis* mutants define downstream branches in the phototransduction pathway. *Genes Dev.*, 8:339–349, 1994.
- [892] J. C. Li and F. Xu. Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin. *Logo*, 6:77–89, 1997.
- [893] M. E. Lickey, G. D. Block, D. J. Hudson, and J. T. Smith. Circadian oscillators and photoreceptors in the gastropod, *Aplysia*. *Photochem. Photobiol.*, 23:253–273, 1976.
- [894] M. E. Lickey, D. J. Hudson, and S. O. Hiasen. Circadian organization in *Aplysia*: Relations between locomotor rhythm and eye rhythms after cutting both, one or neither optic nerves. *J. Comp. Physiol. A*, 153:133–143, 1983.
- [895] M. E. Lickey, J. A. Wozniak, G. D. Block, and D. J. Hudson. The consequences of eye removal for the circadian rhythm of behavioral activity in *Aplysia*. *J. Comp. Physiol.*, 118:121–143, 1977.
- [896] C. Lin. Photoreceptors and regulation of flowering time. *Plant Physiology*, 123:39–50, 2000.
- [897] R.-F. Lin, H.-M. Chou, and T.-C. Huang. Priority of light/dark entrainment over temperature in setting the circadian rhythms of the prokaryote *Synechococcus* RF-1. *Planta*, 209:202–206, 1999.
- [898] R. G. Lincoln, A. Cunningham, and K. C. Hamner. Evidence for a florigenic acid. *Nature*, 209:559–, 1964.

- [899] D. G. Lindburg. Seasonality of reproduction in primates. In G. Mitchell and J. Erwin, editors, *Comparative primate biology*, volume 2B, chapter Behavior, cognition and motivation, pages 167–218. Alan A. Liss, New York, 1987.
- [900] H. Linden, P. Ballario, G. Arpaia, and G. Macino. Seeing the light: News in *Neurospora* blue light signal transduction. *Adv. Genet.*, 41:35–54, 1999.
- [901] H. Linden, P. Ballario, and G. Macino. Review: Blue light regulation in *Neurospora crassa*. *Fungal Gen. Biol.*, 22:141–150, 1997.
- [902] K. M. Lindgren. *Characterization of ccg-1, a clock-controlled gene in Neurospora crassa*. PhD thesis, Dartmouth College, USA, 1994.
- [903] H. Linser. Beobachtungen zur Jahreperiodik der Wachstumskorrelationen bei Keimlingen von *Avena sativa*. *Phyton*, 2:92–97, 1950.
- [904] Y. Liu, N. Y. Garceau, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. Thermally regulated translational control of FRQ mediates aspects of temperature responses in the *Neurospora* circadian clock. *Cell*, 89:477–486, 1997.
- [905] Y. Liu, M. Merrow, J. J. Loros, and J. C. Dunlap. How temperature changes reset a circadian oscillator. *Science*, 281:825–829, 1998.
- [906] Y. Liu, N. F. Tsinoremas, S. S. Golden, T. Kondo, and C. H. Johnson. Circadian expression of genes involved in the purine biosynthetic pathway of the cyanobacterium *Synechococcus* sp. strain PCC 7942. *Molecular Microbiol.*, 20:1071–1081, 1996.
- [907] B. E. Livingston. Relative transpiration in Cacti. *Plant World*, 10:110–114, 1907.
- [908] A. L. Lloyd and D. Lloyd. Hypothesis: The central oscillator of the circadian clock is a controlled attractor. *BioSystems*, 29:77–85, 1993.
- [909] D. Lloyd and D. A. Gilbert. Temporal organization of the cell division cycle in eukaryotic microbes. In M. X. Caddick, S. Baumberg, D. A. Hodgson, and M. K. Phillips-Jones, editors, *Microbial responses to light and time*, volume 56 of *Soc. Gen. Microbiol. Symp.*, pages 251–278. Cambridge University Press, 1998.
- [910] D. Lloyd and F. Kippert. Temperature-compensated ultradian clocks time protozoan cell cycles. *Chronobiologia*, 14:197–xx, 1987.
- [911] D. Lloyd and E.L. Rossi. Ultradian rhythms in life processes. *Springer London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest*. ISBN 0-387-19746-X, pg. 11-12, 1992.
- [912] D. Lloyd and E. Volkov. Quantized cell cycle times: Interaction between a relaxation oscillator and ultradian clock pulses. *BioSystems*, 23:305–310, 1990.
- [913] N. A. Locket. *Vertebrate photoreceptors*. Kluwer Academic Pub, 1999.
- [914] S. W. Lockley, D. J. Skene, K. Thapan, J. English, D. Ribeiro, I. Haimov, S. Hampton, B. Middleton, M.

- von Schantz, and J Arendt. Extraocular light exposure does not suppress plasma melatonin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83:369–3372, 1998.
- [915] B. Lofts. *Animal photoperiodism*. Number 25 in Studies in Biology. Arnold, London, 1970.
- [916] F. Lona. Results of twelve years of work on the photoperiodic responses of *Perilla ocymoides*. *Koninkl. Nederl. Akademie van Wetenschappen Amsterdam*, C55:701–707, 1959.
- [917] F. Lopes da Silva. Neural mechanism underlying brain waves: From neural membranes to networks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 79:81–93, 1990.
- [918] J. J. Loros. The molecular basis of the *Neurospora* clock. *Semin. Neurosci.*, 7:3–13, 1995.
- [919] J. J. Loros, S. A. Denome, and J. C. Dunlap. Molecular cloning of genes under the control of the circadian clock in *Neurospora*. *Science*, 243:385–388, 1989.
- [920] J. J. Loros and J. C. Dunlap. Genetic and molecular analysis of circadian rhythms in *Neurospora*. *Annu. Rev. Physiol.*, 63:757–794, 2001.
- [921] J. J. Loros and J. F. Feldman. Loss of temperature compensation of circadian period length in the *frq-9* mutant of *Neurospora crassa*. *J. Biol. Rhythms*, 1:187–198, 1986.
- [922] J. J. Loros, A. Richman, and J. F. Feldman. A recessive circadian clock mutant at the *frq* locus in *Neurospora crassa*. *Genetics*, 114:1095–1110, 1986.
- [923] J. H. Loughrin, T. R. Hamilton-Kemp, R. A. Andersen, and D. F. Hildebrand. Circadian rhythm of volatile emission from flowers of *Nicotiana sylvestris* and *N. suaveolens*. *Physiol. Plant.*, 83:492–496, 1991.
- [924] B. G. Lovegrove. Daily heterothermy in mammals: Coping with unpredictable environments. In G. Heldmaier and M. Klingenspor, editors, *Life in the cold*, pages 29–40. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 2000.
- [925] J. Lu and V.M. Cassone. Daily melatonin administration synchronizes circadian patterns of brain metabolism and behavior in pinealectomized house sparrows, passer domesticus. *J. Comp. Physiol. A*, 173:775–782, 1993.
- [926] S. Lumineau, C. Guyomarch, and J.-P. Richard. Ultradian rhythm of activity in Japanese quail groups under semi-natural conditions during ontogeny: Functional aspects and relation to circadian rhythm. *Biol. Rhythm Res.*, 32:373–400, 2001.
- [927] J. Lumme. Phenology and photoperiodic diapause in northern populations of *Drosophila*. In H. Dingle, editor, *Evolution of insect migration and diapause*, pages 145–170. Springer, New York, 1978.
- [928] J. Lumme. The genetic basis of the photoperiodic timing of the onset of winter dormancy in *Drosophila*

- littoralis*. *Acta Universitatis Oulensis*, 16:1–42, 1982.
- [929] J. Lumme, S. Lakovaara, M. Ashburner, HL Carson, and JN Thompson. *The genetics and biology of Drosophila*. Academic Press, London, 1983.
- [930] P. J. Lumsden. Photoperiodic induction in short-day plants. In P. J. Lumsden and A. J. Millar, editors, *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental plant biology, pages 167–181. Bios Scientific Oxford, 1998.
- [931] K. Lüning. Cultivation of *Laminaria hyperborea* in situ and in continuous darkness under laboratory conditions. *Helgol. wiss. Meeresunters.*, 20:79–88, 1970.
- [932] K. Lüning. Control of algal life history by daylength and temperature. In J. J. Price, D. E. G. Irvine, and W. F. Farnham, editors, *The shore environment: Method and ecosystems*, volume 2: Ecosystems, pages 915–945. Ac.Press London, 1980.
- [933] K. Lüning. Circannual growth rhythm in a brown alga, *Pterygophora californica*. *Bot. Acta*, 104:157–162, 1990.
- [934] K. Lüning. Circannual growth rhythm in a brown alga, *Pterygophora californica*. *Bot. Acta*, 104:157–162, 1991.
- [935] U. Lüttge. Carbon dioxide and water demand: Crassulacean acid metabolism (CAM), a versatile ecological adaptation exemplifying the need for integration in ecophysiological work. *New Phytol.*, 106:593–629, 1987.
- [936] U. Lüttge. Ecophysiology of crassulacean acid metabolism (cam). *Ann. Bot.*, 93:629–652, 2004.
- [937] U. Lüttge and F. Beck. Endogenous rhythms and chaos in crassulacean acid metabolism. *Planta*, 188:28–38, 1992.
- [938] C. P. Lyman, A. M. Willis, A. Malan, and L. C. H. Wang. *Hibernation and torpor in mammals and birds*. Academic Press, New York, 1982.
- [939] T. D. Lysenko. *Bull. Jarov. Bull. Jarov.*, 4:1–57, 1932.
- [940] S. F. Mabood, P. F. J. Newman, and I. A. Nimmo. Circadian rhythms in the activity of acetylcholinesterase of human erythrocytes incubated in vitro. *Biochem. Soc. Trans.*, 6:305–308, 1978.
- [941] D. T. MacDougal. *The influence of light and darkness upon growth and development*, volume 2 of *Memoirs of the New York Botanical Garden*. New York: New York Botanical Garden, 1903.
- [942] G. Macino, G. Arpaia, H. Linden, and P. Ballario. Responses to blue light in *Neurospora crassa*. In M. X. Chaddick, S. Baumberg, D. A. Hodgson, and M. K. Phillips-Jones, editors, *Microbial Responses to Light and Time*, pages 213–224. University Press Cambridge., 1998.
- [943] J. Mack and W. Engelmann. Different oscillators control the circadian rhythm of eclosion and activi-

- ty in *Drosophila*. *J. Comp. Physiol.*, 127:229–237, 1978.
- [944] J. Mack and W. Engelmann. Circadian control of the locomotor activity in eye mutants of *Drosophila melanogaster*. *J. Interdisc. Cycle Res*, pages 313–323, 1982.
- [945] G. J. M. Maestroni and A. Conti. Melatonin and the immunohematopoietic system therapeutic and adverse pharmacological correlates. *Neuroimmunomodulation*, 3:325–332, 1996.
- [946] A. Magnusson and D. Boiwin. Seasonal affective disorder: An overview. *Chron. Int.*, 20:189–207, 2002.
- [947] R. Magruder and H. A. Allard. Bulb formation in onions and length of day. *J. agr. Res.*, 54:715–752, 1937.
- [948] R. W. Maier. Phase-shifting of the circadian rhythm of eclosion in *Drosophila pseudoobscura* with temperature pulses. *J. interdisc. Cycle Res.*, 4:125–135, 1973.
- [949] N. A. Maksimov. *Proc. Appl. Bot. and Plant Breeding*, 14:5–, 1924.
- [950] B. Malpoux, M. Migaud, H. Tricoire, and P. Chemineau. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J. Biol. Rhythms*, 16:336–347, 2001.
- [951] T. A. Mansfield and O. V. S. Heath. Studies in stomatal behaviour. X. An investigation of responses to low intensity illumination and temperature in *Xanthium pennsylvanicum*. *J. Exp. Bot.*, 15:114–124, 1961.
- [952] J. C. Manson. Cyclic variations of the frequency of neutrophil leucocytes with 'androgen induced' nucleus appendages in an adult man. *Life Sci.*, 4:329–334, 1965.
- [953] E. G. Marchant and R. E. Mistlberger. Anticipation and entrainment to feeding time in intact and SCN-ablated C57BL/6j mice. *Brain Res.*, 765:273–282, 1997.
- [954] P. Marcovic, T. Roenneberg, and D. Morse. Phased protein synthesis at several circadian times does not change protein levels in *Gonyaulax*. *J. Biol. Rhythms*, 11:57–67, 1996.
- [955] S. Marcovitch. The migration of the Aphididae and the appearance of the sexual forms as influenced by the relative length of daily light exposure. *J. agr. Res.*, 27:513–522, 1924.
- [956] C. Martin, R. Vernay, and N. Paynot. Physiologie vegetale. Photoperiodisme, tuberization, floraison et phenolamides. *C. R. Hebd. Seance Acad. Sci.*, 295:565–568, 1982.
- [957] E. S. Martin and H. Meidner. Endogenous stomatal movements in *Tradescantia virginiana*. *New Phytol.*, 70:923–928, 1971.
- [958] S. Martin, E. Epperson, and F. van Breukelen. Quantitative and qualitative changes in gene expression during hibernation in golden-mantled ground squirrels. In G. Heldmaier and M. Klingenspro,

- editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 315–324. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [959] W. Martin and K. Brinkmann. A computer program system for the analysis of equispaced time series. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 7:251–258, 1976.
- [960] W. Martin and K. Brinkmann. Detection and measurement of periodicities in time series. *Int. J. Chronobiol.*, 4:185–195, 1976.
- [961] W. Martin, U. Kipry, and K. Brinkmann. Timesdia - Ein interaktives Programm zur Analyse periodischer Zeitreihen. *EDV in Medizin und Biologie*, 3:90–94, 1977.
- [962] S. Martinek, S. Inonog, A. S. Manoukian, and M. W. Young. A role for the segment polarity gene *shaggy/GSK-3* in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, 105:769–779, 2001.
- [963] J. M. Martinez-Zapater, G. Coupland, C. Dean, and M. Koorneef. The transition to flowering in *Arabidopsis*. In C. R. Somerville and E. M. Meyerowitz, editors, *Arabidopsis*, pages 403–433. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1998.
- [964] S. Masaki. Summer diapause. *Annu. Rev. Entomol.*, 25:1–25, 1980.
- [965] M. Masson-Pevet, F. Naimi, B. Canguilhem, M. Saboureau, D. Bonn, and P. Pevet. Are the annual reproductive and body weight rhythms in the male European hamster (*Cricetus cricetus*) dependent upon a photoperiodically entrained circannual clock? *J. Pin. Res.*, 17:151–63, 1994.
- [966] P. Matile and R. Altenburger. Rhythms of fragrance emission in flowers. *Planta*, 174:242–247, 1988.
- [967] D. Mattern and S. Brody. Circadian rhythm in *Neurospora crassa*: Effects of unsaturated fatty acids. *J. Bacteriol.*, 139:977–983, 1979.
- [968] D. L. Mattern, L. R. Forman, and S. Brody. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*: A mutation affecting temperature compensation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79:825–829, 1982.
- [969] A. Mattes, K. Witte, W. Hohmann, and B. Lemmer. Pharmfit - a nonlinear fitting program for pharmacology. *Chron. Int.*, 9:460–476, 1991.
- [970] A. Maurer and W. Engelmann. Effect of D₂O on the circadian rhythm of petal movement of *kalanchoe*. *Z. Naturf.*, 29c:36–38, 1974.
- [971] A. R. Mayeda, J. R. Hofstetter, J. K. Belknap, and J. I. Nurnberger. Hypothetical quantitative trait loci (QTL) for circadian period of locomotor activity in CXB recombinant inbred strains of mice. *Beh. Genet.*, 26:505–511, 1996.
- [972] W. E. Mayer. Besonderheiten der circadianen Rhythmik bei Pflanzen verschiedener geografischer Breiten. *Planta*, 58:199–219, 1966.
- [973] W. E. Mayer, I. Moser, and E. Büning. Die Epidermis als Ort

- der Lichtperzeption für circadiane Laubblattbewegungen und photoperiodische Induktionen. *Z. Pflanzenphysiol.*, 70:66–73, 1973.
- [974] M. K. McClintock. Menstrual synchrony in humans. *Nature*, 229:244–245, 1971.
- [975] F. A. McClure. *The bamboos*. Harvard Univ.Press, 1966.
- [976] C. N. McDaniel. Developmental physiology of floral initiation in *Nicotiana tabacum* L. *J. Exp. Bot.*, 47:465–475, 1996.
- [977] W. D. McElroy and H. H. Seliger. Biological luminescence. *Sci. Am.*, 207:76–89, 1962.
- [978] A. E. McKechnie and B. G. Lovegrove. Heterothermy in mousebirds: Evidence of avian prototorpor? In G. Heldmaier and M. Klingenspor, editors, *Life in the cold*, pages 49–56. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 2000.
- [979] D. G. McMahon and G. D. Block. The *Bulla* ocular circadian pacemaker: I. Pacemaker neuron membrane potential controls phase through a calcium-dependent mechanism. *J. Comp. Physiol.*, 161A:335–346, 1987.
- [980] S. L. McNabb, J. D. Baker, J. Agapite, H. Steller, L. M. Riddiford, and J. W. Truman. Disruption of behavioral sequence by targeted death of peptidergic neurons in *Drosophila*. *Neuron*, 19:813–823, 1997.
- [981] A. Meenal, V. B. Mathur, and R. K. Rajan. Role of light during incubation of silkworm eggs and its effect on rearing performance and diapause. *Ind. J. Sericulture*, 33:139–141, 1994.
- [982] Y. Meesters. Case study: Dawn simulation as maintenance treatment in a nine-year-old patient with seasonal affective disorder. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiat.*, 37:986–988, 1998.
- [983] Y. Meesters, D. G. M. Beersma, A. L. Bouhuys, and R. H. van den Hoofdakker. Prophylactic treatment of seasonal affective disorder (SAD) by using light visors: Bright white or infrared light? *Biol. Psych.*, 46:239–246, 1999.
- [984] Y. Meesters, J. H. C. Jansen, D. G. M. Beersma, A. L. Bouhuys, and R. H. van den Hoofdakker. Light therapy for seasonal affective disorder: The effects of timing. *Brit. J. Psych.*, 166:607–612, 1995.
- [985] H. Meidner and T. A. Mansfield. Stomatal responses to illumination. *Biol. Rev.*, 40:483–509, 1965.
- [986] H. Meidner and T. A. Mansfield. *Physiology of stomata*. McGraw Hill London, 1968.
- [987] A. Meier-Koll. Interactions of endogenous rhythms during postnatal development. observations of behaviour and polygraphic studies in one normal infant. *Int. J. Chronobiol.*, 6:179–89, 1979.
- [988] A. Meier-Koll. *Chronobiologie: Zeitstrukturen des Lebens*. Beck, München, 1995.

