

Unsere inneren Uhren
Biologische Zeitmessung bei Menschen
und anderen Säugern

Wolfgang Engelmann
Institut für Botanik, Tübingen

Tübingen, Dezember 2003

Dieses Buch wurde mit LyX geschrieben. Es ist ein professionelles System, um mit einem Computer Dokumente zu erstellen. Es verwendet L^AT_EX, das am weitesten verbreitete und beste Textsatzsystem.

Die Vektorgrafik-Bilder wurden mit xfig unter Linux angefertigt. Für die Diagramme wurde Techplot von Dittrich, Braunschweig (<http://www.sftek.de>) und PSTricks verwendet.

Copyright 1998 by Wolfgang Engelmann.

Dank an Charlotte Helfrich-Förster, Lyx-Group, Linux-User-Group Tübingen.

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren	3
1.1 Schlafen und Wachsein	4
1.1.1 Physiologie des Schlafes	6
1.1.2 Ein Modell des Schlaf-Wach-Zyklus	8
1.2 Rhythmische Änderungen der Körpertemperatur	9
1.2.1 Kontrolle der Körpertemperatur bei Säugetieren	10
1.2.2 Physiologische Grundlagen der Temperaturregulation	10
1.2.3 Körpertemperatur und Schlaf-Wach-Rhythmus.	11
1.3 Hormonelle Rhythmen	14
1.4 Warum verlaufen diese Vorgänge rhythmisch?	14
2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?	17
2.1 Schrittmacherzellen im Suprachiasmatischen Kern	21
3 Wie funktionieren innere Uhren? Versuche mit Nagetieren	27
4 Wie werden Tagesrhythmen mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert?	29
4.1 Augen synchronisieren die Tagesuhr der Säuger	29
4.2 Weg des Lichtsignals von der Retina zur zentralen circadianen Uhr . .	31
4.3 Andere Zeitgeber zum Synchronisieren der Tagesuhr	31
5 Anpassung an die Jahreszeiten	35
5.1 Anpassungen des dschungarischen Hamsters an den Winter	35
5.2 Torpor und seine Physiologie	36
5.3 In der Natur gibt es immer auch Ausnahmen	37
5.4 Photoperiodische Zeitmessung, Modelle	37
5.5 Photoperiodische Zentren, Aufnahme und Weiterleitung des Signals .	38
5.6 Projektionen des photoperiodischen Zentrums	39
5.7 Jahresrhythmus des dsungarischen Hamsters	40
5.8 Jahresperiodische Anpassungen auch beim Menschen?	41
6 Monatsrhythmen auch beim Menschen?	43

Inhaltsverzeichnis

7 Schichtarbeit	45
7.1 Warum Schichtarbeit?	45
7.2 Arten der Schichtarbeit	45
7.3 Negative Auswirkungen der Schichtarbeit	47
7.4 Ungünstige Folgen der Schichtarbeit vermeiden oder abschwächen . .	48
8 Jetlag als Folge des Reisens über Zeitzonen hinweg	51
9 Bedeutung von Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen	57
9.1 Chronopharmakologie	57
9.2 Schlafstörungen und circadianer Rhythmus	59
9.3 Jahreszeitlich bedingte affektive Krankheiten und Lichttherapie	61
9.4 Endogene Depressionen und Lithium-Salze	63
9.5 Schizophrenie als Nocturnalismus	64
10 Vorschläge für Beobachtungen und Versuche	67
10.1 Tagesrhythmus eines Kleinkindes	67
10.2 Lerche oder Eule?	68
10.3 Unsere Kopfuhr	72
Literaturverzeichnis	75

Abbildungsverzeichnis

1.1	Verlauf der Körpertemperatur des Menschen	4
1.2	Circadianer Rythmus der Müdigkeit	6
1.3	Elektroencephalogramm-Muster des Menschen im Schlaf	7
1.4	Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation	8
1.5	Kerntemperatur- und Fußtemperatur-Rhythmen	9
1.6	Biphasischer Verlauf der Körpertemperatur des Menschen	10
1.7	Kontrollsystem der Körpertemperatur	12
1.8	Interne Desynchronisation beim Menschen	13
1.10	Zeitverlauf der Cortison-Konzentration	14
1.9	Steuerung der Cortison-Abgabe	15
2.1	Anatomie des Pinseläffchen-Gehirns	17
2.2	Isolation des SCN	18
2.3	Stoffwechsel im SCN	19
2.4	Feuern der SCN Neuronen	19
2.5	SCN-Implantation stellt circadianen Rhythmus wieder her	20
2.6	Feuerrate einzelner SCN Neuronen	22
2.7	SCN-Struktur und Funktion	23
2.8	Circadianer Körpertemperaturrhythmus nach SCN Zerstörung	25
2.9	Circadianer Rhythmus der lokomotorischen Aktivität nach SCN Zerstörung	25
2.10	Circadiane Kontrolle der Zielzellen durch SCN Uhren-Neuronen	26
3.1	Molekulares Modell der circadianen Uhr von Säugern	28
4.1	Säugerauge und Retina	30
4.2	Visuelle Wege von den Augen zum Gehirn beim Hamster	32
4.3	Signalkaskade zur Synchronisation von Hamstern durch Licht-Dunkel-Wechsel	33
5.1	Torpor beim Djungarischen Hamster	36
5.2	Photoperiodische Wege bei Säugern	39
5.3	<i>Phodopus</i> im Sommer- und Winterkleid	40
5.4	Jahresrhythmen beim dsungarischen Hamster	40
5.5	Schwankungen der Konzeption beim Menschen im Jahreslauf	42
6.1	Menstruationszyklus der Frau	44
7.1	Verlauf der Körpertemperatur während eines 1-1-1 Schichtplans	46

Abbildungsverzeichnis

7.2	Fehlerhäufigkeit bei Schichtarbeitern	48
7.3	Verträglichkeit von Schichtarbeit	49
7.4	Anker-Schlaf	49
8.1	Zeitzone-Einteilung der Erde	52
8.2	Verschiebung von Körperfunktionen nach Flügen	55
8.3	Anpassung von Körperfunktionen nach Flügen	56
9.1	Schmerzstillende Wirkung von Novalgin schwankt tagesperiodisch . .	58
9.2	Bimodaler Schlaf	60
10.1	Schlaf-Wach-Zeiten eines Kleinkindes	68
10.2	Trinkzeiten eines Kleinkindes	68
10.3	Tagesrhythmik und chronobiologischer Phasentyp	69
10.4	Weckeruhr für Kopfuhr-Versuch	73
10.5	Kopfuhr des Menschen	74

Tabellenverzeichnis

8.1	Zeitzone-Tabelle	53
9.1	Gehirn-Zustand bei Schizophrenen	65
10.1	Bewertung des chronobiologischen Phasentyps	71

Tabellenverzeichnis

Einführung

Die meisten Menschen können sich auch in einem für sie unbekanntem Gebiet sehr gut orientieren. Sie benutzen ihre Sinne, die besonders gut dafür eingerichtet sind, die Umwelt zu erkennen, zu speichern und diese innere Landkarte wieder abzurufen. All das ist uns so bekannt, daß wir uns wenig Gedanken darüber machen. Es funktioniert eben.