- [989] A. Meier-Koll, U. Hall, U. Hellwig, G. Kott, and V. Meier-Koll. A biological oscillator system and the development of sleep-waking behavior during early infancy. *Chronobiologia*, 5:425–440, 1978.
- [990] A. M. Meijer and G. L. H. van den Wittenboer. The joint contribution of sleep, intelligence and motivation to school performance. *Personality and Individual Differences*, 37:95–106, 2004.
- [991] G. Melchers. Die Beteiligung der endonomen Tagesrhythmik am Zustandekommen der photoperiodischen Reaktion der Kurztagpflanze *Kalanchoe blossfeldiana*. *Z. Naturf.*, 11b:544–548, 1956.
- [992] D. Melin. Croissance et mouvement revolutif des tiges de *Periploca graeca* L. *Z. Pflanzenphysiol.*, 76:384–399, 1975.
- [993] M. Menaker. Endogenous rhythms of body temperature in hibernating bats. *Nature*, 184:1251–1252, 1959.
- [994] M. Menaker, L. F. Moreira, and G. Tosini. Evolution of circadian organization in vertebrates. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 30:305–313, 1997.
- [995] M. Menaker and J. S. Takahashi. Genetic analysis of the circadian system of mammals: Properties and prospects. *Semin. Neurosci.*, 7:61–70, 1995.
- [996] M. Menaker and H. Underwood. Extraretinal photoreception in birds. *Photochem. Photobiol.*, 23:299–306, 1976.
- [997] W. B. Mendelson. Efficacy of melatonin as a hypnotic agent. *J. Biol. Rhythms*, 12:651–656, 1997.
- [998] D. Mergenhagen and H. G. Schweiger. Circadian rhythmicity: Does intercellular synchronization occur in *Acetabularia*? *Plant Sci. Lett.*, 3:387–389, 1974.
- [999] D. Mergenhagen and H. G. Schweiger. Circadian rhythm of oxygen evolution in cell fragments of *Acetabularia mediterranea*. *Exp. Cell Res.*, 92:127–130, 1975.
- [1000] D. Mergenhagen and H. G. Schweiger. The effect of different inhibitors of transcription and translation of the expression and control of circadian rhythm in individual cells of *Acetabularia*. *Exp. Cell Res.*, 92:321–326, 1975.
- [1001] M. Meroow, M. Brunner, and T. Roenneberg. Assignment of circadian function for the *Neurospora* clock gene frequency. *Nature*, 399:584–586, 1999.
- [1002] M. W. Meroow, N. Y. Garceau, and J. C. Dunlap. Dissection of a circadian oscillation into discrete domains. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 94:3877–3882, 1997.
- [1003] E. M. Meyerowitz and C. R. Somerville. Genetic variations of *Arabidopsis thaliana*. In *Arabidopsis*, pages 1161–1268. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1994.
- [1004] S. Michel, M. E. Geusz, J. J. Zaritsky, and G. D. Block. Circadian

- rhythm in membrane conductance expressed in isolated neurons. *Science*, 259:239–241, 1993.
- [1005] S. Michel, S. B. S. Khalsa, and G. D. Block. Phase shifting of the circadian rhythm in the eye of *Bulla* by inhibition of chloride conductance. *Neurosc. Lett.*, 146:219–222, 1992.
- [1006] B. Middleton, J. Arendt, and B. Stone. Human circadian rhythms in constant dim light (8 lux) with knowledge of clock time. *J. Sleep Res.*, 5:69–76, 1996.
- [1007] L. E. M. Miles, D. M. Raynal, and M. A. Wilson. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science*, 198:622–633, 1977.
- [1008] A. J. Millar. The cellular organization of circadian rhythms in plants: Not one but many clocks. In *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology, pages 51–68. Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC, 1998.
- [1009] A. J. Millar. Biological clocks in *Arabidopsis thaliana*. *New Phytol.*, 141:175–197, 1999.
- [1010] A. D. Mills, L. L. Crawford, M. Domjan, and J. M. Faure. The behavior of the Japanese or domestic quail *Coturnix japonica*. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 21:261–281, 1997.
- [1011] D. Mills. *Travelling Well: The 'Must Have' Guide to a Safe and Healthy Journey*, volume 12-2. Blackwell Synergy, 2005.
- [1012] D. S. Minors and J.M. Waterhouse. *Circadian rhythms and the human*. Wright, Bristol, London, Boston, 1981.
- [1013] R. E. Mistlberger. Circadian food-anticipatory activity: Formal models and physiological mechanisms. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 18:171–195, 1994.
- [1014] M. M. Mitler, M. A. Carskadon, C. A. Czeisler, W. C. Dement, D. F. Dinges, and R. C. Graeber. Catastrophes, sleep, and public policy: Consensus report. *Sleep*, 11:100–9, 1988.
- [1015] K. Mitrakos, E. Bünning, and F. Eberhardt. Endogen-tagesperiodische Schwankungen der Chloroplasten-Farbstoffe. *Z. Naturf.*, 12b:813–814, 1957.
- [1016] A. Mitsui, S. Kumazawa, A. Takahashi, H. Ikemoto, S. Cao, and T. Arai. Strategy by which nitrogen-fixing unicellular cyanobacteria grow photoautotrophically. *Nature*, 323:720–722, 1986.
- [1017] M. Mitsuno and T. Sibaoka. Rhythmic electrical potential change of motor pulvinus on lateral leaflet of *Codariocalyx motorius*. *Plant Cell Physiol.*, 30:1123–1127, 1989.
- [1018] M. Mittag. Molecular mechanisms of clock-controlled proteins in phytoflagellates. *Protist*, 149:101–107, 1998.
- [1019] H. Mohl. *Über den Bau und das Winden der Ranken und Schlingpflanzen*. Tübingen, 1827.

- [1020] H. Mohr and P. Schopfer. *Pflanzenphysiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona, Budapest, 4 edition, 1992.
- [1021] T. H. Monk. What can the chronobiologist do to help the shift worker? Mini-Review. *J. Biol. Rhythms*, 15:86–94, 2000.
- [1022] T. H. Monk, D. J. Buysse, L. R. Rose, J. A. Hall, and D. J. Kupfer. The sleep of healthy people—a diary study. *Chron. Int.*, 17:49–60, 2000.
- [1023] R. Y. Moore. Chemical neuroanatomy of the mammalian circadian system. In P.H. Redfern and B. Lemmer, editors, *Physiology and Pharmacology of biological rhythms*, chapter 4, pages 79–93. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997.
- [1024] R. Y. Moore and V. B. Eichler. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*, 42:201–206, 1972.
- [1025] R. Y. Moore and N. J. Lenn. A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 146:1–14, 1972.
- [1026] M. C. Moore-Ede. Jet lag, shift work, and maladaptation. *NIPS*, 1:156–160, 1986.
- [1027] M. C. Moore-Ede and G. S. Richardson. Medical implications of shift-work. *Annu. Rev. Med.*, 36:607–617, 1985.
- [1028] M. C. Moore-Ede, F. M. Sulzman, and C. A. Fuller. *The clocks that time us. Physiology of the circadian timing system*. Harvard University Press, Cambridge, London, 1982.
- [1029] M. Morath. The four-hour feeding rhythm of the baby as a free running endogenously regulated rhythm. *Int. J. Chronobiol.*, 2:39–45, 1974.
- [1030] E. Morgan, A. Diez-Noguera, and D. Minors. Methods of rhythm analysis in a biological time-series. *J. Interdisc. Cycle Res*, 23:199–201, 1992.
- [1031] L. Morgan and J. F. Feldman. Isolation and characterization of a temperature-sensitive circadian clock mutant in *Neurospora crassa*. *Genetics*, 146:525–530, 1997.
- [1032] T. Mori, B. Binder, and C. H. Johnson. Circadian gating of cell division in cyanobacteria growing with average doubling times of less than 24 hours. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93:10183–10188, 1996.
- [1033] K. D. Mörike and W. Mergenthaler. *Biologie des Menschen. Quelle und Meyer*, Heidelberg, 1959.
- [1034] D. Morse, J. W. Hastings, and T. Renneberg. Different phase responses of two circadian oscillators in *Gonyaulax*. *J. Biol. Rhythms*, 9:263–274, 1994.
- [1035] D. Morse, P. Markovic, and T. Renneberg. Several clocks may simplify the circadian system of *Gonyaulax*. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 29:101–103, 1996.
- [1036] D. Morse, P. M. Milos, E. Roux, and J. W. Hastings. Circadian regulation of the synthesis of substrate bin-

- ding protein in the *Gonyaulax* bioluminescent system involves translational control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:172–176, 1989.
- [1037] D. S. Morse, L. Fritz, and J. W. Hastings. What is the clock? Translational regulation of circadian bioluminescence. *Trends Biochem. Sci.*, 15:262–265, 1990.
- [1038] B. S. Moshkov. Role of leaves in photoperiodic reaction of plants. *Bull. Appl. Bot. Gen. Plant Breed. Serie A*, 17:25–30, 1936.
- [1039] B. S. Moshkov. Flowering of short day plants in continuous light as a result of grafting. *Tr. prikl. Bot., Genet. i Selektiv. Ser. A., Sotsialist. Rastnievodstvo*, 21:145–, 1937.
- [1040] J. Mouret, J. Coindet, G. Debilly, and G. Chouret. Suprachiasmatic nuclei lesions in the rat: Alterations in sleep circadian rhythms. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 45:402–408, 1978.
- [1041] N. Mrosovsky. Phase response curves for social entrainment. *J. Comp. Physiol.*, A126:35–46, 1988.
- [1042] N. Mrosovsky. Masking: History, definitions, and measurement. *Chron. Int.*, 16:415–29, 1999.
- [1043] N. Mrosowsky. Circannual cycles in golden-mantled ground squirrels: Experiments with food deprivation and effects of temperature on periodicity. *J. Comp. Physiol.*, 136A:355–360, 1980.
- [1044] N. Mrosowsky and P. A. Salmon. A behavioral method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles. *Nature*, 330:372–373, 1987.
- [1045] A. Müller-Haeckel. Endogene Jahresrhythmik der Blattbewegungen zweier *Oxalis*-Arten. *Physiol. Plant.*, 35:236–242, 1975.
- [1046] V. Munoz, S. Brody, and W. L. Butler. Photoreceptor pigment for blue light responses in *Neurospora crassa*. *Biochem. Biophys. Res. Communication*, 58:322–327, 1974.
- [1047] J. D. Murray. *Mathematical Biology, vol. 18*. Springer Biomathematics Texts, 1993.
- [1048] E. M. Myers, J. Yu, and A. Sehgal. Circadian control of eclosion: Interaction between a central and peripheral clock in *Drosophila melanogaster*. *Curr. Biol.*, 13:526–533, 2003.
- [1049] P. Naitoh, A. Kales, E. J. Dollar, J. C. Smith, and A. Jacobson. Electroencephalographic activity after prolonged sleep loss. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 27:2–11, 1969.
- [1050] M. Nakagaki, R. Takei, E. Nagashima, and T. Yaginuma. Cell cycles in embryos of the silkworm, *Bombyx mori*: G-2-arrest at diapause stage. *Roux's Arch. Devel. Biol.*, 200:223–229, 1991.
- [1051] H. Nakamura, Y. Kishi, O. Shimomura, D. Morse, and J. W. Hastings. Structure of dinoflagellate luciferin and its enzymatic and non-enzymatic air-oxidation products. *J. Am. Chem. Soc.*, 111:7607–7611, 1989.

- [1052] M. Nakao, D. McGinty, R. Szymusiak, and M. Yamamoto. Thermo-regulatory model of sleep control: Losing the heat memory. *J. Biol. Rhythms*, 14:547–556, 1999.
- [1053] H. Nakashima. Effects of membrane atpase inhibitors on light-induced phase shifting of the circadian clock in *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 69:619, 1982.
- [1054] H. Nakashima. Biochemical and genetical aspects of the conidiation rhythm in *Neurospora crassa*: Phase shifting by metabolic inhibitors. In T. Hiroshige and K. I. Honma, editors, *Circadian clocks and Zeitgebers*, pages 33–44. Hokkaido University Press, Sapporo, Japan, 1985.
- [1055] H. Nakashima. Phase shifting of the circadian conidiation rhythm in *Neurospora crassa* by calmodulin antagonists. *J. Biol. Rhythms*, 1:163–169, 1986.
- [1056] H. Nakashima and K. Onai. The circadian conidiation rhythm in *Neurospora crassa*. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 7:765–774, 1996.
- [1057] H. Nakashima, J. Perlman, and J. F. Feldman. Genetic evidence that protein synthesis is required for the circadian clock of *Neurospora*. *Science*, 212:361–362, 1981.
- [1058] E. Nalborczyk, LJ Lacroix, and RD Hill. Environmental influences on light and dark co 2 fixation by *Kalanchoe daigremontiana*. *Can. J. Bot.*, 53:1132–1138, 1975.
- [1059] V. Nanjundiah. Periodic stimuli are more successful than randomly spaced ones for inducing development in *Dictyostelium discoideum*. *Biosc. Rep.*, 8:571–577, 1987.
- [1060] K. Napp-Zinn. *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. In L. T. Evans, editor, *The induction of flowering*, pages 291–304. Macmillan of Australia, South Melbourne, 1969.
- [1061] E. Naylor. Temperature relationships of the locomotor rhythm of *Carcinus*. *J. Exp. Biol.*, 40:669–679, 1963.
- [1062] R. Neff, B. Blasius, F. Beck, and U. Lüttge. Thermodynamics and energetics of the tonoplast membrane operating as a hysteresis switch in an oscillatory model of Crassulacean acid metabolism. *J. Membrane Biol.*, 165:37–43, 1998.
- [1063] R. J. Nelson. Photoperiodic responsiveness in house mice. *Physiol. Behav.*, 48:403–408, 1990.
- [1064] R. J. Nelson and J. M. C. Blom. Photoperiodic effects on tumor development and immune function. *J. Biol. Rhythms*, 9:233–249, 1994.
- [1065] R. J. Nelson, A. C. Marinovic, C. A. Moffatt, L. J. Kriegsfeld, and S. Kim. The effects of photoperiod and food intake on reproductive development in male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Physiol. Behav.*, 62:945–50, 1997.
- [1066] R. J. Nelson and I. Zucker. Absence of extraocular photoreception in diurnal and nocturnal rodents exposed to direct sunlight. *Comp. Biochem. Physiol.*, 69A:145–148, 1981.

- [1067] C. B. Nemeroff. The neurobiology of depression. *Sci. Am.*, 278:28–35, 1998.
- [1068] A. Neugebauer. Duftrhythmen ausgewählter Blütenpflanzen. Master's thesis, Universität Tübingen, 1997.
- [1069] A. Neugebauer. *Dreidimensionale Registrierung circadianer und ultradianer Wachstumsvorgänge des Hypokotyls von Arabidopsis thaliana und Cardaminopsis arenosa*. PhD thesis, Universität Tübingen, Germany, 2002.
- [1070] Neumann. Semilunar periodic reproduction of *Clunio marinus* - biological time measurement. *Film C1091 IWF Göttingen*, 1973.
- [1071] D. Neumann. Die lunare und tägliche Schlüpfperiodik der Mücke *Clunio*. Steuerung und Abstimmung auf die Gezeitenperiodik. *Z. vergl. Physiol.*, 53:1–61, 1966.
- [1072] D. Neumann. Mechanismen für die zeitliche Anpassung von Verhaltens- und Entwicklungsleistungen an den Gezeitenzyklus. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.*, 1976:9–28, 1976.
- [1073] D. Neumann. Tidal and lunar rhythms. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 351–380. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [1074] D. Neumann. Die zeitliche Programmierung von Tieren auf periodische Umweltbedingungen. *Rhein. Westf. Akad. Wiss. Vortr.*, N324:31–68, 1983.
- [1075] D. Neumann. Temperature compensation of circasemilunar timing in the intertidal insect *Clunio*. *J. Comp. Physiol.*, 163:671–676, 1988.
- [1076] D. Neumann. The timing of reproduction to distinct spring tide situations in the intertidal insect *Clunio*. In G. Chelazzi and M. Van-nini, editors, *Behavioral adaptation to intertidal life*, volume 151 of *A: Life Sciences*. NATO ASI, 1988.
- [1077] A. Neumeister, N. Praschak-Rieder, B. Hesselmann, M.-L. Rao, J. Glueck, and S. Kasper. Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 54:133–138, 1997.
- [1078] A. Neumeister, E. H. Turner, J. R. Matthews, T. T. Postolache, R. L. Barnett, M. Rauh, R. G. Veticad, S. Kasper, and N. E. Rosenthal. Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 55:524–530, 1998.
- [1079] A. C. Neville. Circadian organization of chitin in some insect skeletons. *J. Cell Sci.*, 3:315–325, 1965.
- [1080] A. C. Neville. *Biology of the arthropod cuticle*. Springer, New York, 1975.
- [1081] L. M. Newby and F. R. Jackson. *Drosophila* ebony mutants have altered circadian activity rhythms but normal eclosion rhythms. *J. Neurogenet.*, 7:85–101, 1991.

- [1082] R. C. Newell. *Biology of Intertidal Animals*. Marine Ecological Surveys Faversham [Eng, 1979.
- [1083] G. C. Newman and F. E. Hospod. Rhythm of suprachiasmatic nucleus 2-deoxyglucose uptake in vitro. *Brain Res.*, 381:345–350, 1986.
- [1084] S. C. Nicol and N. A. Andersen. Patterns of hibernation of Echidnas in Tasmania. In G. Heldmaier and M. Klingenspor, editors, *Life in the cold*, pages 21–28. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc., 2000.
- [1085] M. T. Nicolas, C. H. Johnsson, J. M. Bassot, and J. W. Hastings. Immunogold labeling of organelles in the bioluminescent dinoflagellate *Gonyaulax polyedra* with anticiferase antibody. *Cell Biol. Int. Rep.*, 9:797–802, 1985.
- [1086] M. C. Nicolau, M. Akaarir, A. Gmundi, J. Gonzalez, and R. V. Ri-al. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progr. Neurobiol.*, 62:379–406, 2000.
- [1087] G. A. Nimmo, H. G. Nimmo, I. D. Hamilton, C. A. Fewson, and M. B. Wilkins. Purification of the phosphorylated night form and dephosphorylated day form of phosphoenolpyruvate carboxylase in *Bryophyllum* leaves: A possible covalent modification. *Biochem. J.*, 239:213–220, 1986.
- [1088] G. A. Nimmo, M. B. Wilkins, C. A. Fewson, and H. G. Nimmo. Persistent circadian rhythms in the phosphorylation state of phenolpyruvate carboxylase from *Bryophyllum fedtschenkoi* leaves and its sensitivity to inhibition by malate. *Planta*, 170:408–415, 1987.
- [1089] H. Ninnemann. Photoreceptors for circadian rhythms. *Photochem. Photobiol. Rev.*, 4:207–266, 1979.
- [1090] H. Ninnemann. The nitrate reductase system. In H. Senger, editor, *Blue light effects in biological systems*, pages 95–109. Springer Berlin, 1984.
- [1091] H. Nishimura, Y. Nakahira, Y. Imai, A. Tsuruhara, and T. Kondo. Mutations in KaiA, a clock protein, extend the period of circadian rhythm in the cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC7942. *Microbiol.*, 148:2903–2909, 2002.
- [1092] T. Nisimura and H. Numata. Endogenous timing mechanism controlling the circannual pupation rhythm of the varied carpet beetle *Anthrenus verbasci*. *J. Comp. Physiol.*, A187:433–440, 2001.
- [1093] J. P. Nitsch. Photoperiodisme et tuberisation. *Bull. Soc. fr. Physiol. veg.*, 12:233–246, 1966.
- [1094] D. Njus, D. v. Gooch, and J. W. Hastings. Precision of the *Gonyaulax* circadian clock. *Cell Biophys.*, 3:223–231, 1981.
- [1095] D. Njus, F. M. Sulzman, and J. W. Hastings. Membrane model for the circadian clock. *Nature*, 248:116–120, 1974.
- [1096] W. Nultsch, U. Ruffer, and J. Pfau. Circadian rhythms in the chromophore movements of *Dictyota dichotoma*. *Marine Biol.*, 81:217–222, 1984.

- [1097] H. Numata, S. Shiga, and A. Morita. Photoperiodic receptors in arthropods. *Zool.Sc.*, 14:187–197, 1997.
- [1098] F. Nürnberger, Q. Zhang, and K. Pleschka. Neuropeptides and neurotransmitters in the supra-chiasmatic nucleus: Relationship with the hibernation process. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 261–267. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [1099] M. G. Oehmke. Lunar periodicity in flight activity of honey bees. *J. interdisc. Cycle Res.*, 4:319–335, 1973.
- [1100] Y. Ogawa and J. A. D. Zeevaart. The relation of growth regulators to flowering. In *Physiology of flowering in Pharbitis nil*, pages 107–119. Jap. Soc. Plant Physiol. Tokyo, 1967.
- [1101] K. Ohata, H. Nishiyama, and Y. Tsukahara. Action spectrum of the circadian clock photoreceptor in *Drosophila melanogaster*. In Y. Touitou, editor, *Biological clocks: Mechanisms and applications*, pages 167–171. Elsevier, Amsterdam, 1998.
- [1102] L. Ohm-Schrader, G. Holzapfel, and R. Hardeland. Circadian rhythms in human erythrocytes in vitro not confirmed. *J. Biological Rhythm Research*, 11:199–207, 1980.
- [1103] H. Oka and H. Hashimoto. Lunare Periodizität in der Fortpflanzung einer pazifischen Art von *Clunio* (Diptera, Chironomidae). *Biol. Zentralblatt*, 78:545–559, 1959.
- [1104] J. K. Okamura, B. G. W. Den Boer, and K. D. Jofuku. Regulation of *Arabidopsis* flower development. *Plant Cell*, 5:1183–1193, 1993.
- [1105] M. Oklejewicz, S. Daan, and A. M. Strijkstra. Temporal organisation of hibernation in wild-type and tau mutant Syrian hamsters. *Comp. Physiol.*, B 171:431–439, 2001.
- [1106] M. Okuda. Flower formation of *Xanthium canadense* under long-day conditions induced by grafting with long day plants. *Bot. Mag. Tokyo*, 66:247–255, 1953.
- [1107] M. Oliva and C. Dunand. Waving and skewing: How gravity and the surface of growth media affect root development in *Arabidopsis*. *New Phytol.*, 176:37–43, 2007.
- [1108] J. Oliver and J. D. Bayle. Brain photoreceptors for the photoinduced testicular response in birds. *Experientia*, 38:1021–1029, 1982.
- [1109] L. M. Olson and J. W. Jacklet. The circadian pacemaker in the *Aplysia* eye sends axons throughout the central nervous system. *J. Neurosci.*, 5:3214–3227, 1985.
- [1110] O. Oltmanns. Über den Einfluss der Temperatur auf die endogene Tagesrhythmik und die Blühinduktion bei der Kurztagpflanze *Kalanchoe blossfeldiana*. *Planta*, 54:233–264, 1960.
- [1111] K. Onai, S. Katagiri, M. Akiyama, and H. Nakashima. Mutation of the gene for the second largest subunit of the RNA polymerase I prolongs the period length of the circadian

- conidiation rhythm in *Neurospora crassa*. *Mol. Gen. Genet.*, 259:264–271, 1998.
- [1112] D. A. Oren. Bilirubin, REM sleep, and phototransduction of environmental time cues. A hypothesis. *Chron. Int.*, 14:319–329, 1997.
- [1113] J. J. Ortega-Calvo and L. J. Stal. Diazotrophic growth of the unicellular cyanobacterium *Gloeotheca* sp. PCC 6909 in continuous culture. *J. Gen. Microbiol.*, 137:1789–1797, 1991.
- [1114] C. B. Osmond. Crassulacean acid metabolism: A curiosity in context. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 29:379–414, 1978.
- [1115] O. Östberg. Interindividual differences in circadian fatigue patterns of shift workers. *Brit. J. Industr. Med.*, 30:341–351, 1973.
- [1116] H. Oster, E. Maronde, and U. Albrecht. The circadian clock as a molecular calendar. *Chron. Int.*, 19:507–516, 2002.
- [1117] I. Oswald, K. Adam, and C. Borrdzikowski. The effects of two hypnotics on sleep, subjective feeling and skilled performance. *Adv. Biosc.*, 21:51–63, 1978.
- [1118] J. E. Ottenweller, A. H. Meier, A. C. Russo, and M. E. Frenzke. Circadian rhythms of plasma corticosterone binding activity in the rat and the mouse. *Acta Endocrin.*, 91:150–157, 1979.
- [1119] A. Ouarour, R. A. Cutrera, and P. Pevet. Effects of 5-HT denervation of the suprachiasmatic nuclei or lesions of the median raphe nucleus on daily torpor in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Biol. Signals*, 4:51–58, 1995.
- [1120] A. Ouarour, R. Kirsch, and P. Pevet. Effects of temperature, steroids and castration on daily torpor in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Comp. Physiol.*, 168A:477–481, 1991.
- [1121] L. Overland. Endogenous rhythm in opening and odor of flowers of *Cestrum nocturnum*. *Am. J. Bot.*, 47:378–382, 1960.
- [1122] T. L. Page and J. L. Larimer. Neural control of circadian rhythmicity in the crayfish II. The ERG-amplitude rhythm. *J. Comp. Physiol.*, 97:81–96, 1975.
- [1123] T. L. Page and K. G. Nalovic. Properties of mutual coupling between the two circadian pacemakers in the eyes of the mollusc *Bulla gouldiana*. *J. Biol. Rhythms*, 7:213–226, 1992.
- [1124] J. Paietta and M. L. Sargent. Photoreception in *Neurospora crassa*: Correlation of reduced light sensitivity with flavin deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:5573–5577, 1981.
- [1125] J. Paietta and M. L. Sargent. Modification of blue light photoreceptor in the photoinduction of protopterithecia in *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 72:764–766, 1983.
- [1126] B. A. Palevitz. The structure and development of guard cells. In P. G. Jarvis and T. A. Mansfield, editors, *Stomatal physiology*, pages

- 1–23. Cambridge University Press, Cambridge, 1981.
- [1127] J. E. Pallas, Y. B. Samish, and C. M. Willmer. Endogenous rhythmic activity of photosynthesis, transpiration, dark respiration, and carbon dioxide compensation point of peanut leaves. *Plant Physiol.*, 53:907–911, 1974.
- [1128] J. D. Palmer. *Biological clocks in marine organisms: The control of physiological and behavioral tidal rhythms*. Wiley Interscience New York, London, Sydney, Toronto, 1974.
- [1129] J. D. Palmer. Clock-controlled vertical migration rhythms in intertidal organisms. In P. J. DeCoursey, editor, *Biological rhythms in the marine environment*, pages 239–255. University of South Carolina University Press, South Carolina, 1976.
- [1130] J. D. Palmer. *Biological clocks in marine organisms: The control of physiological and behavioral tidal rhythms*. Wiley Interscience Publ. NY., 1995.
- [1131] J. D. Palmer and F. E. Round. Persistent, vertical-migration rhythms in benthic microflora. VI. The effect of light and temperature on the rhythmic behaviour of *Euglena obtusa*. *J. Mar. Biol. Ass. UK*, 45:567–582, 1967.
- [1132] G. Pannella, C. McClintock, and M. N. Thompson. Palaeontological evidence of variations in length of synodic month since late cambrian. *Science*, 162:792–796, 1968.
- [1133] F. Papi. Experiments on the sense of time in *Talitrus saltator* (Montagu)(Crustacea Amphipoda). *Experientia*, 11:201–202, 1955.
- [1134] F. Papi. Orientation by night: The moon. *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, 25:475–480, 1960.
- [1135] F. Papi and L. Pardi. Ricerche sull'orientamento di *Talitrus saltator* (Montagu) (Crustacea Amphipoda) II. *Z. vergl. Physiol.*, 35:490–518, 1953.
- [1136] L. Pardi and F. Papi. Die Sonne als Kompass bei *Thalitrus saltator* montagu (Amphipoda Talitridae). *Naturwiss.*, 39:262–263, 1952.
- [1137] L. Pardi and F. Scapini. *Die Orientierung der Strandflohkrebse im Grenzbereich Meer/Land*. Fischer Verlag Stuttgart, New York, 1987.
- [1138] O. H. Paris and C. E. Jenner. Photoperiodic control of diapause in the pitcher plant midge, *Metriocnemus knabi*. In R. B. Withrow, editor, *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*, pages 601–624. American Association for the advancement of Science, Washington D.C., 1959.
- [1139] J. H. Park, A. J. Schroeder, C. Helfrich-Förster, F. R. Jackson, and J. Ewer. Targeted ablation of CCAP neuropeptide-containing neurons of *Drosophila* causes specific defects in execution and circadian timing of ecdysis behavior. *Development*, 130:2645–2656, 2003.
- [1140] T. Partonen and J. Lonnqvist. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol. Med.*, 26:1075–80, 1996.

Literaturverzeichnis

- [1141] T. Partonen and A. Magnusson. *Seasonal affective disorder, practice and research*. Oxford University Press, 2001.
- [1142] T. Pavlidis. *Biological oscillators: Their mathematical analysis*. Acad. Press New York, London, 1973.
- [1143] T. Pavlidis and W. Kauzman. Toward a quantitative biochemical model for circadian oscillators. *Arch. Biochem. Biophys.*, 132:338–348, 1969.
- [1144] J. A. Pearse. Lunar reproductive rhythms in marine invertebrates: Maximizing fertilization? In M. Hoshi and O. Yamashita, editors, *Advances in invertebrate reproduction*, pages 311–316. Elsevier, Oxford, UK, 1990.
- [1145] A. A. Peixoto, J. M. Hennesey, I. Townson, G. Hasan, M. Rosbash, R. Costa, and C. P. Kyriacou. Molecular coevolution within a *Drosophila* clock gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:4475–4480, 1998.
- [1146] E. T. Pengelley and S. J. Asmundson. Circannual rhythmicity in hibernating mammals. In E. T. Pengelley, editor, *Circannual clocks*, pages 95–160. Academic Press, New York, 1974.
- [1147] E. T. Pengelley, S. J. Asmundson, B. Barnes, and R. C. Aloia. Relationship of light intensity and photoperiod to circannual rhythmicity in the hibernating ground squirrel, *Citellus lateralis*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 53A:273–277, 1976.
- [1148] E. T. Pengelley and K. C. Fisher. The effect of temperature and photoperiod on the yearly hibernating behavior of captive golden-mantled ground squirrels (*Citellus lateralis tescorum*). *Can. J. Zool.*, 41:1103–1120, 1963.
- [1149] D. D. Perkins. Neurospora: The organism behind the molecular revolution. *Genetics*, 130:687–701, 1992.
- [1150] J. Perlmann, H. Nakashima, and J. F. Feldman. Assay and characteristics of circadian rhythmicity in liquid cultures of *Neurospora crassa*. *Plant Physiol.*, 67:404–407, 1981.
- [1151] G. Perrigo, L. Belvin, and F. S vom Saal. Time and sex in the male mouse: Temporal regulation of infanticide and parental behavior. *Chron. Int.*, 9:421–433, 1992.
- [1152] J. Pesti. Daily fluctuations in the sugar content of nectar and periodicity of secretion in the *Compositae*. *Acta Agron. Acad. Hung.*, 25:5–27, 1976.
- [1153] B. G. Pickard and J. P. Ding. The mechanosensory calcium-selective ion channel: Key component of a plasmalemmal control centre? *Austr. J. Plant Physiol.*, 20:439–459, 1993.
- [1154] G. E. Pickard. Intergeniculate leaflet ablation alters circadian rhythms in the mouse. *Neuroreport*, 5:2186–2188, 1994.
- [1155] G. E. Pickard, P. J. Sollars, E. M. Rinchik, P. M. Nolan, and M. Bucan. Mutagenesis and behavioral

- screening for altered circadian activity identifies the mouse mutant, wheels. *Brain Res.*, 705:255–266, 1995.
- [1156] H. Pieron. *Le probleme physiologique du sommeil*. Paris, Masson, 1913.
- [1157] C. S. Pittendrigh. On temperature independence in the clock system controlling emergency time in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 40:1018–1029, 1954.
- [1158] C. S. Pittendrigh. The entrainment of circadian oscillations by light and their role as photoperiodic clocks. *Am. Nat.*, 98:261–294, 1964.
- [1159] C. S. Pittendrigh. On the mechanism of the entrainment of a circadian rhythm by light cycles. In J. Aschoff, editor, *Circadian clocks*, pages 277–297. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1965.
- [1160] C. S. Pittendrigh. The circadian oscillation in *Drosophila pseudoobscura*: A model for the photoperiodic clock. *Z. Pflanzenphysiol.*, 54:275–307, 1966.
- [1161] C. S. Pittendrigh. Circadian organization and the photoperiodic phenomena. In Follet and Follet, editors, *Biol. clocks in seasonal reproductive cycles*, pages 1–35. Wright and sons, Ltd. Bristol, 1981.
- [1162] C. S. Pittendrigh and S. A. Daan. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. V. Pacemaker structure: A clock for all seasons. *J. Comp. Physiol.*, 106:333–355, 1976.
- [1163] C. S. Pittendrigh and D. H. Minis. Circadian systems: Longevity as a function of circadian resonance in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69:1537–1539, 1972.
- [1164] C. S. Pittendrigh and T. Takamura. Temperature dependence and evolutionary adjustment of critical night length in insect photoperiodism. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 84:7169–7173, 1987.
- [1165] J. D. Plautz, M. Kaneko, J. C. Hall, and S. A. Kay. Independent photoreceptive circadian clocks throughout *Drosophila*. *Science*, 278:1632–1635, 1997.
- [1166] J. Pochobradsky. Independence of human menstruation on lunar phases and days of the week. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118:1136–1138, 1974.
- [1167] B. Pöggeler, I. Balzer, J. Fischer, G. Behrmann, and R. Hardeland. A role of melatonin in dinoflagellates? *Acta Endocrin.*, 120 (Suppl.):97–113, 1989.
- [1168] B. Pöggeler, I. Balzer, R. Hardeland, and A. Lerchl. Pineal hormone melatonin oscillates also in the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*. *Naturwiss.*, 78:268–269, 1991.
- [1169] H. Pohl and H. Giedke. Natural hibernation - an animal model for seasonal affective disorder? *J. Thermal Biol.*, 12:125–130, 1987.
- [1170] I. Pollack and A. Hofbauer. Histamine-like immunoreactivity in the visual system and brain of *Drosophila melanogaster*. *Cell Tiss. Res.*, 266, 1991.