Wir besitzen aber auch ein sehr gutes Zeitgedächtnis. Es hilft uns, Zeitspannen zu erfassen, Zeitpunkte zu erinnern und die Zukunft zu planen. Diese Fähigkeiten zur zeitlichen Orientierung sind uns allerdings noch weniger bewußt als die des räumlichen Orientierungsvermögens, obwohl sie mindestens genauso faszinierend sind. Deshalb möchte ich in diesem Buch auf die inneren Uhren des Menschen und anderer Säugetiere zu sprechen kommen.

Zunächst werde ich in einer Übersicht einige Beispiele für die Leistungen unserer inneren Uhren und ihren Nutzen bringen. Da wären zunächst einmal die zahlreichen Vorgänge in unserem Körper, die einen Tagesrhythmus zeigen: Schlafen und Wachsein, Aktivität und Ruhe, Änderungen der Körpertemperatur, des Stoffwechsels und der Hormone. Warum verlaufen diese Vorgänge rhythmisch? Wozu dienen sie uns? Wie werden sie vom Körper hervorgebracht und wo sind die Zentren, die sie steuern? Wie werden diese Rhythmen mit dem 24 Stunden-Tag getaktet? Welche Bedeutung haben sie für den gesunden und kranken Menschen? Das sind Fragen, auf die in späteren Kapiteln eingegangen wird.

Wie Tagesrhythmen vom Organismus erzeugt werden, läßt sich weniger gut am Menschen untersuchen. Geeigneter sind Tiere, mit denen auch Versuche gemacht werden können. Besonders bewährt haben sich Nagetiere wie Ratten, Mäuse und Goldhamster. Sie lassen sich leicht halten, vermehren sich schnell und zahlreich und es gibt Mutationen, bei denen die Tagesrhythmen verändert sind. Durch sie lassen sich die Mechanismen aufklären, mit denen diese Uhren laufen.

An Tieren läßt sich auch untersuchen, wie sie sich an die Änderungen der Jahreszeiten anpassen. In den gemäßigten und höheren Breiten der Erde gibt es ja gewaltige Unterschiede der Umgebungstemperaturen, des Nahrungsangebots und der Tageslänge im Laufe eines Jahres. Das Verhalten der Tiere ändert sich dementsprechend. Die Fortpflanzung wird auf bestimmte Jahreszeiten beschränkt und verschiedene Strategien zum Überleben im Winter werden benutzt.

Zurück zum Menschen: Ob auch bei ihm jahresperiodische Anpassungen vorhanden sind, soll untersucht werden. Monatsrhythmen -bei Organismen in und an Meeren weit verbreitet- sind auch beim Menschen vorhanden. Die tagesperiodischen Rhythmen spielen jedoch eine sehr viel stärkere Rolle. Sie zeigen sich bei Schichtarbeit und Reisen über Zeitzonen hinweg in unangenehmer Weise. Was das für Konsequenzen haben kann und was man dagegen tun kann, soll besprochen werden. Auch medizinische Aspekte gehören hierher.

Tabellenverzeichnis

1 Die inneren Uhren des Menschen und anderer Säugetiere, ihre Leistungen und ihr Nutzen

Viele Vorgänge in der Natur verlaufen rhythmisch. Das tägliche Drehen der Erde um ihre Achse und der jährliche Umlauf um die Sonne führen zu Tag und Nacht, Sommer und Winter. Der Umlauf des Mondes um die Erde bewirkt die Gezeiten und das Wechselspiel mit der Sonne zu monatlichen Rhythmen. Diese physikalisch bedingten Rhythmen ändern die Lebensräume der Organismen stark, aber regelmäßig. Die Organismen haben sich darauf eingestellt und können mit inneren Uhren die äußeren Rhythmen nachahmen und sich dadurch auf sie einstellen.

Wie läßt sich feststellen, daß eine Uhr (oder mehrere) in einem Organismus läuft? Es genügt nicht, festzustellen, daß ein Vorgang (zum Beispiel Müdigkeit) jeden Tag etwa zur gleichen Stunde eintritt und dann eine gewisse Zeit anhält. Es könnte ja sein, daß die Umwelt selbst diese Vorgänge direkt steuert. So könnte zum Beispiel einige Stunden nach Beginn der Dunkelheit der Mensch müde werden. Aber da zeigen sich bereits Probleme: Nicht alle Menschen werden zur gleichen Zeit müde, und im Sommer mit seinen längeren Lichtzeiten würde der Schlaf erst später beginnen als im Winter mit kurzen Lichtzeiten.

Ein Experiment hilft uns hier weiter. Dazu gehen wir für einige Tage in einen Raum, der von äußeren zeitlichen Informationen frei ist (zum Beispiel eine Höhle oder ein gut gegen Schall isolierter Bunker). Wir nehmen keine Uhr mit, haben

weder Telefon noch Radio noch Fernseher. Licht brennt während der gesamten Zeit unseres Abtauchens in die Unterwelt. Wir haben also keine Zeit-Informationen über die Außenwelt. Ein Versuchsleiter hat aber die Möglichkeit, über elektrische Signale unser Verhalten und Zustände unseres Körpers zu messen (Herumlaufen, Schlafen, Körpertemperatur). Dann zeigt sich, daß wir weiterhin eine tagesrhythmische Aktivität haben, daß wir regelmäßig unsere sieben bis acht Stunden schlafen und daß unsere Körpertemperatur tagesperiodisch um etwa ein halbes Grad schwankt.

Wenn diese Daten nun grafisch dargestellt werden (Abbildung 1.1), machen wir zwei verblüffende Entdeckungen: Zum einen: Die Meßergebnisse schwanken weiterhin tagesperiodisch. Zum anderen: Die Schwankungen sind anders getaktet. Sie erfolgen nicht mehr im genauen 24-Stunden-Wechsel, sondern etwas langsamer. Zum Beispiel könnten sie bei einer bestimmten Person im 24.7 Stunden-Wechsel ablaufen. Jeden Tag würde also diese Person im unterirdischen Verließ 42 Minuten später seinen Schlaf beginnen und entsprechend später aufstehen. Auch der Rhythmus der Aktivität und der Körpertemperatur würde um 0.7 Stunden verlängert sein. Wäre der Rhythmus weiterhin im 24-Stunden-Takt, könnte man vermuten, daß vielleicht trotz des abgeschirmten Raumes noch irgendeine Information über die Zeit in der Außenwelt wahrgenommen worden wäre (wie auch