Literaturverzeichnis

- [1171] B. Possidente, A. R. Lumia, S. McEldowney, and M. Rapp. Fluoxetine shortens circadian period for wheel running activity in mice. *Brain Res. Bull.*, 28:629–631, 1992.
- [1172] B. Possidente, A. R. Lumia, M. Y. McGinnis, M. H. Teicher, E. De Lemos, L. Sterner, and L. Deros. Olfactory bulb control of circadian activity rhythm in mice. *Brain Res.*, 513:325–328, 1990.
- [1173] B. Possidente, S. McEldowney, and A. Pabon. Aging lengthens circadian period for wheel-running activity in C57BL mice. *Physiol. Behav.*, 57:575–579, 1995.
- [1174] M. K. Powers, R. B. Barlow, and L. Kass. Visual performance of horseshoe crabs day and night. *Visual Neurosci.*, 7:179–190, 1991.
- [1175] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky, and W. T. Vetterling. *Numerical recipes. The art of scientific computing*. Cambridge University Press, Cambridge, 1989.
- [1176] G. Preti, B. W. Cutler, C. R. Garcia, G. R. Huggins, and H. J. Lawley. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract of females. *Horm. and Beh.*, 20:474–482, 1986.
- [1177] J. L. Price, J. Blau, A. Rothenfluh, M. Abodeely, B. Kloss, and M. W. Young. double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, 94:83–95, 1998.
- [1178] J. L. Price, M. E. Dembinska, M. W. Young, and M. Rosbash. Suppression of PERIOD protein abundance and circadian cycling by the *Drosophila* clock mutation timeless. *EMBO J.*, 14:4044–4049, 1995.
- [1179] R. G. Prichard and M. E. Lickey. In vitro resetting of the circadian clock in the *Aplysia* eye. i. importance of efferent activity in optic nerve. *J. Neurosci.*, 1:835–883, 1981.
- [1180] R. A. Prosser, R. R. Dean, D. M. Edgar, H. C. Heller, and J. D. Miller. Serotonin and the mammalian circadian system: I. In vitro phase shift by serotonic agonists and antagonists. *J. Biol. Rhythms*, 8:1–16, 1993.
- [1181] R. A. Prosser and M. U. Gillette. The mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nuclei is reset in vitro by cAMP. *J. Neurosci.*, 9:1073–1081, 1989.
- [1182] I. Provencio, H.M. Cooper, and R.G. Foster. Retinal projection in mice with inherited retinal degeneration: Implication for circadian photoentrainment. *J. Neurosci.*, 395:417–439, 1998.
- [1183] I. Provencio and R. G. Foster. Circadian rhythms in mice can be regulated by photoreceptors with cone-like characteristics. *Brain Res.*, 694:183–190, 1995.
- [1184] G. M. Psarev. Localization of the photoperiodic stimulus in soybean. *Sovetsk Bot.*, 88.:185, 1936.
- [1185] W. Puchalski and G. R. Lynch. Photoperiodic time measurement

- in Djungarian hamster evaluated from temperature cycle studies. *Am. J. Physiol.*, 267:R191–201, 1994.
- [1186] J. Putterill. Flowering in time: Genes controlling flowering in *Arabidopsis*. *Phil. Trans. R. Soc. London*, B356:1761–1767, 2001.
- [1187] J. Putterill, R. Laurie, and R. Macknight. It's time to flower: The genetic control of flowering time. *BioEssays*, 26:363–373, 2004.
- [1188] J. Qiu and P. E. Hardin. per mRNA cycling is locked to lights-off under photoperiodic conditions that support circadian feedback loop function. *Molec. Cell. Biol.*, 16:4182–4188, 1996.
- [1189] D. M. Quadagno, H. E. Shubeita, J. Deck, and D. Francoeur. Influence of male social contacts, exercise and all-female living conditions on the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinol.*, 6:239–244, 1981.
- [1190] P. H. Quail. An emerging molecular map of the phytochromes. *Plant, Cell Environ.*, 20:657–665, 1997.
- [1191] P. H. Quail, M. T. Boylan, D. M. Parks, T. W. Short, Y. Xu, and D. Wagner. Phytochromes: Photosensory perception and signal transduction. *Science*, 268:675–680, 1995.
- [1192] O. Queiroz. Circadian rhythms and metabolic patterns. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 25:115–134, 1974.
- [1193] U. Raju, C. Koumenis, M. Nunez-Regueiro, and A. Eskin. Alteration of the phase and period of a circadian oscillator by a reversible transcription inhibitor. *Science*, 253:673–675, 1991.
- [1194] U. Raju, M. Nunez-Regueiro, R. Cook, M. A. Kaetzel, S. C. Yeung, and A. Eskin. Identification of an annexin-like protein and its possible role in the *Aplysia* eye circadian system. *J. Neurochem.*, 61:1236–1245, 1993.
- [1195] M. R. Ralph and G. D. Block. Circadian and light-induced conductance changes in putative pacemaker cells of *Bulla gouldiana*. *J. Comp. Physiol.*, 166A:589–596, 1990.
- [1196] M. R. Ralph, A. L. Joysner, and M. N. Lehman. Culture and transplantation of the mammalian circadian pacemaker. *J. Biol. Rhythms*, 8:S83–S87, 1993.
- [1197] M. R. Ralph and M. Menaker. A mutation of the circadian system in golden hamster. *Science*, 241:1225–1227, 1988.
- [1198] C. B. Ramalho, J. W. Hastings, and P. Colepicolo. Circadian oscillation of nitrate reductase activity in *Gonyaulax polyedra* is due to changes in cellular protein levels. *Plant Physiol.*, 107:225–231, 1995.
- [1199] P. E. Rapp. An atlas of biological Oscillations. *J. Exp. Biol.*, 81:281–306, 1979.
- [1200] G. Rappe. A yearly rhythm in production capacity of gramineous plants B I. Experiments in photothermostats on artificial seedbeds. *Oikos*, 15:140–161, 1964.

- [1201] P. Rappelsberger, E. Trenker, C. Rothmann, G. Gruber, P. Sykacek, S. Roberts, G. Klösch, J. Zeitlhofer, P. Anderer, B. Saletu, et al. Das Projekt SIESTA - The SIESTA Project. *Klin. Neurophysiol.*, 32:76–88, 2001.
- [1202] K. Raschke. How stomata resolve the dilemma of opposing priorities. *Phil. Trans. R. Soc. London*, B273:551–560, 1976.
- [1203] V. Razumov. On the localization of photoperiodical stimulation. *Bull. Appl. Bot. Gen. Plant Breed*, 27:249–282, 1931.
- [1204] J. R. Redman, A. J. Lewy, and R. L. Sack. Circadian entrainment and phase shift in mammals with melatonin. *J. Biol. Rhythms*, 12:581–587, 1997.
- [1205] J. W. Reed, A. Nagatani, T. D. Elich, M. Fagan, and J. Chory. Phytochrome A and phytochrome B have overlapping but distinct functions in *Arabidopsis* development. *Plant Physiol.*, 104:1139–1149, 1994.
- [1206] R. Refinetti. An extremely simple procedure for the analysis of circadian and estrous periodicity. *Physiol. Behav.*, 50:655–659, 1991.
- [1207] R. Refinetti. A functional model of the mammalian circadian pacemaker. *Int. J. Biomed. Comp.*, 32:45–60, 1993.
- [1208] R. Refinetti. Homeostasis and circadian rhythmicity in the control of body temperature. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1997 Mar 15:81363–70, 1997.
- [1209] R. Refinetti, C. M. Kaufman, and M. Menaker. Complete suprachiasmatic lesions eliminate circadian rhythmicity of body temperature and locomotor activity in golden hamsters. *J. Comp. Physiol.*, 175:223–232, 1994.
- [1210] R. Refinetti and M. Menaker. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol. Behav.*, 51:613–637, 1991.
- [1211] M. S. Reid, S. Nishino, M. Tafti, J. M. Siegel, W. C. Dement, and E. Mignot. Neuropharmacological characterization of basal forebrain cholinergic stimulated cataplexy in narcoleptic canines. *Exp. Neurol.*, 151:89–104, 1998.
- [1212] F. E. Reimers. The effects of photoperiod on the growth and formation of garlic and onion bulbs. *Fiziol. Rast.*, 4:463–469, 1957.
- [1213] A. Reinberg. Chronopharmacology in man. In *Chronobiological aspects of endocrinology*, volume 9. Symp. Medica Hoechst, 1974.
- [1214] A. Reinberg and E. Sidi. Circadian changes in the inhibitory effects of an antihistaminic drug in man. *J. Invest. Dermat.*, 46:415–419, 1966.
- [1215] A. Reinberg and M. Smolensky. *Biological Rhythms and Medicine: Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacological aspects*. Springer Berlin, 1983.
- [1216] A. Reinberg, N. Vieux, J. Ghata, A. J. Chaumont, and A. Laporte. Circadian rhythm amplitude and individual ability to adjust to

- shift work. *Ergonomics*, 21:763–766, 1978.
- [1217] P. J. Reis. Variations in the strength of wool fibres: A review. *Austr. J. Agric. Res.*, 43:1337–1351, 1992.
- [1218] R. J. Reiter, G. G. Ortiz, M. G. Monti, and R. C. Carneiro. Cellular and molecular actions of melatonin as an antioxidant. *Front. Horm. Res.*, 23:81–88, 1997.
- [1219] C. E. Reme, A. Wirz-Justice, and M. Terman. The visual input stage of the mammalian circadian pacemaker system: I. Is there a clock in the mammalian eye? *J. Biol. Rhythms*, 6:5–29, 1991.
- [1220] C. E. Reme and R. W. Young. The effects of hibernation on cone visual cells in the ground squirrel. *Invest. Ophthalmol. Visual Sc.*, 16:815–840, 1977.
- [1221] G. Renninger, C. Lajoie, W. J. B. Hanna, D. Fong, C. House, and J. Zelin. Phase-shifting and entrainment of a circadian rhythm in *Limulus polyphemus* by ocular and extraocular photoreceptors. *Biol. Rhythm Res.*, 28:50–68, 1997.
- [1222] L. Rensing. *Oscillations and morphogenesis*. Marcel Dekker New York, Basel, Hong Kong, 1993.
- [1223] L. Rensing. Molecular biology of circadian clocks. In B. Lemmer, editor, *From the biological clock to chronopharmacology*, pages 9–22. Medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 1996.
- [1224] L. Rensing, U. Meyer-Grahe, and P. Ruoff. Biological timing and the clock metaphor: Oscillatory and hourglass mechanisms. *Chron. Int.*, 18:329–369, 2001.
- [1225] L. Rensing and W. Schill. Perturbation by single and double pulses as analytical tool for analysing oscillatory mechanisms. In L. Rensing, U. an der Heyden, and M. Mackey, editors, *Temporal disorder in human oscillatory systems*. Springer, Heidelberg, 1987.
- [1226] H. G. Rentschler. Photoperiodische Induktion der Monosporenbildung bei *Porphyra tenera* Kjellm. (*Rhodophyta - Bangiophyceae*). *Planta*, 76:65–74, 1967.
- [1227] S. M. Reppert. Interactions between the circadian clocks of mother and fetus. In D. J. Chadwick and K. Ackrill, editors, *Circadian clocks and their adjustments*, CIBA foundation Symposium, pages 198–211. Wiley, Chichester, UK, 1995.
- [1228] S. M. Reppert and W. J. Schwartz. Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. *Science*, 220:969–971, 1983.
- [1229] S.M. Reppert and D.R. Weaver. Comparing clockworks: Mouse versus fly. *J. Biol. Rhythms*, 15:357–364, 2000.
- [1230] G. S. Richardson and H. V. Malin. Circadian rhythm sleep disorders: Pathophysiology and treatment. *J. Clin. Neurophysiol.*, 13:17–31, 1996.
- [1231] C. P. Richter. *Biological clocks in medicine and psychiatry*. Thomas W. Salmon Lectures, delivered in New

- York City, 1959. Charles C. Thomas Publ. Springfield, Ill., 1965.
- [1232] C. P. Richter. Sleep and activity: Their relation to the 24-hour clock. *Proc. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 45:8–27, 1967.
- [1233] P. H. Richter and J. Ross. Concentration oscillations and efficiency: Glycolysis. *Science*, 211:715–717, 1981.
- [1234] A. Ricqlès. Cyclical growth in the long limb bones of a sauropod dinosaur. *Acta Palaeontologica Polonica*, 28:225–232, 1983.
- [1235] L. M. Riddiford. Hormones and *Drosophila* development. In M. Bate and A. M. Arias, editors, *The Development of Drosophila melanogaster*, pages 899–939. Cold Spring Harbor Laboratory, 1983.
- [1236] D. Rieger. Einfluss verschiedener Photorezeptoren auf das Aktivitätsmuster von *Drosophila melanogaster* im Kurz- und Langtag. Diplomarbeit, Universität Tübingen, 2002.
- [1237] M. H. Roberts and G. D. Block. Mutual coupling between the ocular circadian pacemakers of *Bulla gouldiana*. *Science*, 221:87–89, 1983.
- [1238] M. H. Roberts and R. Y. Moore. Localization of neuropeptides in efferent terminals of the eye in the marine snail, *Bulla gouldiana*. *Cell. Tissue Res.*, 248:67–73, 1987.
- [1239] M. H. Roberts, J. A. Towles, and K. Leader, N. Tyrosin kinase regulation of a molluscan circadian clock. *Brain Res.*, 592:170–174, 1992.
- [1240] E. L. Robinson and C. A. Fuller. Endogenous thermoregulatory rhythms of squirrel monkeys in thermoneutrality and cold. *Am. J. Physiol.*, 276:1397–1407, 1999.
- [1241] P. E. Roeder, L. R. Forman, and S. Brody. Unsaturated fatty acid oscillations in *Neurospora*: A role in the circadian clock? *J. Cell Biol.*, 75:215a, 1977.
- [1242] P. A. Roelofsen. Ultrastructure of the wall in growing cell and its relation to the direction of growth. *Adv. Bot. Res.*, 2:69–149, 1965.
- [1243] T. Roenneberg. The decline in human seasonality. *J. Biol. Rhythms*, 19:193–195, 2004.
- [1244] T. Roenneberg and J. Aschoff. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J. Biol. Rhythms*, 5:195–216, 1990.
- [1245] T. Roenneberg and J. Aschoff. Annual rhythm of human reproduction: II. Environmental correlations. *J. Biol. Rhythms*, 5:217–239, 1990.
- [1246] T. Roenneberg and E. J. Carpenter. Daily rhythm of O₂-evolution in the cyanobacterium *Trichodesmium thiebautii* under natural and constant conditions. *Marine Biol.*, 117:693–697, 1993.
- [1247] T. Roenneberg, G. N. Colfax, and J. W. Hastings. A circadian rhythm of population behavior in *Gonyaulax polyedra*. *J. Biol. Rhythms*, 4:201–216, 1989.
- [1248] T. Roenneberg and R. G. Foster. Twilight times: light and the circa-

- dian system. *Photochem. Photobiol.*, 66:549–61, 1997.
- [1249] T. Roenneberg and J. W. Hastings. Two photoreceptors control the circadian clock of a unicellular alga. *Naturwiss.*, 75:206–207, 1988.
- [1250] T. Roenneberg and M. Meroow. Molecular circadian oscillators: An alternative hypothesis. *J. Biol. Rhythms*, 13:167–179, 1998.
- [1251] T. Roenneberg and M. Meroow. Circadian systems and metabolism. *J. Biol. Rhythms*, 14:449–459, 1999.
- [1252] T. Roenneberg and M. Meroow. Seasonality and photoperiodism in fungi. *J. Biol. Rhythms*, 16:403–414, 2001.
- [1253] T. Roenneberg and D. Morse. Two circadian oscillators in one cell. *Nature*, 362:362–364, 1993.
- [1254] T. Roenneberg, H. Nakamura, L. D. Cranmer, K. Ryan, Y. Kishi, and J. W. Hastings. Synthesis of (+)-Gonyauline, an endogenous substance shortening the period of the circadian rhythm in the unicellular alga *Gonyaulax polyedra*. *Experientia*, 47:103–106, 1991.
- [1255] T. Roenneberg, H. Nakamura, and J. W. Hastings. Creatine accelerates the circadian clock in a unicellular alga. *Nature*, 334:432–434, 1988.
- [1256] T. Roenneberg and J. Rehman. Survival in a temporal world - the circadian program of the marine unicell *Gonyaulax*. In M. X. Chaddick, S. Baumberg, D. A. Hodgson, and M. K. Phillips-Jones, editors, *Microbial Responses to Light and Time*, pages 237–250. University Press Cambridge, 1998.
- [1257] T. Roenneberg and W. Taylor. Light-induced phase responses in *Gonyaulax* are drastically altered by creatine. *J. Biol. Rhythms*, 9:1–12, 1994.
- [1258] H. P. Roffwarg, J. N. Muzio, and W. C. Dement. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152:604–619, 1966.
- [1259] G. de Roquefeuil, M. Djakovic, and H. Montagner. New data on the ontogeny of the child's sleep-wake rhythm. *Chron. Int.*, 10:43–53, 1993.
- [1260] J. Roschke and J. B. Aldenhoff. Estimation of the dimensionality of sleep-EEG data in schizophrenia. *Eur. Arch. Psych.*, 242:191–196, 1993.
- [1261] J. Roschke, K. Mann, and J. Fell. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int. J. Neurosc.*, 75:271–284, 1994.
- [1262] G. D. Rosenberg and S. K. Runicorn. *Growth rhythms and the history of the earth's rotation*. Interdisciplinary winter conference on biological clocks and changes in the earth's rotation. Geophysical and astronomical consequences. Wiley-Interscience-London, New York, Sydney, Toronto, 1975.
- [1263] N. E. Rosenthal, D. E. Moul, C. J. Hellekson, D. A. Oren, A. Frank, G. C. Brainard, M. G. Murray, and

- Wehr, T. A. A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: no difference in efficacy found between two different intensities. *Neuropsychopharmacol.*, 8:151–160, 1993.
- [1264] N. E. Rosenthal and D. A. Oren. Light therapy. In G. O. Gabbard, editor, *Treatments of psychiatric disorders*, volume 1 and 2 of *Proceedings of the international Congress on Chronobiology Paris 7-11 September 1997*, pages 1263–1273. Am. Psych. Press Washington DC, 2nd edition, 1995.
- [1265] N. E. Rosenthal, D. A. Sack, J. C. Gillin, A. J. Lewy, F. G. Goodwin, Y. Davenport, P. S. Mueller, D. A. Newsome, and T. A. Wehr. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 41:72–80, 1984.
- [1266] A. M. Rosenwasser. Circadian activity rhythms in BALB/c mice: A weakly-coupled circadian system. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 21:91–96, 1990.
- [1267] A. M. Rosenwasser and N. T. Adler. Structure and function in circadian timing systems: Evidence for multiple coupled circadian oscillators. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 10:431–448, 1986.
- [1268] S. Ross-Farhang, J. L. Gadiant, and G. S. Wasserman. Electrophysiological and behavioral measures of seasonal and monthly variations in *Limulus* ventral eye sensitivity. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 21:97–118, 1990.
- [1269] T. Roth and T. Roehrs. An overview of normal and sleep disorders. *Eur. J. Neurol.*, 7 (Suppl.):3–8, 2000.
- [1270] A. Rothenfluh, M. Abodeely, J. L. Price, and M. W. Young. Isolation and analysis of six timeless alleles that cause short- or long-period circadian rhythms in *Drosophila*. *Genetics*, 156:665–675, 2000.
- [1271] W. Rowan. On photoperiodism, reproductive periodicity, and the annual migrations of birds and certain fishes. *Proc. Boston Soc. Natural History*, 38:147–189, 1926.
- [1272] N. F. Ruby, J. Dark, H. C. Heller, and I. 782: (1-2) 63-72 JAN 26 1998 Zucker. Suprachiasmatic nucleus: role in circannual body mass and hibernation rhythms of ground squirrels. *Brain Res.*, 782:63–72, 1998.
- [1273] B. R. Ruess and B. M. Eller. The correlation between crassulacean acid metabolism and water uptake in *Senecio medley-woodii*. *Planta*, 166:57–66, 1985.
- [1274] T. Ruf. The Lomb-Scargle periodogram in biological rhythm research: Analysis of incomplete and unequally spaced time-series. *Biol. Rhythm Res.*, 30:178–201, 1999.
- [1275] T. Ruf and G. Heldmaier. Reduced locomotor activity following daily torpor in the Djungarian hamster: Recovery from hypothermia? *Naturwiss.*, 79:574–575, 1992.

- [1276] T. Ruf, A. I. Korytko, A. Stieglitz, K. R. Lavenburg, and J. L. Blank. Phenotypic variation in seasonal adjustments of testis size, body weight, and food intake in deer mice: role of pineal function and ambient temperature. *J. Comp. Physiol. B*, 167:185–192, 1997.
- [1277] T. Ruf, A. Stieglitz, S. Steinlechner, J. L. Black, and G. Heldmaier. Cold exposure and food restriction facilitate physiological responses to short day photoperiodism in Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. exp. Zool.*, 267:104–112, 1993.
- [1278] S. K. Runcorn. Corals as palaeontological clocks. *Sci. Am.*, 215:26–33, 1966.
- [1279] P. Ruoff, A. Behzadi, M. Hauglid, M. Vinsjevik, and H. Havas. The homeostasis of the circadian sporulation rhythm in clock mutants of *emphNeurospora crassa*. *Chron. Int.*, 17:733–750, 2000.
- [1280] P. Ruoff and L. Rensing. The temperature-compensated Goodwin model simulates many circadian clock properties. *J. Theor. Biol.*, 179:275–285, 1996.
- [1281] P. Ruoff, L. Rensing, R. Kommedal, and S. Mohsenzadeh. Modeling temperature compensation in chemical and biological oscillators. *Chron. Int.*, 14:499–510, 1997.
- [1282] P. Ruoff, M. Vinsjevik, C. Monnerjahn, and L. Rensing. The Goodwin oscillator: On the importance of degradation reactions in the circadian clock. *J. Biol. Rhythms*, 14:469–479, 1999.
- [1283] P. Ruoff, M. Vinsjevik, C. Monnerjahn, and L. Rensing. The Goodwin model: Simulating the effect of light pulses on the circadian sporulation rhythm of *emphNeurospora crassa*. *J. Theor. Biol.*, 209:29–42, 2001.
- [1284] P. Ruoff, M. Vinsjevik, and L. Rensing. Temperature compensation in biological oscillators: A challenge for joint experimental and theoretical analysis. *Comments Theor. Biol.*, 6:361–382, 2000.
- [1285] B. Rusak and L. P. Morin. Testicular responses to photoperiod are blocked by lesions of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters. *Biol. Reprod*, 15:366–374, 1976.
- [1286] M. J. Russell, G. M. Switz, and K. Thompson. Olfactory influences on the human menstrual cycle. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 13:737–738, 1980.
- [1287] V. E. A. Russo. Are carotenoids the blue light photoreceptor in the photoinduction of protoperithecia in *Neurospora crassa*? *Planta*, 168:56–60, 1986.
- [1288] V. E. A. Russo. Blue light induces circadian rhythms in the *bd* mutant of *Neurospora*: double mutants *bd,wc-1* and *bd,wc-2* are blind. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2:59–65, 1988.
- [1289] J. Rutenfranz. Schichtarbeit und biologische Rhythmik. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, 28:1867–1872, 1978.

- [1290] J. Rutenfranz, W. P. Colquhoun, P. Knauth, and J. N. Ghata. Biomedical and psychological aspects of shift work. *Scand. J. Work Environm. Health*, 3:165–182, 1977.
- [1291] J. E. Rutila, V. Suri, M. Le, W. V. So, M. Rosbash, and J. C. Hall. CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell*, 93:805–814, 1998.
- [1292] S. Saarela and R. J. Reiter. Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life Sci.*, 54:295–311, 1994.
- [1293] C. W. Sabrosky, I. Larsen, and R. K. Nabours. Experiments with light upon reproduction, growth and diapause in the grouse locusts (*Acrididae, Tetriginae*). *Trans. Kansas Acad. Sci.*, 36:298–300, 1933.
- [1294] J. Sachs. Wirkung des Lichts auf die Blütenbildung unter Vermittlung der Laubblätter. *Bot. Zeitung*, 23:117–121, 1865.
- [1295] J. Sachs. Stoff und Form der Pflanzenorgane. *Arb. Botan. Institut Würzburg*, 3:452–488, 1880.
- [1296] R. L. Sack, R. J. Hughes, D. M. Edgar, and A. J. Lewy. Sleep-promoting effects of melatonin: At what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep*, 20:908–915, 1997.
- [1297] M. Saigusa. The circa-tidal rhythm of larval release in the incubating crab *Sesarma*. *J. Comp. Physiol. A*, 159:21–31, 1986.
- [1298] M. Saigusa and T. Hidaka. Semilunar rhythm in the zoea-release activity of the land crabs *Sesarma*. *Oecologia*, 37:163–176, 1978.
- [1299] H. Saito, Y. Takeuchi, R. Takeda, Y. Hayashi, K. Watanabe, M. Shin, K. Imai, M. Isobe, and Yamashita. O. The core and complementary sequence responsible for biological activity of the diapause hormone of the silkworm, *Bombyx mori*. *Peptides (Tarrytown)*, 15:1173–1178, 1994.
- [1300] F. B. Salisbury. Photoperiodism. *Hort. Rev.*, 4:66–105, 1982.
- [1301] F. B. Salisbury, L. Gillespie, and P. Rorabaugh. Gravitropism in higher plant shoots. V. Changing sensitivity to auxin. *Plant Physiol.*, 88:1189–1194, 1988.
- [1302] F. B. Salisbury and C. W. Ross. *Plant Physiology*. Wadsworth Publ. Co. Belmont, California, 4 edition, 1991.
- [1303] G. Samuelsson, B. M. Sweeney, H. A. Matlick, and B. B. Prezelin. Changes in photosystem II account for the circadian rhythm in photosynthesis in *Gonyaulax polyedra*. *Pl. Physiol.*, 73:329–331, 1983.
- [1304] A. M. Sangoram, L. Saez, M. P. Antoch, N. Gekakis, D. Staknis, A. Whiteley, E. M. Fruechte, M. H. Vitaterna, K. Shimomura, D. P. King, M. W. Young, C. J. Wetz, and J. S. Takahashi. Mammalian circadian autoregulatory loop: A timeless ortholog and mPer1 interact and negatively regulate clock-

- small-induced transcription. *Neuron*, 21:1101–1113, 1998.
- [1305] N. Sankrithi and A. Eskin. Effects of cyclin, dependent kinase inhibitors on transcription and ocular circadian rhythm of *Aplysia*. *J. Neurochem.*, 72:605–613, 1999.
- [1306] F. Santschi. Observations et remarques critiques sur le mécanisme de l'orientation chez le fourmis. *Rev. Suisse Zool.*, 19:301–339, 1911.
- [1307] M. L. Sargent and W. R. Briggs. The effects of light on a circadian rhythm of conidiation in *Neurospora*. *Pl. Physiol.*, 41:1504–1510, 1967.
- [1308] M. L. Sargent, W. R. Briggs, and D. O. Woodward. Circadian nature of a rhythm expressed by an invertaseless strain of *Neurospora crassa*. *Pl. Physiol.*, 41:1343–1349, 1966.
- [1309] M. L. Sargent and S. H. Kaltenborn. Effects of a medium composition and carbon dioxide on circadian conidiation in *Neurospora*. *Plant Physiol.*, 50:171–175, 1972.
- [1310] P. Sassone-Corsi. Molecular clocks in development. *Nature*, 392:872, 1998.
- [1311] Y. Sato, M. Ikeda, and O. Yamashita. Neurosecretory cells expressing the gene for common precursor for diapause hormone and pheromone biosynthesis-activating neuropeptide in the suboesophageal ganglion of the silkworm *Bombyx mori*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 96:27–36, 1994.
- [1312] D. Saunders. Thermoperiodic control of diapause, internal coincidence. *Science*, 181:358–360, 1973.
- [1313] D. S. Saunders. Larval diapause of maternal origin II. The effect of photoperiod and temperature on *Nasonia vitripennis*. *J. Insect Physiol.*, 12:569–581, 1966.
- [1314] D. S. Saunders. The temperature compensated pp clock 'programming' development and pupal diapause in the flesh-fly, *Sarcophaga argyrostoma*. *J. Insect Physiol.*, 17:801–812, 1971.
- [1315] D. S. Saunders. The photoperiodic clock in the flesh-fly, *Sarcophaga argyrostoma*. *J. Insect Physiol.*, 19:1941–1954, 1973.
- [1316] D. S. Saunders. *Insect clocks*. Pergamon Press New York, 2 edition, 1982.
- [1317] D. S. Saunders. The photoperiodic clock and 'counter' in *Sarcophaga argyrostoma*: Experimental evidence consistent with 'external coincidence' in insect photoperiodism. *J. Comp. Physiol.*, A170:121–127, 1992.
- [1318] D. S. Saunders. *Insect clocks*. Elsevier, Amsterdam, Boston, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 3 edition, 2002.
- [1319] D. S. Saunders, S. W. Gillanders, and R. D. Lewis. Light-pulse phase response curves for the locomotor activity rhythm in period mutants of *Drosophila melanogaster*. *J. Insect Physiol.*, 40:957–968, 1994.

- [1320] D. S. Saunders and S. A. L. Hayward. Geographical and diapause-related cold tolerance in the blow fly, *Calliphora vicina*. *J. Insect Physiol.*, 44:541–551, 1998.
- [1321] D. S. Saunders, V. C. Henrich, and L. I. Gilbert. Induction of diapause in *Drosophila melanogaster*: Photoperiodic regulation and the impact of arrhythmic clock mutations on time measurement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:3748–3752, 1989.
- [1322] D. S. Saunders and R. D. Lewis. A damped circadian oscillator model of an insect photoperiodic clock II. Simulations of the shapes of the photoperiodic response curves. *J. Theor. Biol.*, 128:61–71, 1987.
- [1323] D. S. Saunders and R. D. Lewis. A damped circadian oscillator model of an insect photoperiodic clock III. Circadian and 'hourglass' responses. *J. Theor. Biol.*, 128:73–85, 1987.
- [1324] K. E. Schaefer, C. M. Kerr, D. Buss, and E. Haus. Effect of 18-h watch schedules on circadian cycles of physiological functions during submarine patrols. *Undersea Biomed. Res., Submarine Supplement*, pages S81–S90, 1979.
- [1325] E. A. Schäfer. On the incidence of daylight as a determining factor in bird-migration. *Nature*, 77:159–163, 1907.
- [1326] B. Schaffelke and K. Luening. A circannual rhythm controls seasonal growth in the kelps *Laminaria hyperborea* and *L. digitata* from Helgoland (North Sea). *Eur. J. Phycol.*, 29:49–56, 1994.
- [1327] T. O. Scheper, D. Klinkenberg, J. V. Pelt, and C. Pennartz. A model of molecular circadian clocks: Multiple mechanisms for phase shifting and a requirement for strong non-linear interactions. *J. Biol. Rhythms*, 14:213–220, 1999.
- [1328] J. Schlehe. *Das Blut der fremden Frauen: Menstruation in der anderen und in der eigenen Kultur*. Campus Verlag Frankfurt, New York, 1978.
- [1329] R. Schmid and H.U. Koop. Properties of the chloroplast movement during the circadian chloroplast migration in *Acetabularia mediterranea*. *Z. Pflanzenphysiol*, 112:351–357, 1983.
- [1330] K. Schmidt-Koenig. *Migration and homing in animals*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1975.
- [1331] M. A. Schneegurt, D. M. Sherman, S. Nayar, and L. A. Sherman. Oscillating behavior of carbohydrate granule formation and dinitrogen fixation in the cyanobacterium *Cynotheca* sp. strain ATCC 51142. *J. Bacteriol.*, 176:1585–1597, 1994.
- [1332] M. A. Schneegurt, D. M. Sherman, and L. A. Sherman. Growth, physiology, and ultrastructure of a diazotrophic cyanobacterium, *Cynotheca* sp. strain ATCC 51142, in mixotrophic and chemoheterotrophic cultures. *J. Phycol.*, 33:632–642, 1997.
- [1333] H. G. Scholübbbers, W. Taylor, and L. Rensing. Are membrane properties essential for the circadian rhythm of *Gonyaulax*? *Am. J. Physiol.*, 247:R250–256, 1984.

- [1334] M. Schrempf. *Eigenschaften und Lokalisation des Photorezeptors für phasenverschiebendes Störlicht bei der Blütenblattbewegung von Kalanchoe blossfeldiana (v. Poelln.)*. Phd thesis, University of Tübingen, 1975.
- [1335] M. Schrempf. Studies on the circadian rhythm of petal movement in *Kalanchoe blossfeldiana*. *J. Interdisc. cycle Res.*, 8:396–400, 1977.
- [1336] M. Schrempf. The action of abscisic acid on the circadian petal movement of *Kalanchoe blossfeldiana*. *Z. Pflanzenphysiol.*, 100:397–407, 1980.
- [1337] A. Schröder-Lorenz and L. Rensing. Circadian changes in protein-synthesis rate and protein phosphorylation in cell-free extracts of *Gonyaulax polyedra*. *Planta*, 170:7–13, 1987.
- [1338] R. Schulz, U. Pilatus, and L. Rensing. On the role of energy metabolism in *Neurospora* circadian clock function. *Chron. Int.*, 2:223–233, 1985.
- [1339] B. Schussnig. *Grundriss der Proto-phytologie*. VEB Gustav Fischer, Jena, 1954.
- [1340] J. Schuster. *Untersuchungen zur Circumnutation des Hypokotyls von Arabidopsis thaliana und Helianthus annuus*. PhD thesis, Universität Tübingen, 1996.
- [1341] J. Schuster and W. Engelmann. Circumnutations of *Arabidopsis thaliana* seedlings. *Biol. Rhythm Res.*, 28:422–440, 1997.
- [1342] P. J. Schwartz, C. Brown, T. A. Wehr, and N. E. Rosenthal. Winter seasonal affective disorder: A follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. *Am. J. Psych.*, 153:1028–1036, 1996.
- [1343] P. J. Schwartz, N. E. Rosenthal, and T. A. Wehr. Serotonin 1A receptors, melatonin, and the proportional control thermostat in patients with winter depression. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 55:897–903, 1998.
- [1344] W. J. Schwartz, H. O. de la Iglesia, P. Zlomanczuk, and H. Illnerova. Encoding le quattro stagioni within the mammalian brain: Photoperiodic orchestration through the suprachiasmatic nucleus. *J. Biol. Rhythms*, 16:302–311, 2001.
- [1345] W. J. Schwartz and H. Gainer. Suprachiasmatic nucleus: use of ¹⁴C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, 197:1089–1091, 1977.
- [1346] W. J. Schwartz, R. V. Peters, N. Aronin, and M. R. Bennett. Unexpected c-fos gene expression in the suprachiasmatic nucleus of mice entrained to a skeleton photoperiod. *J. Biol. Rhythms*, 11:35–44, 1996.
- [1347] W. J. Schwartz, C. B. Smith, and L. C. Davidsen. In vivo glucose utilization of the suprachiasmatic nucleus. In M. Suda, O. Hayaishi, and H. Nakagawa, editors, *Biological Rhythms and their central mechanism*, pages 355–367. Elsevier North-Holland New York, 1979.