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

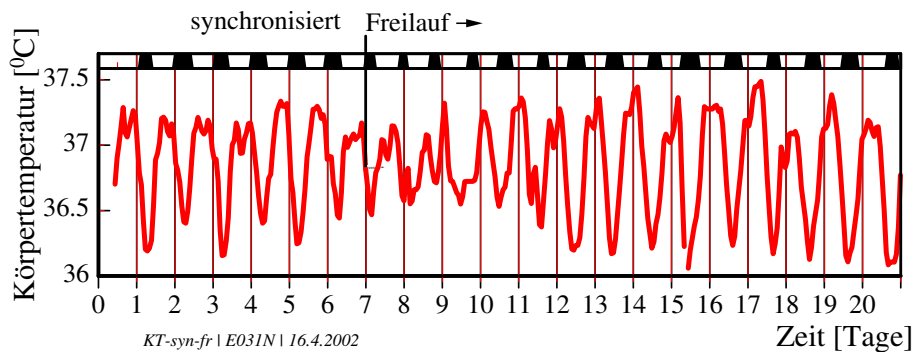


Abbildung 1.1: Verlauf der Körpertemperatur des Menschen bei Synchronisation mit dem 24-Stunden-Tag (erster Teil, 'synchronisiert') und im Freilauf (zweiter Teil, 'Freilauf'). Obere Leiste zeigt Wach- (hell) und Schlafzeiten (dunkel). Nach Aschoff (1981). d031n/ktr-mensch

immer). Da aber die Periodenlänge (die sich zum Beispiel durch die Zeit vom Einschlafen bis zum Einschlafen am nächsten Tag messen läßt) größer geworden ist (im fiktiven Fall um 0.7 Stunden), muß eine innere Uhr die Rhythmen des Körpers steuern.

Diese Uhr wird normalerweise von den Umweltbedingungen auf genau 24 Stunden getaktet (linker Teil der Abbildung 1.1). Erst in der abgeschirmten Unterwelt zeigt sie ihren wahren Charakter: Es ist eine eigenständige Uhr mit einer eigenen Periode, die zwar nahe bei 24 Stunden liegt (circa 24 Stunden), aber nicht genau einen Tag lang ist. Man spricht deshalb auch von einer circadianen Uhr (circa dies, etwa einen Tag).

Wir wollen nun sehen, was diese circadiane Uhr im Menschen rhythmisch steuert. Wir wählen dazu den Schlaf-Wach-Rhythmus, den Aktivitätsrhythmus (xx), die rhythmischen Schwankungen der Körpertemperatur, Rhythmen im Stoffwechsel (xx) und hormonelle Rhythmen aus.

1.1 Schlafen und Wachsein

Wenn wir 60 Jahre alt geworden sind, haben wir davon etwa 20 Jahre verschlafen. Denn etwa 8 Stunden des Tages schlafen wir. Schlafen ist also die 'häufigste Tätigkeit' des Menschen und essentiell. Schlafentzug über längere Zeit ist schädlich oder gar fatal (Everson et al. (1989)). Wie der Mensch verbringen auch die meisten Säuger einen grossen Teil ihres Lebens mit Schlafen (Campbell and Tobler (1984)). Trotzdem sind die physiologischen Grundlagen des Schlafes nur unzureichend bekannt, obwohl viel darüber geforscht wird (Nicolau et al. (2000)).

Warum schlafen wir? Das ist eine sehr komplexe Frage. Wahrscheinlich entstand der Schlaf bei Säugern und Vögeln im Zusammenhang mit der Evolution der Gehirne aus einem Vorderhirn zu einem mehrschichtigen Neocortex (Säuger) oder neostriaten Hirn (Vögel). Das Gehirn mußte mit zwei verschiedenen Arten des Wachzustandes klar kommen:

1. Die ältere war für die Aktivität während der Lichtperiode verantwortlich. Bei den Säugern wurde dieser

1.1 Schlafen und Wachsein

ursprünglichere Typ des Wachseins, der durch den Hirnstamm kontrolliert wurde, unterdrückt (und blieb als ein *nichtaktiver* Zustand im 'slow wave sleep' erhalten).

2. Ein neuer Typ des Wachseins wurde auf den Cortex des Gehirns übertragen, nachdem die Homeothermie erfunden war und sich bei den Säugern eine nächtliche Lebensweise durchsetzte. Die nächtliche Ruhe der wechselwarmen Tiere (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. Die Kontrolle des Wachzustandes durch den Cortex ist demnach die eigentliche Neuerung der Säuger.

Eine Reihe von Vorschlägen wurde gemacht, die erklären sollen, warum wir schlafen:

1. Schlaf tritt automatisch nach einer gewissen Zeit des Wachens ein. Wenn wir oder ein Tier eine gewisse Zeit des Tages aktiv waren, werden wir 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.
2. Im Schlaf wird weniger Energie gebraucht. Schlaf könnte also nach

dieser Vorstellung den Energieverbrauch drosseln und damit Erschöpfung vermeiden. Dagegen spricht aber das unter 1 gesagte.

3. Schlaf dient der Erholung. Während des Schlafes könnte das Zentralnervensystem gewartet und repariert werden.
4. Es wurde auch vorgeschlagen, dass wir schlafen, um gefährlichen Situationen während der Nacht zu entgehen, die durch Dunkelheit, Kälte und Feinde entstehen können.
5. 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.

Möglicherweise treffen mehrere dieser Punkte zu. Für uns ist der letzte Punkt (5) besonders interessant. Die Müdigkeit schwankt tagesperiodisch (Abbildung 1.2). Daß der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen und anderer Säuger von der circadianen Uhr kontrolliert wird, zeigt sich unter Bedingungen, in denen keine Zeitgeber wirken können (keine Licht-Dunkel-Änderungen, keine Temperaturschwankungen, keine Zeitinformatoren). Der Schlaf-Wach-Zyklus läuft dann trotzdem weiter. Allerdings beträgt die Periode dieses Rhythmus nicht mehr genau 24 Stunden. Bei den meisten Menschen ist sie länger als 24 Stunden und beträgt im Schnitt 25 Stunden (Bereich von 23 bis 28 Stunden).

Für Literatur zur circadianen Kontrolle des Schlafes und der zeitlichen Charakteristik siehe Webb and Dube (1981).

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

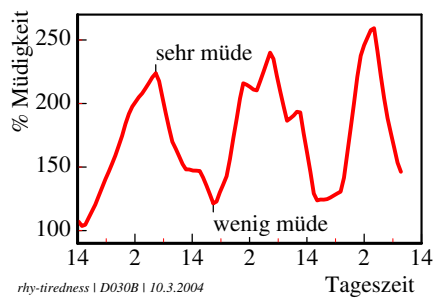


Abbildung 1.2: Circadianer Rythmus der Müdigkeit während eines Schlafentzuges. Fünfzehn Frauen wurden für 72 Stunden wach gehalten. Sie gaben alle drei Stunden an, wie müde sie sich fühlten (Durchschnittswerte mit 100% als normaler Müdigkeit). Nach Akerstedt and Fröberg (1977). d030B/ rhy-tiredness

1.1.1 Physiologie des Schlafes

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 Borbely (1982) ist aber diese circadiane Kontrolle der Ruhephase zu rigide. Deshalb wird von höheren Tieren ein spezieller Prozess verwendet, der Schlaf je nach den äußeren Bedingungen viel flexibler kontrolliert als der Ruhe-Aktivitäts-Zyklus (siehe Unterabschnitt 1.1.2).

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 mehr den Bedürf-

nissen des Körpers. Auf jeden Fall ist es empfehlenswert, ein bestimmtes Muster beizubehalten (Rothmann). Menschenaffen haben 5 bis 6 Ruhe- und Schlaf-Perioden pro Tag.

Pieron (1913) 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 Motorneuronen 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 (Kandel and Schwartz (1991) und Borbely et al. (1999)).

Im Schlaf ändert sich die Physiologie des Körpers beträchtlich. Eine sehr zuverlässige Methode, Schlaf festzustellen, ist das Ableiten elektrischer Potentiale vom Schädel (Elektroenzephalogramm EEG) oder von der Oberfläche des Cortex (ECoG). Die Signale werden aufgezeichnet und nach den verschiedenen Frequenz-Komponenten aufgeschlüsselt (Hoofdacker (1966)). Es wechseln verschiedene Phasen mit unterschiedlichen Komponenten miteinander ab. Sie gehören zu verschiedenen Schlafphasen, die aus langsam-welligen Stadien (Slow Wave Sleep oder SWS) und REM Schlaf (Rapid Eye Movement) bestehen und in der Abbildung 1.3 dargestellt sind. Etwa 30 bis 45 Minuten nach Ende des Wachseins beginnt das Stadium des SWS mit dem tiefsten Schlaf. Danach dauert

1.1 Schlafen und Wachsein

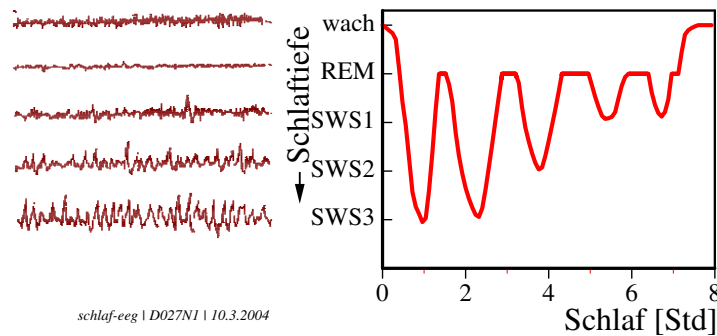


Abbildung 1.3: Elektroencephalogramm-Muster des Menschen in verschiedenen Schlafstadien (1-4, REM-Schlaf) und im Wachzustand (linker Teil der Abbildung). Rechter Teil der Abbildung zeigt die zeitliche Folge der SWS und REM Muster während des Schlafes. Nach Kelly (1991b). d027n1/schlaf-eeg

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 Lage des Schlafers 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 Schlafentiefe wird es immer schwieriger, den Schlafler aufzuwecken.

Unterschiede in der Schlaflänge werden durch die Intensität des Schlafes kompensiert (Tiefschlaf-Stadien 3 und 4 des SWS sind stärker betont. Man spricht auch von ‘Schlaf-

Homöostase’, weil durch diese Intensitäts-Komponente des Schlafes ausreichend Schlaf garantiert ist).

Die neurophysiologischen Grundlagen der EEG Signale sind eingehend untersucht worden (Steriade et al. (1993)). 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 (Aeschbach and Borbely (1992)).

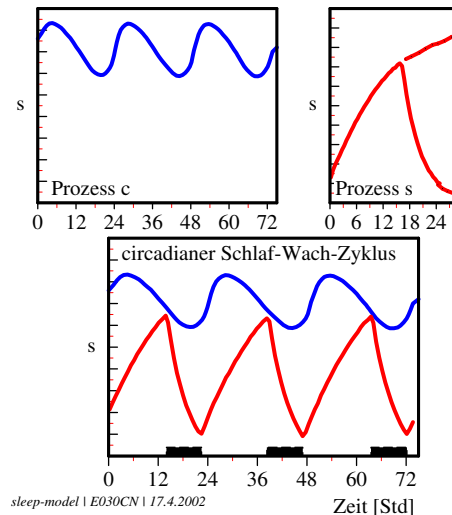
Neuere Untersuchungen zeigen (Gallopín et al. (2000)), daß eine bestimmte Gruppe von Zellen im ventrolateralen präoptischen Kern (VLPO) des präoptischen Gebiets eine schlaffördernde Funktion haben. Es ist eine homogene Gruppe von Zellen, die durch monoaminerge und cholinerge Neuronen des Wachsystems während der Wachphase gehemmt werden. Sie sind also im Wachzustand *inaktiv*. Zu Beginn des Schlafes beginnen diese Neuronen, ihre Feuer-Frequenz unter dem Einfluss circadianer Eingänge von der Retina und dem SCN und unter dem Einfluss homöo-

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

statischer Faktoren (Körpertemperatur) und Schlaf-fördernder Faktoren zu erhöhen (Edgar et al. (1993)). 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 (Gallopini et al. (2000)).

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 Schlafs der Säuger wird ebenfalls untersucht. Man sucht dabei nach 'Schlaf-Genen' (Kolker and Turek (1999)).



1.1.2 Ein Modell des Schlaf-Wach-Zyklus

Mit Modellen können komplizierte Systeme vereinfacht dargestellt werden. Ob sie etwas taugen, kann man testen, indem man mit ihrer Hilfe Voraussagen macht und diese dann durch Versuche testet. Wenn die vorausgesagten Ergebnisse nicht gefunden werden, muss das Modell geändert und erneut getestet werden.

Ein solches Modell für den Schlaf-Wach-Zyklus wurde von Daan et al. (1984) vorgeschlagen (siehe auch Daan and Beersma (1984)). Ein circadianer Rhythmus C (Schlaf-unabhängig) und ein homöostatischer Prozess S (Schlaf-abhängig) interagieren miteinander. Eine Schwelle H bestimmt, wann wir einschlafen, und eine Schwelle L, wann wir aufwachen (siehe Abbildung 1.4). Das Modell wurde an Ratten und Menschen erfolgreich getestet.