- [1348] W. J. Schwartz and P. Zimmerman. Circadian timekeeping in BALB/c and C57BL/6 inbred mouse strains. *J. Neurosci.*, 10:3685–3694, 1990.
- [1349] W. J. Schwartz and P. Zimmerman. Lesions of the suprachiasmatic nucleus disrupt circadian locomotor rhythms in the mouse. *Physiol. Behav.*, 49:1283–1288, 1991.
- [1350] E. Schweiger, H. G. Wallraff, and H. G. Schweiger. Endogenous circadian rhythm in cytoplasm of *Acetabularia*: Influence of the nucleus. *Science*, 146:658–659, 1964.
- [1351] H. G. Schweiger. Circadian rhythms in unicellular organisms: An endeavor to explain the molecular mechanism. *Int. Rev. Cytol.*, 51:315–342, 1977.
- [1352] H. G. Schweiger. Auf der Suche nach dem molekularen Mechanismus der circadianen Uhr. *Mannheimer Forum, Boehringer, Mannheim*, 84/85:115–172, 1984.
- [1353] H. G. Schweiger, H. Broda, D. Wolff, and G. Schweiger. A method for the simultaneous long-term recording of oxygen evolution and chloroplast migration in an individual cell of *Acetabularia*. In Gnaiger and Forstner, editors, *Polarographic oxygen sensors*, chapter II.7, pages 190–194. Springer Berlin, Heidelberg, 1983.
- [1354] H. G. Schweiger, R. Hartwig, and M. Schweiger. Cellular aspects of circadian rhythms. *J. Cell Sci. Suppl.*, 4:181–200, 1986.
- [1355] K. Schweizer. Synchronisation der Menstruation. *Leibniz Kolleg, Trimester-Arbeit*, 1994.
- [1356] J. Sedbrook, K. Boonsirichai, R. Chen, P. Hilson, R. Pearlman, E. Rosen, R. Rutherford, A. Batiza, K. Carroll, T. Schulz, and P. H. Masson. Molecular genetics of root gravitropism and waving in *Arabidopsis thaliana*. *Gravit. Space Biol. Bull.*, 11:71–78, 1998.
- [1357] E. Segal. Discussion to the paper of Marshall, A. J. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biology*, pages 504–505, 1960.
- [1358] A. Sehgal. Genetic dissection of the circadian clock: A timeless story. *Semin. Neurosci.*, 7:27–35, 1995.
- [1359] A. Sehgal, J. Price, and M. W. Young. Ontogeny of a biological clock in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:1423–1427, 1992.
- [1360] G. Seidman and W. B. Riggan. Stomatal movements: A yearly rhythm. *Nature*, 217:684–685, 1968.
- [1361] T. Sekijima, J. Kondo, T. Ohtsu, and N. Kondo. Endogenous changes in hibernation-specific protein in chipmunk cerebrospinal fluid. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 369–376. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [1362] C. P. Selby and A. Sancar. A third member of the photolyase/blue-light photoreceptor family in *Drosophila*: A putative circadian pho-

- toreceptor. *Photochem. Photobiol.*, 69:105–107, 1999.
- [1363] G. Senn. *Die Gestalts- und Lageveränderung der Pflanzen-Chromatophoren*. Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1908.
- [1364] G. Senn. Weitere Untersuchungen über Gestalts- und Lageveränderung der Chromatophoren. *Z. Bot.*, 11:81–141, 1919.
- [1365] K. S. Seo and L. Fritz. Cell ultrastructural changes correlate with circadian rhythms in *Pyrocystis lunula* (Pyrrophyta). *J. Phycol.*, 36:351–358, 2000.
- [1366] T. L. Shanahan, J. M. Zeitzer, and C. A. Czeisler. Resetting the melatonin rhythm with light in humans. *J. Biol. Rhythms*, 12:556–567, 1997.
- [1367] V. K. Sharma. Light-induced phase response curves of the circadian activity rhythm in individual field mice, *Mus booduga*. *Chron. Int.*, 13:401–409, 1996.
- [1368] V. K. Sharma and M. K. Chandrashekar. Precision of a mammalian circadian clock. *Naturwiss.*, 86:333–335, 1999.
- [1369] V. K. Sharma, M.K. Chandrashekar, and P. Nongkynrih. Daylight and Artificial light phase response curves for the circadian rhythm in locomotor activity of the field mouse *Mus booduga*. *Biol. Rhythm Res.*, 28:39–49, 1997.
- [1370] V. K. Sharma, R. Chidambaram, T. J. Singh, K. Lingakumar, R. Subbaraj, and M. K. Chandrashekar. Irradiance-dependency of UV-A induced phase shifts in the locomotor activity rhythm of the field mouse *Mus booduga*. *Chron. Int.*, 17:777–782, 2000.
- [1371] V. K. Sharma, M. Singaravel, R. Subbaraj, and M.K. Chandrashekar. In the field mouse *Mus booduga* melatonin phase response curves (PRCs) have different time course and wave form relative to the light PRC. *J. Pineal Res.*, 26:153–157, 1999.
- [1372] G. W. G. Sharp. Reversal of diurnal rhythms of water and electrolyte excretion in man. *J. Endocrinol.*, 21:219–223, 1960.
- [1373] H. M. Shen, M. Watanabe, H. Tomasiwicz, U. Rutishauer, Z. Magnusen, and J. D. Glaes. In another mutant mouse, which lacks a neuronal adhesion molecule with polysialic acid, the circadian rhythm is changed. *J. Neurosci.*, 17:5121–5129, 1997.
- [1374] Y. Shigeyoshi, K. Taguchi, S. Yamamoto, S. Takekida, L. Yan, H. Tei, T. Moriya, S. Shibata, J. J. Loros, J. C. Dunlap, and H. Okamura. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*, 91:1043–1053, 1997.
- [1375] J. M. Siegel, D. J. McGinty, and S. M. Breedlove. Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. *Exp. Neurol.*, 56:553–73, 1977.
- [1376] H. W. Siegelman, B. C. Turner, and S. B. Hendricks. The chromophore

- re of phytochrome. *Plant Physiol.*, 41:1289–, 1966.
- [1377] A. Sievers, B. Buchen, and D. Hodick. Gravity sensing in tip-growing cells. *Trends Plant Sci.*, 1:273–279, 1996.
- [1378] A. Sievers and W. Hensel. Gravity perception in plants. *Fundamentals of space biology*, pages 43–55, 1990.
- [1379] R. Silver, M. N. Lehman, M. Gibson, W. R. Gladstone, and E. L. Bittman. Dispersed cell suspensions of fetal SCN restore circadian rhythmicity in SCN-lesioned adult hamsters. *Brain Res.*, 525:45–58, 1990.
- [1380] R. Silver, J. LeSauter, P. A. Tresco, and M. N. Lehman. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controls circadian locomotor rhythms. *Nature*, 382:810–813, 1996.
- [1381] H. Silyn-Roberts and W. Engelmann. *Thalassomyxa australis*: A model organism for the evolution of circadian rhythms? *Endocyt. C.Res.*, 3:239–242, 1986.
- [1382] H. Silyn-Roberts, W. Engelmann, and K. Grell. *Thalassomyxa australis* rhythmicity I. Temperature dependence. *J. Interdisc. Cycle Res.*, 17:181–187, 1986.
- [1383] C. Simmons, D. Soll, and F. Migliaccio. Circumnutation and gravitropism cause root waving in *Arabidopsis thaliana*. *J. Exp. Bot.*, 46:143–150, 1995.
- [1384] R. Simon, M. I. Igeno, and G. Coupland. Activation of floral meristem identity genes in *Arabidopsis*. *Nature*, 384:59–62, 1996.
- [1385] G. G. Simpson, A. R. Gendall, and C. Dean. When to switch to flowering. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 99:519–550, 1999.
- [1386] S. Simpson and J. J. Galbraith. Observations on the normal temperature of the monkey and its diurnal variation, and of the effect of changes in the daily routine on this variation. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, 45:65–106, 1906.
- [1387] S. M. Simpson, H. F. Urbanski, and J. E. Robinson. The pineal gland and the photoperiodic control of luteinizing hormone secretion in intact and castrated Japanese quail. *J. Endocrinol.*, 99:281–287, 1983.
- [1388] W. Simpson, N. Bellamy, J. Bohlen, and F. Halberg. Double blind trial of a possible chronobiotic (Quia-don)R. *Int. J. Chronobiol.*, 1:287–311, 1973.
- [1389] H. C. Sing, F. W. Hegge, and D. P. Redmond. Chronobiology 1982–1983. In E. Haus and H. F. Kabat, editors, *Trend and rhythm analysis of time-series data using complex demodulation - Technique and application*. National Academy Press, 1982.
- [1390] L. O. M. Siqueira and I. F. M. Valio. Propagation and flowering in *Desmodium barbatum*. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*, 27:631–631, 1992.
- [1391] D. J. Skene, S. W. Lockley, and K. et al. Thapan. Effects of light on

- human circadian rhythms. *Reprod. Nutr. Dev.*, 39:295–304, 1999.
- [1392] A. Smietanko, L. Stader, C. Förster, and W. Engelmann. *Thalassomyxa australis* rhythmicity II. No entrainment by light-dark-cycles and temperature cycles? *J. Interdisc. Cycle Res.*, 19:275–288, 1988.
- [1393] J. A. C. Smith and U. Lüttge. Day-night changes in leaf water relations associated with the rhythm of crassulacean acid metabolism in *Kalanchoe daigremontiana*. *Planta*, 163:272–282, 1985.
- [1394] P. G. Sokolove and W. N. Bushnell. The chi square periodogram: Its utility for analysis of circadian rhythms. *J. Theor. Biol.*, 72:131–160, 1978.
- [1395] C.R. Soldatos, F.A. Allaert, T. Ohta, and D.G. Dikeos. How do individuals sleep around the world? results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Medicine*, 6:5–13, 2005.
- [1396] P. J. Sollars, D. P. Kimble, and G. E. Pickard. Restoration of circadian behavior by anterior hypothalamic heterografts. *J. Neurosci.*, 15:2109–2122, 1995.
- [1397] G. N. Somero. Temperature and proteins: Little things mean a lot. *News Physiol. Sci.*, 11:72–77, 1996.
- [1398] D. E. Somers, P. F. Devlin, and S. A. Kay. Phytochromes and cryptochromes in the entrainment of the *Arabidopsis* circadian clock. *Science*, 282:1488–1490, 1998.
- [1399] K. Sommer. *Der Mensch*. Volk und Wissen Berlin, 1990.
- [1400] P.S. Song, E.B. Walker, R.D. Vierstra, and K.L. Poff. Roseoflavin as a blue light receptor analog: Spectroscopic characterization. *Photochem. Photobiol.*, 32:393–398, 1980.
- [1401] B. G. Soni, A. Philp, B. Knox, and R. G. Foster. Novel retinal photoreceptors. *Nature*, 394:27–28, 1998.
- [1402] S. E. Southmaid, J. Cairns, and M. M. David. Sleep disturbance in depression reconsidered. *Can. J. Psychol.*, 36:366–373, 1991.
- [1403] M. L. Springer. Genetic control of fungul differentiation: The three sporulation pathways of *Neurospora crassa*. *BioEssays*, 15:365–374, 1993.
- [1404] E. Spruyt and J. A. De Greef. Endogenous rhythmicity in water uptake by seeds. *Ann. Bot.*, 60:171–176, 1987.
- [1405] E. Spruyt, J. P. Verbelen, and J. A. DeGreef. Diurnal rhythms and circannual changes in enzyme activity in *Phaseolus*. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 91:B39–40, 1983.
- [1406] K. Staesche. Die jahresperiodische Entwicklung des Wurzel- und Sprosssystems von *Symphytum officinale* L. und ihre Beziehung zu Speicherung und Verbrauch der Kohlenhydrate. *Planta*, 71:268–282, 1966.
- [1407] L. J. Stal and M. Krumbein. Nitrogenase activity in the non-heterocystous cyanobacterium *Oscillatoria* sp. grown under alterna-

- ting light-dark cycles. *Arch. Microbiol.*, 143:67–71, 1985.
- [1408] M. G. Stalfelt. Diurnal dark reactions in the stomatal movements. *Physiol. Plant.*, 16:756–766, 1963.
- [1409] R. Stanewsky. Clock mechanisms in *Drosophila*. *Cell Tiss. Res.*, 309:11–26, 2002.
- [1410] R. Stanewsky, B. Frisch, C. Brandes, M. J. Hamblen-Coyle, M. Rosbash, and J. C. Hall. Temporal and spatial expression patterns of transgenes containing increasing amounts of the *Drosophila* clock gene period and a lacZ reporter: Mapping elements of the PER protein involved in circadian cycling. *J. Neurosci.*, 17:676–696, 1997.
- [1411] R. Stanewsky, M. Kaneko, P. Emery, B. Beretta, K. Wager-Smith, S. A. Kay, M. Rosbash, and J. C. Hall. The cryb mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell*, 95:681–692, 1998.
- [1412] W. Steinheil. *Versuche zur Abhängigkeit der circadianen Rhythmik von der Atmungskettenenergie bei Kalanchoe blossfeldiana*. PhD thesis, University of Tübingen, Germany, 1969.
- [1413] R. Steinlechner and G. Heldmaier. Photoperiodic and thermal regulation in vertebrate body temperature rhythms and thermogenetic acclimation. *J. Biol. Rhythms*, 4:251–265, 1989.
- [1414] S. Steinlechner. Melatonin: an endocrine signal for the night length. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.*, 85:217–229, 1992.
- [1415] S. Steinlechner and P. Niklowitz. Impact of photoperiod and melatonin on reproduction in small mammals. *Animal Reprod. Sci.*, 30:1–28, 1992.
- [1416] F. K. Stephan and A. A. Nunez. Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behav. Biol.*, 20:1–16, 1977.
- [1417] F. K. Stephan and I. Zucker. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69:1583–1586, 1972.
- [1418] W. P. Stephen and C. E. Osgood. Influence of tunnel size and nesting medium on sex ratios in a leafcutter bee, *Megachile rotundata*. *J. Econ. Entomol.*, 58:965–968, 1965.
- [1419] M. Steriade, R. Curró Dossi, and A. Nuñez. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in the sleep delta waves: Cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J. Neurosci.*, 11:3200–3217, 1991.
- [1420] M. Steriade, D. A. McCormick, and T. J. Sejnowski. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262:679–685, 1993.
- [1421] M. H. Stetson. Neuroendocrine control of photoperiodically induced fat deposition in white-

- crowned sparrow. *J. Exp. Zool.*, 176:409–413, 1971.
- [1422] M. H. Stetson and M. Watson-Whitmyre. Nucleus suprachiasmaticus: The biological clock in the hamster? *Science*, 191:197–199, 1976.
- [1423] E. Steudle, J. A. C. Smith, and U. Lüttge. Water-relation parameters of individual mesophyll cells of the crassulacean acid metabolism plant *Kalanchoe daigremontiana*. *Plant Physiol.*, 66:1155–1163, 1980.
- [1424] J. A. Stirling, Y. N. Mohammad, and A. S. I Loudon. A mutation of the circadian timing system (*tau* gene) in the seasonal ly breeding Syrian hamster alters the reproductive response to photoperiod change. *Proc. R. Soc. London, B* 263:345–350, 1996.
- [1425] K. B. Storey and J. M. Storey. Gene expression and protein adaptations in mammalian hibernation. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 303–313. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [1426] S. Strack and J. W. Jacklet. Antiserum to an eye-specific protein identifies photoreceptor and circadian pacemaker neuron projections in *Aplysia* protein could be involved in the maintenance or regulation of the retinal afferent pathways, including the pacemaker neuron axons. *J. Neurobiol.*, 24:552–570, 1993.
- [1427] R. Strauss and M. Heisenberg. A higher control center of locomotor behavior in the *Drosophila* brain. *J. Neurosci.*, 13:1852–1861, 1993.
- [1428] S. H. Strogatz. *The mathematical structure of the human sleep-wake-cycle*. Springer, 1986.
- [1429] S. H. Strogatz, R. E. Kronauer, and C. A. Czeisler. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Am. J. Physiol.*, 253:R172–R178, 1987.
- [1430] F. Strumwasser. The cellular basis of behavior in *Aplysia*. *J. Psychiatr. Res.*, 8:237–57, 1971.
- [1431] Z. H. Su, M. Ikeda, Y. Sato, H. Saito, K. Imai, M. Isobe, and O. Yamashita. Molecular characterization of ovary trehalase of the silkworm, *Bombyx mori* and its transcriptional activation by diapause hormone. *Biochim. Biophys. Acta*, 1218:366–374, 1994.
- [1432] F. M. Sulzman, D. v. Gooch, K. Homma, and J. W. Hastings. Cellular autonomy of the *Gonyaulax* circadian clock. *Cell Biophys.*, 4:97–103, 1982.
- [1433] V. Suri, Z. Qian, J. C. Hall, and M. Rosbash. Evidence that the TIM light response is relevant to light-induced phase shifts in *Drosophila melanogaster*. *Neuron*, 21:225–234, 1998.
- [1434] B. G. Sutton. *Regulation of carbohydrate metabolism in succulent plants*. PhD thesis, Australian National University, Canberra, 1974.
- [1435] B. Sweeney and A. Borgese. A circadian rhythm in cell division in