Abbildung 1.4: 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 Einschlafschwelle (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 Daan et al. (1984), siehe auch Daan and Beersma (1984). d030En/twoprocess-modell-sleep

1.2 Rhythmische Änderungen der Körpertemperatur

Wie die Körpertemperatur bei homöothermen Tieren geregelt wird, ist auf Seite 10 beschrieben. Der Temperaturverlauf ist nicht konstant, sondern schwankt tagesperiodisch um einen mittleren Wert. Dieser Rhythmus wird von einer inneren Uhr bestimmt, da er auch unter konstanten Bedingungen wie Dauerlicht und konstanter Umgebungs-Temperatur vorhanden ist und unabhängig von den Aktivitäten des Tieres abläuft (Abbildung 1.1).

Zwischen 1967 und 1990 sind etwa 2700 Publikationen über circadiane Rhythmen der Körpertemperatur erschienen, also über 100 pro Jahr. Ein Artikel von Refinetti and Menaker (1991) 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 1.5). Änderungen der Blutzirkulation zur und von der Haut der Extremitäten, Unterschiede in den zentralen Sollwerteneinstellungen und wie empfindlich oder wirksam thermoregulatorische Effektormechanismen sind, spielen dabei eine Rolle. Dazu kommen rückkoppelnde Wirkungen des Verhaltens.

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 Aktivitäts-

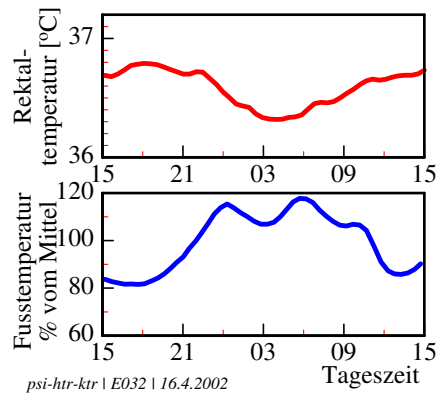


Abbildung 1.5: Die Kerntemperatur- und Fußtemperatur-Rhythmen haben eine gegensinnige Lage zueinander: Während die Kerntemperatur (rektal gemessen, in Grad Celsius) am Tage höher als in der Nacht ist, ist die Fußtemperatur in der Nacht höher als am Tage (Abweichungen vom Tagesmittel, in Prozent). Nach Hildebrandt et al. (1998). d032/psi-ktr-htr

rhythmus verfrüht¹.

Die Körpertemperatur verläuft oft biphasisch, also mit einer Absenkung um die Mittagszeit (Abbildung 1.6, Aschoff (1966)).

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 ??). Die Frage ist bisher nicht zu beantworten.

¹aber 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.

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

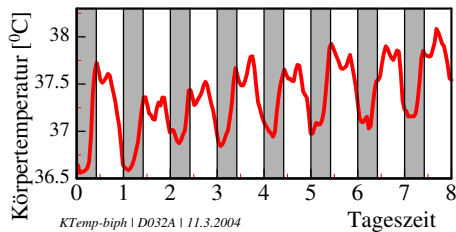


Abbildung 1.6: Biphasischer Verlauf der Körpertemperatur des Menschen, mit etwas geringerer Temperatur um die Mittagszeit. Zunehmendes Körpertemperaturmittel durch Östruszyklus bedingt. Nach Moore-Ede et al. (1982). d032A/ktr-biphasisch

1.2.1 Kontrolle der Körpertemperatur bei Säugetieren

Säugetiere 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 der Säugetiere die thermische Isolation². 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 Hirn-Temperatur. Die Körpertemperatur einer Antilope kann bis zu 44°C steigen, die Hirn-Temperatur übersteigt aber nicht 40.5°C. Dafür sorgt ein besonderer Wärmeaustausch-Mechanismus (Baker (1979)). 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

²Sie ist bei Huskies so gut, dass sie noch bei -30°C im Freien schlafen können, ohne den Stoffwechsel merklich zu erhöhen

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.

Warum haben Vögel und Säuger eine so hohe Körpertemperatur? 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. Vorteil der Homöothermie ist, dass die Tiere dadurch viel ausdauernder und auch zu kühlen Tages- oder Jahreszeiten sofort reaktionsfähig sind. Sie erkaufen sich allerdings diese Vorteile durch einen doppelt so hohen Energiebedarf.

1.2.2 Physiologische Grundlagen der Temperaturregulation

Die physiologischen Grundlagen der Temperaturregulation und der Homöostase werden im folgenden kurz vorgestellt (für Übersichten siehe Bligh (1973), Cabanac (1975), Cossins (1987), Hensel (1992)).

Temperaturkonstanz bedeutet, dass Wärmeproduktion und Wärmeverlust sich die Waage halten (Bligh (1973), Boulant (1981) und Textbücher über Physiologie wie zum Beispiel Kandel and Schwartz (1991)). 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. Wärmekonduktion

1.2 Rhythmische Änderungen der Körpertemperatur

2. Wärmeabstrahlung
3. Verdunstungskälte erzeugen.

Wärmeleitung und Wärmeabstrahlung ist nur bei kühlerer Umgebung möglich. Besonders wirksam ist die Konvektion, bei der die Strömung natürlich (durch Thermik) oder erzwungen (durch Wind) ist. Der 300 K warme Körper strahlt unabhängig von Haut- und Fellfarbe. Die Verdunstungswärme ist für die Kühlung des Körpers am wichtigsten. Sie wird durch Schwitzen und Hecheln ausgenutzt. 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 geschieht also hauptsächlich im Kern des Körpers und nicht in der Peripherie (Haut, Muskeln). Durch Muskelarbeit wird der Stoffwechsel und damit die Wärmeproduktion bis um das Zehnfache erhöht.

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 (Bligh (1973)). 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 1.7 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).

1.2.3 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 1.8). Daraus wurde gefolgert, daß mehrere Oszillatoren miteinander 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 schon vor dem Aufstehen erhöht.

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

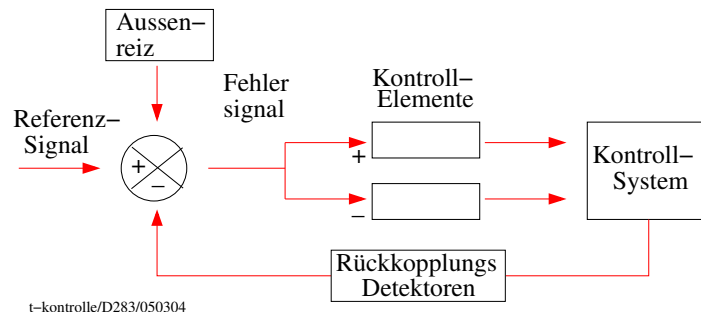


Abbildung 1.7: Kontrollsystem der Körpertemperatur (und vieler weiterer homöostatischer Prozesse). Ein Referenzwert-Signal (hier: mittlere Körpertemperatur) wird mit einem afferenten Signals des kontrollierten Systems (hier: Temperatur Rezeptoren der Haut, des Hypothalamus und anderer Teile des Körpers) verglichen. Bei Unterschieden wird ein Fehlersignal zu positiven (Wärmeproduktion) beziehungsweise negativen (Wärmeabgabe) Kontrollelementen gesendet, die das kontrollierte System beeinflussen. D283/t-kontrolle

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.

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 (Refinetti and Menaker (1991)). 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. Der Körper ist also 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 (Robinson and Fuller (1999)).

Offenbar werden also Körpertemperatur

1.2 Rhythmische Änderungen der Körpertemperatur

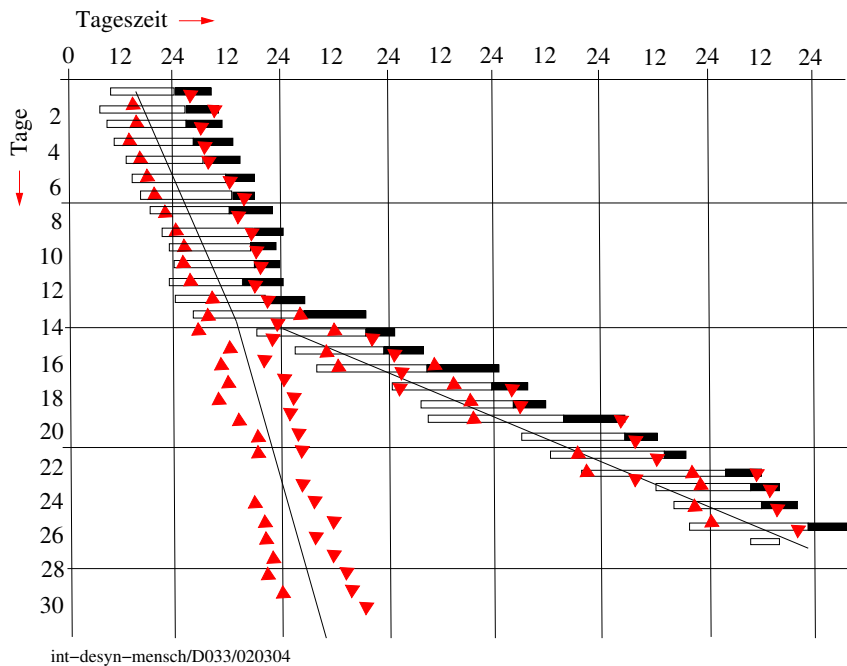


Abbildung 1.8: Interne Desynchronisation beim Menschen zwischen Körpertemperatur- und Schlaf-Wach-Rhythmus unter Zeitgeber-freien Bedingungen eines unterirdischen Wohnraumes: In den ersten vierzehn Tagen verlaufen die täglichen Maxima und Minima der Körpertemperatur parallel zum Schlaf-Wach-Zyklus. Die 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 Wever (1979). D033/int-desyn-mensch

1.3 Hormonelle Rhythmen

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 1.9 zeigt das Schema der tagessynchronen Kontrolle von Hormonen am Beispiel des Cortisons und konjugierter Corticosteroide. Cortison und konjugierte Corticosteroide sind die wichtigsten Corticosteroide der Säuger. Corticosteroide werden aus Cholesterol 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 1.10), 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 an blinden Menschen zeigt der Cortisonrhythmus gelegentlich Freilauf. Stress erhöht die Cortisonkonzentration. Dadurch wird der Rhythmus maskiert. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Cor-

ticosteroide auch *in vitro* rhythmisch abgefordert werden (Ottenweller et al.).

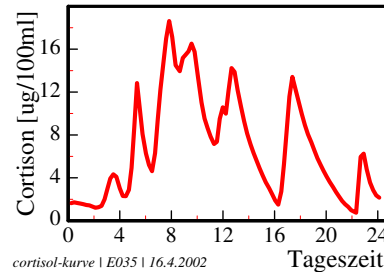


Abbildung 1.10: Tageslauf der Cortisonkonzentration im Blutplasma einer Versuchsperson. Alle 20 Minuten wurde eine Blutprobe mit einem Katheter genommen. Nach Moore-Ede et al. (1982). d035/cortisol

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. Testosteron 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).

1.4 Warum verlaufen diese Vorgänge rhythmisch?

Sehr viele Vorgänge in der Natur verlaufen rhythmisch. Wir brauchen nur an die

1.4 Warum verlaufen diese Vorgänge rhythmisch?

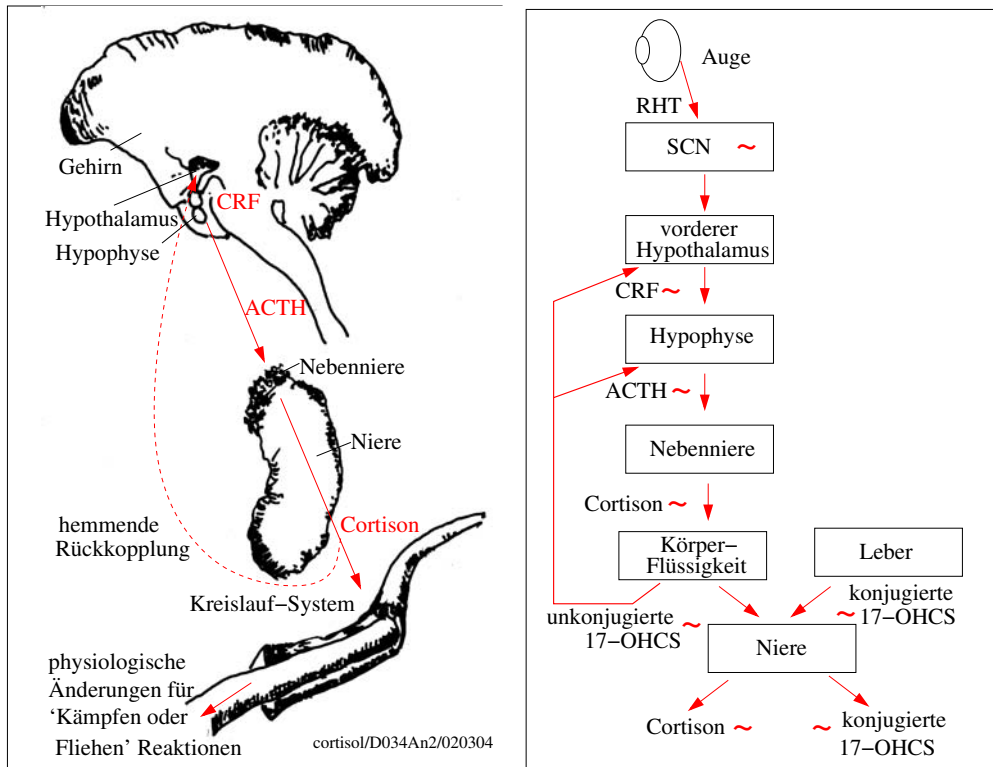


Abbildung 1.9: Steuerung der tagesperiodischen Cortison-Abgabe über die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse. Der Licht-Dunkel-Wechsel wird über die Retina der Augen wahrgenommen. Signale werden zum SCN geleitet und synchronisieren den circadianen Rhythmus dieses Schrittmachers. Von diesem wird 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 Moore-Ede et al. (1982). D034An2/cortisol

1 Leistungen und Nutzen der inneren Uhren

durch die Erdumdrehung bedingten tagesrhythmischen Änderungen der Lichtbedingungen und der Temperatur zu denken, oder an die mit dem Mondumlauf verbundenen Gezeitenrhythmen und Nipp- und Springtiden. Alle komplizierten Systeme neigen zum Schwingen, von Sandrippeln in der Wüste bis zu Strukturen und Vorgängen in Organismen. Es ist aus diesem Grunde nicht so verwunderlich, daß wir Rhythmen bei allen niederen Organismen, Pflanzen und Tieren finden. Das besondere dabei ist aber, daß Organismen diese Rhythmen zu ihrem Vorteil einsetzen.