- a prokaryote, the cyanobacterium *Synechococcus* WH7803. *J. Physiol.*, 25:183–186, 1989.
- [1436] B. M. Sweeney. The photosynthetic rhythm in single cells of *Gonyaulax polyedra*. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biology*, 25:140–148, 1960.
- [1437] B. M. Sweeney. Resetting the biological clock in *Gonyaulax* with ultraviolet light. *Plant Physiol.*, 38:704–708, 1963.
- [1438] B. M. Sweeney. A physiological model for circadian rhythms derived from the *Acetabularia* paradox. *Int. J. Chronobiol.*, 2:25–33, 1974.
- [1439] B. M. Sweeney. The potassium content of *Gonyaulax polyedra* and phase changes in the circadian rhythm of stimulated bioluminescence by short exposures to ethanol and valinomycin. *Plant Physiol.*, 53:337–342, 1974.
- [1440] B. M. Sweeney. Circadian timing in the unicellular autotrophic dinoflagellate, *Gonyaulax polyedra*. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.*, 94:335–345, 1981.
- [1441] B. M. Sweeney. Circadian rhythmicity in dinoflagellates. In Spector, editor, *Dinoflagellates*, pages 343–364. Ac. Press NY, 1984.
- [1442] B. M. Sweeney and J. W. Hastings. Rhythmic cell division in populations of *Gonyaulax polyedra*. *J. Protozool.*, 5:217–224, 1958.
- [1443] B. M. Sweeney and J. W. Hastings. Effects of temperature upon diurnal rhythms. *Cold Spring Harbor Symp.*, 25:87–104, 1960.
- [1444] B. M. Sweeney and F. T. Haxo. Persistence of a photosynthetic rhythm in enucleated *Acetabularia*. *Science*, 134:1361–1363, 1961.
- [1445] B. M. Sweeney and J. M. Herz. Evidence that membranes play an important role in circadian rhythms. *Proc. XII Int. Conf. Int. Soc. Chronobiol.*, pages 751–761, 1977.
- [1446] B. M. Sweeney, B. B. Prezelin, D. Wong, and Govindjee. In vivo chlorophyll a fluorescence transient and the circadian rhythm of photosynthesis in *Gonyaulax polyedra*. *Photochem. Photobiol.*, 30:309–311, 1979.
- [1447] B. M. Sweeney, C. F. Tuffli, and R. H. Rubin. The circadian rhythm in photosynthesis in *Acetabularia* in the presence of actinomycin D, Puromycin, and chloramphenicol. *J. Gen. Physiol.*, 50:647–659, 1967.
- [1448] B. M. Sweeney. The circadian rhythms in bioluminescence, photosynthesis and organellar movements in the large dinoflagellate, *Pyrocystis fusiformis*. In H. G. Schweiger, editor, *International Cell Biology 1980-1981*, pages 807–814. Springer, Berlin, Heidelberg, 1981.
- [1449] E. Swift and W. R. Taylor. Bioluminescence and chloroplast movement in the dinoflagellate *Pyrocystis lunula*. *J. Phycol.*, 3:77–81, 1967.
- [1450] L. Taiz and E. Zeiger. *Plant Physiology*. Sinauer Assoc. Inc., 2 edition, 1998.
- [1451] K. Takahashi, K. Fujino, Y. Kikuta, and Y. Koda. Expansion of potato

- cells in response to jasmonic acid. *Plant Sci.*, 100:3–8, 1994.
- [1452] A. Takimoto and K. C. Hamner. Effect of temperature and preconditioning on photoperiodic response of *Pharbitis nil*. *Plant Physiol.*, 39:1024–1030, 1964.
- [1453] N. Tani, G. Kamada, K. Ochiai, M. Isobe, S. Suwan, and H. Kai. Carbohydrate moiety of time interval measuring enzyme regulates time measurement through its interaction with time-holding peptide PIN. *J. Biochem.*, 129:221–227, 2001.
- [1454] E. Tauber and B. P. Kyriacou. Insect photoperiodism and circadian clocks: Models and mechanisms. *J. Biol. Rhythms*, 16:381–390, 2001.
- [1455] W. Taylor and J. W. Hastings. Aldehydes phase shift the *Gonyaulax polyedra* clock. *J. Comp. Physiol.*, 130:359–362, 1979.
- [1456] W. Taylor, R. Krasnow, J. C. Dunlap, H. Broda, and J. W. Hastings. Critical pulses of anisomycin drive the circadian oscillator in *Gonyaulax* towards its singularity. *J. Biol. Rhythms*, 148:11–25, 1982.
- [1457] W. R. Taylor, V. Gooch, and J. W. Hastings. Period shortening and phase shifting effects of ethanol in the *Gonyaulax* glow rhythm. *J. Comp. Physiol.*, 130:355–358, 1979.
- [1458] R. B. Taylorson and S. B. Hendricks. Dormancy in seeds. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 28:331–154, 1977.
- [1459] D. Techel, G. Gebauer, W. Kohler, T. Braumann, B. Jastorff, and L. Rensing. On the role of Ca²⁺-calmodulin-dependent and cAMP-dependent protein phosphorylation in the circadian rhythm of *Neurospora crassa*. *J. Comp. Physiol. B*, 159:695–706, 1990.
- [1460] M. H. Teicher, C. A. Glod, D. A. Oren, P. J. Schwartz, C. Luetke, C. Brown, and N. E. Rosenthal. The phototherapy light visor: More to it than meets the eye. *Am. J. Psych.*, 152:1197–1202, 1995.
- [1461] C. T. Teng, D. Akerman, T. A. Cordas, S. Kasper, and A. H. G. Vieira. Seasonal affective disorder in a tropical country: A case report. *Psych. Res.*, 56:11–15, 1995.
- [1462] J. J. Terborgh and G. C. McLeod. The photosynthetic rhythm of *Ace-tabularia crenulata*. I. Continuous measurements of oxygen exchange in alternating light-dark regimes and in constant light of different intensities. *Biol. Bull.*, 133:659–669, 1967.
- [1463] J. S. Terman and M. Terman. Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biol. Psych.*, 46:1642–1648, 1999.
- [1464] M. Terman, L. Amira, J. S. Terman, and D. C. Ross. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am. J. Psych.*, 153:1423–1429, 1996.
- [1465] M. Terman, J. S. Terman, and D. C. Ross. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression.

- sion. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 55:875–882, 1998.
- [1466] M. J. Terry. Phytochrome chromophore-deficient mutants. *Plant, Cell Environ.*, 20:740–745, 1997.
- [1467] B.-E. Thalen, B. F. Kjellman, L. Mor-krid, R. Wibom, and L. Wetterberg. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psych. Scand.*, 91:352–360, 1995.
- [1468] B. Thomas. Photoperiodism: an overview. In P. J. Lumsden and A. J. Millar, editors, *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental plant biology, pages 151–165. Bios Scientific, Oxford, 1998.
- [1469] B. Thomas and D. Vince-Prue. *Photoperiodism in plants*. Academic Press, San Diego, 1997.
- [1470] C. Thompson, P. A. Childs, N. J. Martin, I. Rodin, and P. J. Smythe. Effects of morning phototherapy on circadian markers in seasonal affective disorder. *Brit. J. Psych.*, 170:431–435, 1997.
- [1471] M. V. Thompson and N. M. Holbrook. Root-gel interactions and the root waving behavior of *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 135:1822–1837, 2004.
- [1472] L.-H. Thorell, B. Kjellman, M. Arned, K. Lindwall-Sundel, J. Walinder, and L. Wetterberg. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 14 (Suppl.2):S7–S11, 1999.
- [1473] I. Thorey, I. Rode, G. Harnau, and R. Hardeland. Conditionality of phase resetting by inhibitors of 80S translation in *Gonyaulax polyedra*. *J. Biol. Rhythms*, 157B:85–89, 1987.
- [1474] C. J. Thwaites. Photoperiodic control of breeding activity in the ‘Southdown’ ewe with particular reference to the effects of an equatorial light regime. *J. agr. Sci.*, 65:57–64, 1965.
- [1475] I. P. Ting. Crassulacean acid metabolism. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 36:595–622, 1985.
- [1476] I. P. Ting and M. Gibbs. *Crassulacean acid metabolism*. Waverly Press, Baltimore, am. soc. pl. physiol. rockville, md edition, 1982.
- [1477] R. Tizio. Action et role probable de certaines gibberellines (A1, A3, A4, A5, A9, et A13) sur la croissance des stolones et la tuberalization de la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.). *Potato Res.*, 14:193–204, 1971.
- [1478] E. M. Tobin and D. M. Kehoe. Phytochrome regulated gene expression. *Semin. Cell Biol.*, 5:335–46, 1994.
- [1479] M. J. Toda. A preliminary note on winter Drosophilid flies in southern Japan, with special reference to reproductive conditions. *Low Temp. Science*, B37:39–45, 1979.
- [1480] K. Tomioka and F. Tomioka. Development of circadian sleep-wakefulness rhythmicity of three infants. *J. Interdisc. Cycle Res*, 22:71–80, 1991.

- [1481] Y. Touitou. *Biological clocks: Mechanisms and applications*. Proceedings of the International Congress on Chronobiology Paris 7 - 11 September 1997. Elsevier Amsterdam, 1998.
- [1482] J. Tournois. Anomalies florales du houblon japonais et du chanvre déterminée par des semis hâtif. *C. R. Acad. Sci.*, 153:1017–1020, 1911.
- [1483] J. Tournois. Influence de la lumière sur la floraison du houblon japonais et du chanvre. *C. R. Acad. Sci.*, 155:297–300, 1912.
- [1484] L. Trachsel, D. M. Edgar, and H. C. Heller. Are ground squirrels sleep deprived during hibernation? *Am. J. Physiol.*, 260:R1123–1129, 1991.
- [1485] P. Trayhurn, J. H. Beattie, and D. V. Rayner. Leptin - signals and secretions from white adipose tissue. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 459–469. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [1486] W. R. Trevathan, M. H. Burleson, and W. L. Gregory. No evidence for menstrual synchrony in lesbian couples. *Psychoneuroendocrinol.*, 18:171–177, 1993.
- [1487] G. Trolldenier. Bewegung der Spaltöffnungen. *Publ. Wiss. Film, Göttingen*, AII:467–474, 1967.
- [1488] J. W. Truman. The eclosion hormone system of insects. *Progr. Brain Res.*, 92:361–74, 1992.
- [1489] N. F. Tsinoremas, M. Ishiura, T. Kondo, C. R. Andersson, K. Tanaka, H. Takahashi, C. H. Johnson, and S. S. Golden. A sigma factor that modifies the circadian expression of a subset of genes in cyanobacteria. *EMBO J.*, 15:2488–2495, 1996.
- [1490] J. H. Tumlinson, W. J. Lewis, and L. E. M. Vet. How parasitic wasps find their hosts. *Sci. Am.*, 268:46–xx, 1993.
- [1491] F. W. Turek. Circadian principles and design of rotating shift work schedules. *Am. J. Physiol.*, 251:636–638, 1986.
- [1492] D. G. Tweedy and W. P. Stephen. Light-refractive emergence rhythm in the leaf-cutter bee, *Megachile rotundata* (F.) (Hymenoptera, Apoidea). *Experientia*, 26:377–379, 1971.
- [1493] J. W. Twente and J. Twente. Autonomic regulation of hibernation by *Citellus* and *Eptesicus*. In L. Wang and J. W. Hudson, editors, *Strategies in the cold: Natural torpor and thermogenesis*, pages 327–373. Academic Press, New York, 1978.
- [1494] J. J. Tyson. Size control of cell division. *J. Theor. Biol.*, 126:381–391, 1987.
- [1495] T. Ulrych and T. Bishop. Maximum entropy spectral analysis and autoregressive decomposition. *Rev. Geophys. Space Phys.*, 13:183–200, 1975.
- [1496] H. Underwood and K. Edmonds. The circadian system of thermoregulation in Japanese quail II Mul-

- tioscillator control. *J. Biol. Rhythms*, 10:234–247, 1995.
- [1497] X. Vafopoulou and C. G. H. Steel. Induction of rhythmicity in prothoracicotropic hormone and ecdysteroids in *Rhodnius prolixus*: roles of photic and neuroendocrine Zeitgebers. *J. Insect Physiol.*, 47:935–941, 2001.
- [1498] O. van Reeth, E. Olivares, Y. Zhang, P. C. Zee, E. Mocaer, R. DeFrance, and F. W. Turek. Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and syrian hamsters. *Brain Res*, 762:185–194, 1997.
- [1499] B. Van Swinderen and J. C. Hall. Analysis of conditioned courtship in dusky-Andante rhythm mutants of *Drosophila*. *Learn. Mem.*, 2:49–61, 1995.
- [1500] T. Vanden Driessche. Circadian rhythms in *Acetabularia*: Photosynthetic capacity and chloroplast shape. *Exp. Cell Res.*, 42:18–30, 1966.
- [1501] T. Vanden Driessche. The nuclear control of the chloroplasts' circadian rhythms. *Sci. Progr., Oxford*, 55:293–303, 1967.
- [1502] T. Vanden Driessche. Inability of rifampicin to inhibit circadian rhythmicity in *Acetabularia* in spite of RNA synthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 224:631–634, 1970.
- [1503] T. Vanden Driessche and S. Bonotto. The circadian rhythm in RNA synthesis in *Acetabularia mediterranea*. *Biochim. Biophys. Acta*, 179:58–66, 1969.
- [1504] T. Vanden Driessche, E. Dujardin, A. Magnusson, and C. Sironval. *Acetabularia mediterranea*: Circadian rhythms of photosynthesis and associated changes in molecular structure of the thylakoid membranes. *Int. J. Chronobiol.*, 4:111–124, 1976.
- [1505] V. Vanhatalo, K. Leinonen, H. Rita, and M. Nygren. Effect of prechilling on the dormancy of *Betula pendula* seeds. *Can. J. Forest Res.*, 26:1203–1208, 1996.
- [1506] M. Vaz Nunes. A double circadian oscillator model for quantitative photoperiodic time measurement in insect and mites. *J. Theor. Biol.*, 194:299–311, 1998.
- [1507] M. Vaz Nunez, Lewis. R. D., and D. S. Saunders. A coupled oscillator feedbacksystem, as a model for the photoperiodic clock in insects and mites. I. The basic control system as a model for circadian rhythms. *J. Theor. Biol.*, 152:287–298, 1991.
- [1508] A. Veerman. Diapause. In W. Helle and M. W. Sabelis, editors, *Spider mites. Their biology, natural enemies and control*, volume 1A, pages 279–316. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1985.
- [1509] B. S. Vergara. *The Flowering Response of the Rice Plant to Photoperiod*. International Rice Research Institute, 1986.
- [1510] M. G. Vicker, J. Becker, G. Gebauer, W. Schill, and L. Rensing. Circadian rhythms of cell cycle processes in the marine dinoflagellate

- Gonyaulax polyedra*. *Chron. Int.*, 5:5–17, 1988.
- [1511] R. D. Vierstra. Illuminating phytochrome functions. *Plant Physiol.*, 103:679–684, 1993.
- [1512] R. D. Vierstra and P. H. Quail. Photochemistry of 124 kilodalton *Avena* phytochrome in vitro. *Plant Physiol.*, 72:264–267, 1983.
- [1513] B. Vigh, I. Vigh-Teichman, P. Rohlich, and B. Aros. Immunoreactive opsin in the pineal organ of reptiles and birds. *Z. mikroskop. Anat. Forsch.*, 96:113–119, 1982.
- [1514] D. Vince-Prue. *Photoperiodism in plants*. Mc Graw-Hill Book company, London., 1975.
- [1515] H. J. Virgin. Light-induced unfolding of the grass leaf. *Physiol. Plant.*, 15:380–389, 1962.
- [1516] M. H. Vitaterna, D. P. King, A. M. Chang, J. M. Kornhauser, P. L. Lowrey, J. D. McDonald, W. F. Dove, L. H. Pinto, F. W. Turek, and J. S. Takahashi. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science*, 264:719–725, 1994.
- [1517] B. Vivien-Roels and P. Pévet. Melatonin: Presence and formation in invertebrates. *Experientia*, 49:642–647, 1986.
- [1518] T. C. Vogelmann. Plant tissue optics. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 44:231–251, 1993.
- [1519] J. W. von Goethe. *Dichtung und Wahrheit*, volume 9-16 of *Bibliothek Deutscher Klassiker, Nationale Forschungs- und Gedenkstätten*. Aufbau Verlag Berlin, Weimar, 1968. Seite 241.
- [1520] M. Wada, R. Takimoto, and H. Tsuyoshi. Annual changes in levels of plasma LH and size of cloacal protrusion in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) housed in outdoor cages under natural conditions. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 85:415–423, 1992.
- [1521] Y. Wada, T. Okano, and Y. Fukuda. Phototransduction molecules in the pigeon deep brain photoreceptors in cerebrospinal fluid contacting neurons in pigeon lateral septum. *J. Comp. Neurol.*, 428:138–144, 2000.
- [1522] B. Waddel, R.D. Lewis, and W. Engelmann. Localization of the circadian pacemakers of *Hemideina thoracica* (Orthoptera; Stenopelmatidae). *J. Biol. Rhythms*, 5:131–139, 1990.
- [1523] P. O. Wainright, G. Hinkle, M. L. Sogin, and S. K. Stickel. Monophyletic origins of the metazoa: an evolutionary link with fungi. *Science*, 260:340–342, 1993.
- [1524] B. W. Walker. *Periodicity of spawning by the grunion, *Leuresthes tenuis*, an atherine fish*. PhD thesis, PhD thesis University of California, Los Angeles, 1949.
- [1525] G. E. Walsberg. Thermal effects of seasonal coat change in three subarctic mammals. *J. Thermal Biol.*, 16:291–296, 1991.
- [1526] H. Wang and J. F. Morris. Presence of neuronal nitric oxide synthase in

- the suprachiasmatic nuclei of mouse and rat. *Neurosci.*, 74:1059–1068, 1996.
- [1527] L. C. H. Wang and J. E. Hudson. *Strategies in cold: Natural torpidity and thermogenesis*. Academic Press, New York, 1978.
- [1528] R. D. Warmbrodt, W. J. van der Woude, and W. O. Smith. Localization of phytochrome in *Secale cereale* L. by immunogold electron microscopy. *Bot. Gazette*, 150:219–229, 1989.
- [1529] E. C. Wassink and J. A. Stolwijk. Effect of photoperiod on vegetative development and tuber formation in two potato varieties. *Meded. Landb. Hoogesch. Wageningen*, 53:99–112, 1953.
- [1530] N. L. Wayne, T. Nick, and G. D. Block. Effects of temperature on reproductive neuroendocrine function in *Aplysia californica*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 102:351–359, 1996.
- [1531] D. R. Weaver. Reproductive safety of melatonin: A "wonder drug" to wonder about. *J. Biol. Rhythms*, 12:707–708, 1997.
- [1532] D. R. Weaver. The suprachiasmatic nucleus: A 25-year retrospective. *J. Biol. Rhythms*, 13:100–112, 1998.
- [1533] A. A. R. Webb. Stomatal rhythms. In *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental plant biology, pages 69–79. Bios Scientific, Oxford, 1998.
- [1534] W. B. Webb and M. G. Dube. Temporal characteristics of sleep. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 449–469. Plenum Press, New York, London, 1981.
- [1535] J. Wedekind and K. Wöhrmann. *Populationsbiologie; Mikro-Computer im Unterricht. Eine Modell-orientierte Einführung*. Eugen Ulmer, Stuttgart., 1983. ISBN 3-8001-8640-3.
- [1536] R. Wehner. Der Himmelskompass der Wüstennameisen. *Spektrum der Wissenschaft*, 2:56–67, 1998.
- [1537] T. A. Wehr. Melatonin and seasonal rhythms. *J. Biol. Rhythms*, 12:518–527, 1997.
- [1538] T. A. Wehr. Photoperiodism in humans and other primates: Evidence and implication. *J. Biol. Rhythms*, 16:348–364, 2001.
- [1539] T. A. Wehr, W. C. Duncan, L. Sher, D. Aeschbach, P. E. Schwartz, E. H. Turner, T. T. Postolache, and N. E. Rosenthal. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch. Gen. Psychiat.*, 58:1108–1114, 2001.
- [1540] T. A. Wehr and F. K. Goodwin. *Circadian rhythms in psychiatry*. Boxwood Press, Pacific Grove, California, 1983.
- [1541] T. A. Wehr, D. E. Moul, H. A. Giesen, J. A. Seidel, C. Barker, and C. Bender. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am. J. Physiol.*, 265:R846–R857, 1993.
- [1542] T. A. Wehr and N. E. Rosenthal. Seasonality and affective illness. *Am. J. Psych.*, 146:829–839, 1989.