So können bestimmte Stoffwechselprozesse, die nebeneinander nicht gleichzeitig ablaufen können, zeitlich getrennt durchaus funktionieren. Rhythmische Prozesse erlauben den Organismen, bestimmte Ereignisse in der Umwelt vorauszusagen und sich in ihrem Stoffwechsel und Verhalten darauf einzustellen. Rhythmische Verläufe sind in der Regel auch stabiler als gleichförmig verlaufende. Es konnte in einigen Fällen gezeigt werden, daß Mutanten, die ihren Tagesrhythmus durch die Mutation eingebüßt hatten, einen geringeren Selektionswert hatten als der Wildtyp mit funktionierender Tagesuhr.

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

Werden die verschiedenen Tagesrhythmen des Menschen und anderer Säuger von einer Zentraluhr gesteuert oder von mehreren? Um das aufzuklären, wurden von Richter verschiedene Hirnregionen und Hirndrüsen der Ratte (Richter (1965), Richter (1967)) zerstört und untersucht, ob die Tagesrhythmen noch zu beobachten waren oder ausfielen. Auf diese Weise konnte festgestellt werden, daß ein Zentrum in den paarigen suprachiasmatischen Kernen (Suprachiasmatic Nuclei = SCN) im vorderen Teil des Hypothalamus (Abbildung 2.1) liegen. Diese Befunde wurden von Moore and Eichler (1972) und parallel dazu von Stephan and Zucker (1972) wiederentdeckt. Zur Geschichte der Entdeckung und neuere Ergebnisse siehe Weaver (1998).

Bei allen 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 die lokomotorische Aktivität, der Schlaf-Wach-Zyklus, Thermoregulation, Torpor, Winterschlaf, Funktionen des Kreislaufs und viele endokrine Vorgänge. Auch die Synthese und Sekretion des Melatonins wird vom SCN gesteuert.

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 Ge-

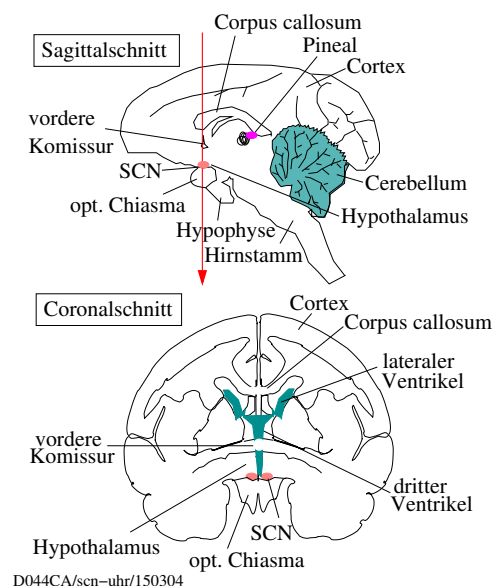


Abbildung 2.1: Anatomie des Pinseläffchen-Gehirns als Sagittalschnitt (oben) und als Coronalschnitt (unten; der rote Pfeil gibt die Schnittebene an). Der paarige suprachiasmatische Kern (SCN) liegt lateral an der vorderen Spitze des dritten Ventrikels über dem optischen Chiasma. Nach Moore-Ede et al. (1982). D044CA/scn-uhr

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

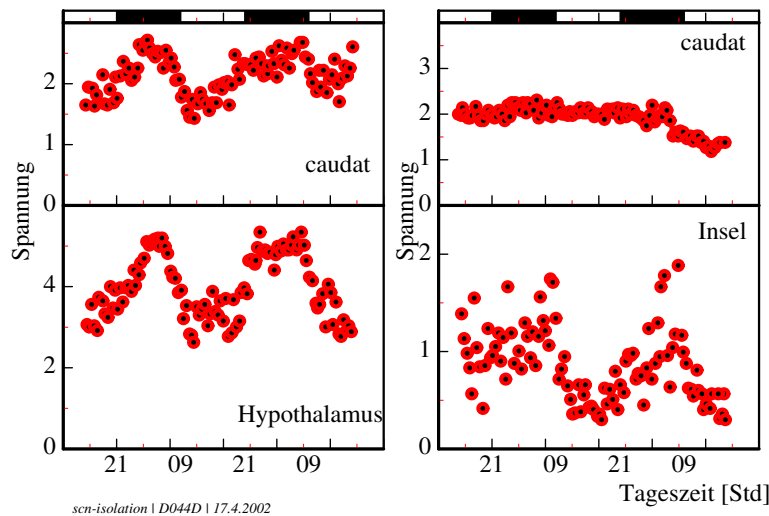


Abbildung 2.2: Isolation des SCN vom benachbarten Gewebe durch einen ringförmigen Schnitt unterbindet die tagesrhythmische elektrische Aktivität außerhalb des SCN (vergleiche links oben, vor der Isolation des SCN, mit rechts oben, nach der Isolation). Der Tagesrhythmus der elektrischen Aktivität im SCN bleibt aber erhalten (vergleiche links und rechts unten, in beiden Fällen noch ein circadianer Rhythmus zu beobachten). Nach Inouye and Kawamura (1979). d044D/scn-isolation

webe war der Rhythmus jedoch nach der Läsion verschwunden (Abbildung 2.2 und Inouye and Kawamura (1979)). Damit war nachgewiesen, daß der SCN ein autonomer Rhythmus-Generator ist und den Rhythmus an andere Strukturen über Nervenverbindungen weiterleitet.

Der Stoffwechsel im SCN verläuft ebenfalls tagesrhythmisch (Schwartz and Gainer (1977)). Am Tage ist er hoch, nachts niedrig (Abbildung 2.3). Dieser Rhythmus läuft auch im isolierten SCN in vitro ab (Newman and Hospod (1986)). Dazu wurden 500 μm dicke hypothalamische Schnittpräparate verwendet (Green and Gillette (1982), Groos and Hendricks (1982), Shibata et al. (1982)). Das Feuern einzelner Neurone kann bei geeignetem Medium und richtiger Temperatur bis zu drei Tagen unter konstanten Bedingungen verfolgt werden (Prosser and Gillette (1989), Abbildung 2.4).