- [1543] T. A. Wehr, R. Skwerer, F. M. Jacobsen, D. A. Sack, and N. E. Rosenthal. Eye- versus skin-phototherapy of seasonal affective disorder. *Am. J. Psych.*, 144:753–757, 1987.
- [1544] D. Weinert and T. Weiss. A nonlinear interrelationship between period length and the amount of activity: Age-dependent changes. *Biol. Rhythm Res.*, 28:105–120, 1997.
- [1545] A. Weller and L. Weller. Menstrual synchrony in female couples. *Psychoneuroendocrinol.*, 17:171–177, 1992.
- [1546] A. Weller and L. Weller. Menstrual synchrony between mothers and daughters and between roommates. *Physiol. Behav.*, 53:943–949, 1993.
- [1547] J. L. Weller, J. B. Reid, S. A. Taylor, and I. C. Murfet. The genetic control of flowering in pea. *Trends Plant. Sci.*, 2:412–418, 1997.
- [1548] J. W. Wells. Coral growth and geochronometry. *Nature*, 197:948–950, 1963.
- [1549] D. K. Welsh, D. E. Logothetis, M. Meister, and S. M. Reppert. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14:697–706, 1995.
- [1550] D. K. Welsh and M. C. Moore-Ede. Lithium lengthens circadian period in a diurnal primate, *Saimiri sciureus*. *Biol. Psychol.*, 28:117–126, 1990.
- [1551] F. F. Went. On growth accelerating substances in the coleoptile of *Avena sativa*. *Proc. Kon. nederl. Akad. Wet.*, 20:10–19, 1926.
- [1552] F. W. Went. Wuchsstoff und Wachstum. *Rec. Trav. Bot. Neerl.*, 25:1–116, 1928.
- [1553] F. W. Went. The periodic aspect of photoperiodism and thermoperiodicity. In R. B. Withrow, editor, *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*, pages 551–564. American Ass. Adv. Science Washington D.C., 1959.
- [1554] R. Wever. Ein mathematisches Modell für biologische Schwingungen. *Z. Tierpsychol.*, 21:359–372, 1964.
- [1555] R. A. Wever. *The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation*. Springer New York, Heidelberg, Berlin, 1979.
- [1556] D. A. Wheeler, M. J. Hamblen-Coyle, M. S. Dushay, and J. C. Hall. Behavior in light-dark cycles of *Drosophila* mutants that are arrhythmic, blind or both. *J. Biol. Rhythms*, 8:67–94, 1993.
- [1557] R.P. Whitfield. Notice of a remarkable specimen of the west india coral madrepora palmata. *Bull. Am. Museum. Natural History*, 10:463–464, 1898.
- [1558] D. Whitmore and G. D. Block. Cellular aspects of molluskan biochronometry. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 7:781–789, 1996.
- [1559] G. Wiedenmann. *Eigenschaften von zwei Tagesrhythmen bei Schaben der*

- Arten *Leucophaea maderae* (Fabricius) und *Blaberus fuscus* (Burmeister). PhD thesis, University of Tübingen (Germany), 1978.
- [1560] M. B. Wilkins. An endogenous rhythm in the rate of carbon dioxide output of *Bryophyllum*. II. The effects of light and darkness on the phase and period of the rhythm. *J. Exp. Bot.*, 11:269–288, 1960.
- [1561] M. B. Wilkins. An endogenous rhythm in the rate of carbon dioxide output of *Bryophyllum* III. The effects of temperature on phase and period of the rhythm. *Proc. R. Soc. London*, 156:220–241, 1962.
- [1562] M. B. Wilkins. Circadian rhythms in plants. *The Physiology of Plant Growth and Development* (MB Wilkins, ed.), pages 641–61, 1969.
- [1563] M. B. Wilkins. An endogenous circadian rhythm in the rate of carbon dioxide output of *Bryophyllum* (VI.). *J. Exp. Bot.*, 24:488–496, 1973.
- [1564] M. B. Wilkins. Circadian rhythms: Their origin and control. *New Phytol.*, 121:347–375, 1992.
- [1565] C. M. Williams. Physiology of insect diapause. IV. The brain and prothoracic glands as an endocrine system in the *Cecropia* silkworm. *Biol. Bull.*, 103:120–138, 1952.
- [1566] C. M. Williams and P. L. Adkisson. Physiology of insect diapause. XIV. An endocrine mechanism for the photoperiodic control of pupal diapause in the oak silkworm, *Antheraea pernyi*. *Biol. Bull.*, 127:511–525, 1964.
- [1567] H. C. Wilson. A critical review of menstrual synchrony research. *Psychoneuroendocrinol.*, 17:585–591, 1992.
- [1568] A. T. Winfree. Integrated view of resetting a circadian clock. *J. Theor. Biol.*, 28:327–374, 1970.
- [1569] A. T. Winfree. Slow dark-adaptation in *Drosophila*'s circadian clock. *J. Biol. Rhythms*, 77:418–434, 1972.
- [1570] A. T. Winfree. The morning glory's strange behavior. *Horticulture*, 54:42–51, 1976.
- [1571] A. T. Winfree. *The geometry of biological timing*. Springer New York, Heidelberg, Berlin, 1980.
- [1572] A. T. Winfree. Impact of a circadian clock on the timing of human sleep. *Am. J. Physiol.*, 245:R497–504, 1983.
- [1573] A. T. Winfree. *The timing of biological clocks*. Scientific American Books, Inc., New York, 1987.
- [1574] A. T. Winfree. *Biologische Uhren: Zeitstrukturen des Lebendigen*. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, 1988.
- [1575] C. M. Winget, L. Hughes, and J. Ladou. Physiological effects of rotational work shifting: A review. *J. Occup. Med.*, 20:204–210, 1978.
- [1576] K. Winter and J. A. C. Smith. *Crassulacean Acid Metabolism. Biochemistry, ecophysiology and evolution*, volume 114 of *Ecological studies*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1996.

- [1577] A. Wirz-Justice and P. Graw. Lichttherapie. In W. Gaebel and F. Müller-Spahn, editors, *Diagnostik und Therapie Psychischer Störungen*, chapter C, 1.3.6.14. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 1999.
- [1578] A. Wirz-Justice, P. Graw, K. Krauchi, A. Sarrafzadeh, J. English, J. Arendt, and L. Sand. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J. Affective Disorders*, 37:109–120, 1996.
- [1579] F. Wollnik. Die innere Uhr der Säugtiere. *BIUZ*, 25:37–43, 1995.
- [1580] F. Wollnik and F. Turek. SCN lesions abolish ultradian and circadian components of activity rhythm in LEW/ztm rats. *Am. J. Physiol.*, 256:R1027–1039, 1989.
- [1581] D. O. Woodward and M. L. Sargent. Circadian rhythms in *Neurospora*. In A. Perez-Miravete, editor, *Behaviour of microorganisms*, pages 282–296. Plenum Press New York, 1973.
- [1582] J. C. Woolum. A re-examination of the role of the nucleus in generating the circadian rhythm in *Acetabularia*. *J. Biol. Rhythms*, 6:129–136, 1991.
- [1583] M. X. Wu and R. T. Wedding. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxylase from crassula by interconversion of oligomeric forms. *Arch. Biochem. Biophys.*, 240:655–62, 1985.
- [1584] S. W. Wurts and D. M. Edgar. Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmaticus. *J. Neurosci.*, 20:4300–4310, 2000.
- [1585] W. Xu, Y. Sato, and O. Yamashita. Cloning of the diapause hormone gene of the silkworm (*Bombyx mori*). *Acta Genetica Sinica*, 22:178–184, 1995.
- [1586] W. H. Xu, Y. Sato, M. Ikeda, and O. Yamashita. Molecular characterization of the gene encoding the precursor protein of diapause hormone and pheromone biosynthesis activating neuropeptide (DHPHAN) of the silkworm, *Bombyx mori* and its distribution in some insects. *Biochim. Biophys. Acta*, 1261:83–89, 1995.
- [1587] S. Yamaoka. Participation of limbic-hypothalamic structures in circadian rhythm of slow wave sleep and paradoxical sleep in the rat. *Brain Res.*, 151:255–268, 1978.
- [1588] O. Yamashita. Diapause hormone of the silkworm, *Bombyx mori*: Structure, gene expression and function. *J. Insect Physiol.*, 42:669–679, 1996.
- [1589] S. Yamashita and H. Tateda. Spectral sensitivities of the anterior median eyes of the orb web spiders, *Argiope bruennichii* and *A. amoena*. *J. Exp. Biol.*, 74:47–57, 1978.
- [1590] S. Yamashita and H. Tateda. Efferent neural control in the eyes of orb weaving spiders. *J. Comp. Physiol. A*, 143:477–483, 1981.
- [1591] Y. H. Yang, P. Cheng, G. Zhi, and Y. Liu. Identification of a calcium/calmodulin-dependent

- protein kinase that phosphorylates the *Neurospora* circadian clock protein FREQUENCY. *J. Biol. Chem.*, 276:41064–41072, 2001.
- [1592] Z. Yang, M. Emerson, H. S. Su, and A. Sehgal. Response of the timeless protein to light correlates with behavioral entrainment and suggests a nonvisual pathway for circadian photoreception. *Neuron*, 21:215–223, 1998.
- [1593] K. Yasuyama and I. A. Meinertzhagen. Extraretinal photoreceptors at the compound eye's posterior margin in *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Neurol.*, 412:193–202, 1999.
- [1594] S. J. Yeung and A. Eskin. Responses of the circadian system in the *Aplysia* eye to inhibitors of protein synthesis. *J. Biol. Rhythms*, 3:225–236, 1988.
- [1595] C.-M. Yin and G. M. Chippendale. Juvenile hormone regulation of the larval diapause of the southwestern corn borer, *Diatraea grandiosella*. *J. Insect Physiol.*, 19:2403–2420, 1973.
- [1596] K. Yokoyama, A. Oksche, T. R. Darden, and D. S. Farner. The sites of encephalic photoreception in the photoperiodic induction of growth of the testes in the white-crowned sparrows, *Zonotrichia leucophrys*. *Gen. Comp. Physiol.*, 30:528–533, 1978.
- [1597] M. W. Young. The molecular control of circadian behavioral rhythms and their entrainment in *Drosophila*. *Annu. Rev. Biochem.*, 67:135–152, 1998.
- [1598] M. W. Young and S. A. Kay. Time zones: A comparative genetics of circadian clocks. *Nature Rev. Genet.*, 2:702–715, 2001.
- [1599] G. J. Youthed and V. C. Moran. The lunar-day activity rhythm of myrmeleontid larvae. *J. Insect Physiol.*, 15:1259–1271, 1969.
- [1600] M. T. Zagotta, K. A. Kicks, C. I. Jacobs, J. C. Young, R. P. Hangarter, and D. R. Meeks-Wagner. The *Arabidopsis* ELF3 gene regulates vegetative morphogenesis and the photoperiodic induction of flowering. *Plant J.*, 10:691–701, 1996.
- [1601] C. Zancanaro, M. Malatesta, F. Merigo, D. Benati, S. Fakan, and G. Gazzanelli. Ultrastructure of organs and tissues of dormice during hibernation. In G. Heldmaier and M. Klingenspro, editors, *Life in the cold. Eleventh Int. Hibernation Symposium*, pages 269–276. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [1602] J. A. D. Zeevaart. Photoperiodic induction, the floral stimulus and flower-promoting substances. In *Light and the flowering process*, pages 137–142. Academic Press, Orlando, 1984.
- [1603] J. A. D. Zeevaart and K. Marushige. Biochemical approaches. In S. I. Imamura, editor, *Physiology of flowering in Pharbitis nil*, pages 121–138. Jap. Soc. Plant Physiol. Tokyo, 1967.
- [1604] E. Zeiger, G. O. Farquhar, and I. R. Cowan. *Stomatal function*. Stanford

- University Press, Stanford, California, 1987.
- [1605] D. M. Zerr, J. C. Hall, M. Rosbash, and K. K. Siwicki. Circadian fluctuations of period protein immunoreactivity in the CNS and the visual system of *Drosophila*. *J. Neurosci.*, 10:2749–62, 1990.
- [1606] A. M. Zhabotinsky. Spontaneously oscillating concentrations. *Dokl. Akad.Nauk SSSR*, 157:392–395, 1964.
- [1607] X. Zhang, G. P. McNeil, M. J. Hilderbrand-Chae, T. M. Franklin, A. J. Schroeder, and F. R. Jackson. Circadian regulation of the Lark RNA-binding protein within identifiable neurosecretory cells. *J. Neurobiol.*, 45:14–29, 2000.
- [1608] I. V. Zhdanova and R. J. Wurtman. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J. Biol. Rhythms*, 12:644, 1997.
- [1609] H. H. Zhong and C. R. McClung. The circadian clock gates expression of two *Arabidopsis* catalase genes to distinct and opposite circadian phases. *Mol. Gen. Genet.*, 251:196–203, 1996.
- [1610] W. F. Zimmerman and T. H. Goldsmith. Photosensitivity of the circadian rhythm and of visual receptors in carotenoid-depleted *Drosophila*. *Science*, 171:1167–1169, 1971.
- [1611] W. F. Zimmerman, C. S. Pittendrigh, and T. Pavlidis. Temperature compensation of the circadian oscillation in *Drosophila pseudoobscura* and its entrainment by temperature cycles. *J. Insect Physiol.*, 14:669–684, 1968.
- [1612] U. Zimmermann. Physics of turgor- and osmoregulation. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 29:121–148, 1978.
- [1613] D. Zitnan, F. Sehnal, and P. J. Bryant. Neurons producing specific neuropeptides in the central nervous system of normal and pupariation-delayed *Drosophila*. *Dev. Biol.*, 156:117–135, 1993.
- [1614] B. D. Zivkovic, H. Underwood, and T. Siopes. Circadian ovulatory rhythms in Japanese quail: Role of ocular and extraocular pacemakers. *J. Biol. Rhythms*, 15:172–183, 2000.
- [1615] P. Zlomanczuk and W. J. Schwartz. Cellular and molecular mechanisms of circadian rhythms in mammals. *Regul. Sleep Circadian Rhythms*, pages 309–342, 1999.
- [1616] I. Zucker and P. Licht. Circannual and seasonal variations in plasma luteinizing hormone levels of ovariectomized ground squirrels (*Spermophilus lateralis*). *Biol. Reprod.*, 28:178–185, 1983.
- [1617] J. Zulley and B. Knab. *Unsere innere Uhr*. Herder Freiburg, Basel, Wien, 2000.
- [1618] J. Zulley and A. Wirz-Justice. *Lichttherapie*. Roderer Verlag, Regensburg, 3 edition, 1998.
- [1619] T. zur Lippe. Wasseraufnahme und Blütenbewegung an *Kalanchoe*-Infloreszenzen in verschiede-

Literaturverzeichnis

nen Licht-Dunkelwechseln. *Z. Bot.*,
45:43–55, 1957.

[1620] E. Zürcher, M.-G. Cantiani,
F. Sorbetti-Guerri, and D. Michel. Tree stem diameters fluctuate
with tide. *Nature*, 392:665–666,
1998.

[1621] R. E. Zwartjes and A. Eskin. Changes
in protein phosphorylation in
the eye of *Aplysia* associated with
circadian rhythm regulation by se-
rotonin. *J. Neurobiol.*, 21:376–384,
1990.