Goldhamster, deren SCN entfernt wurde, und die dadurch arhythmisch wurden, zeigen wieder einen circadianen Rhythmus ihres Verhaltens, wenn ihnen fötales SCN-Gewebe implantiert wird (Lehman et al. (1987) und Abbildung 2.5 für Ratten). Dieses Gewebe kann auch von anderen Arten stammen (Goldhamster, Mäuse oder Ratten). Die induzierte Periodenlänge entspricht der des Donors (Goldhamster, Mäuse) (Sollars et al. (1995)).

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 (Silver et al. (1990)). 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

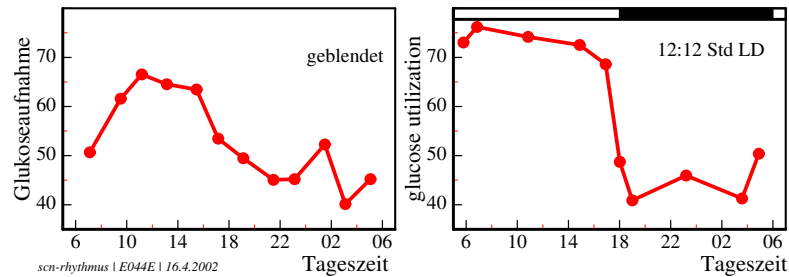


Abbildung 2.3: Der Stoffwechsel im SCN hat einen circadianen Verlauf, wie durch die Anhäufung des Glukose-Analogons 2-deoxi-D-Glukose gezeigt werden kann (dieses Analogon wird im Gegensatz zu Glukose nicht im Stoffwechsel abgebaut). Während der Tagphase ist die Konzentration im SCN hoch, während der 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 Schwartz et al. (1979). d044E/scn-rhythmus

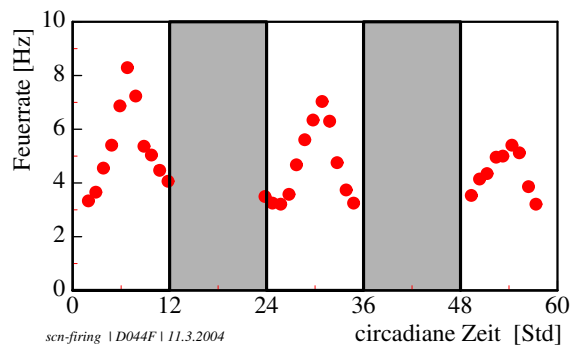


Abbildung 2.4: Elektrische Aktivität in SCN Neuronen (Feuer-Rate (Hz)) in vitro während drei circadianer Zyklen (circadiane Zeit, x-Achse). Mittelwerte von 4 (erster Zyklus), 8 (zweiter Zyklus) und 3 Messungen. Grau: Subjektive Nacht. Nach Prosser and Gillette (1989). d044F/scn-isolation

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

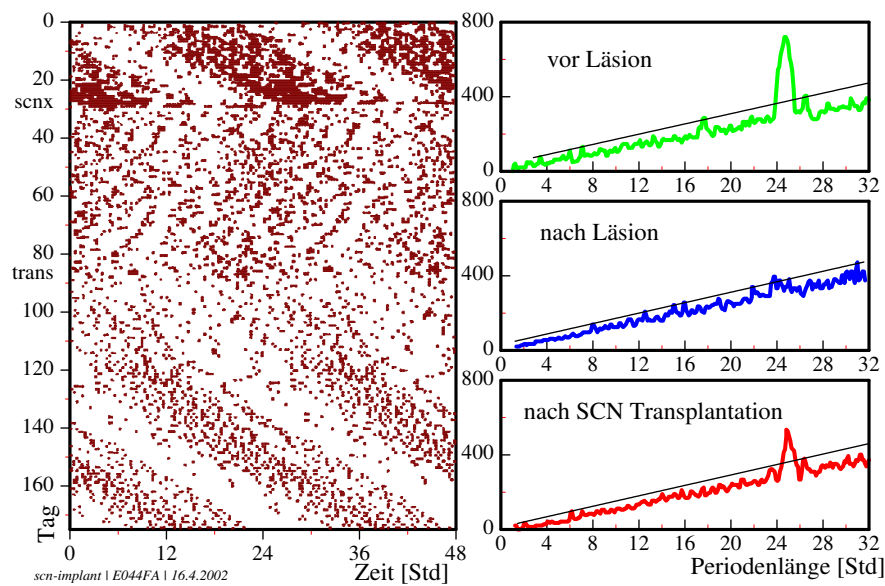


Abbildung 2.5: Einer Ratte wurde am 28. Tag des Freilaufs (Laufradaktivität) das SCN entfernt (*scnx*). Es wurde arrhythmisch, wie im linken Aktogramm gezeigt. Wenn fötales SCN-Gewebe implantiert wird (85. Tag, *trans*), zeigt sich wieder ein circadianer Rhythmus der lokomotorischen Aktivität. Rechts 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 Wollnik (1995). d044FA/scn-implantat

2.1 Schrittmacherzellen im Suprachiasmatischen Kern

Zellen können also miteinander kommunizieren und sich auf eine mittlere Periodenlänge einigen. Transgene Zellen mit Markierungen können benutzt werden, um die verantwortlichen Zellen zu kennzeichnen (Ralph et al. (1993)).

Interessant sind auch Untersuchungen von Welsh et al. (1995). 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 2.6).

2.1 Schrittmacherzellen im Suprachiasmatischen Kern

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 Moore (1997), Esseveldt et al. (2000), Abbildung 2.7) und wahrscheinlich auch mit unterschiedlichen Funktionen: Die Oszillatoren in den Kernzellen scheinen auf Licht-bedingte Signale der Retina zu reagieren, während die Oszillatorzellen der Schale das nicht tun. Die Kern- und Schale-Oszillatoren sind aber miteinander gekoppelt und haben dadurch die gleiche Phasenbeziehung. Die elektrophysiologische Aktivität horizontal geschnittener Scheiben eines Hamster-SCN zeigt zwei spezifische oszillierende Komponenten (Jagota et al. (2000)). Sie könnten die Aktivität eines Morgen- und eines Abend-Oszillators widerspie-

geln, was bereits früher aus Verhaltensstudien geschlossen wurde (Pittendrigh and Daan (1976), Illnerova and Vanecek (1982)). 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 (Jagota et al. (2000)).

Retinale Information wird über den retinohypothalamischen Trakt (RHT, Abbildung 4.2) 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 Ibata et al. (1999)). 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.

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 (Marchant and Mistlberger (1997), Boulos and Terman (1980)). Ob auch

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

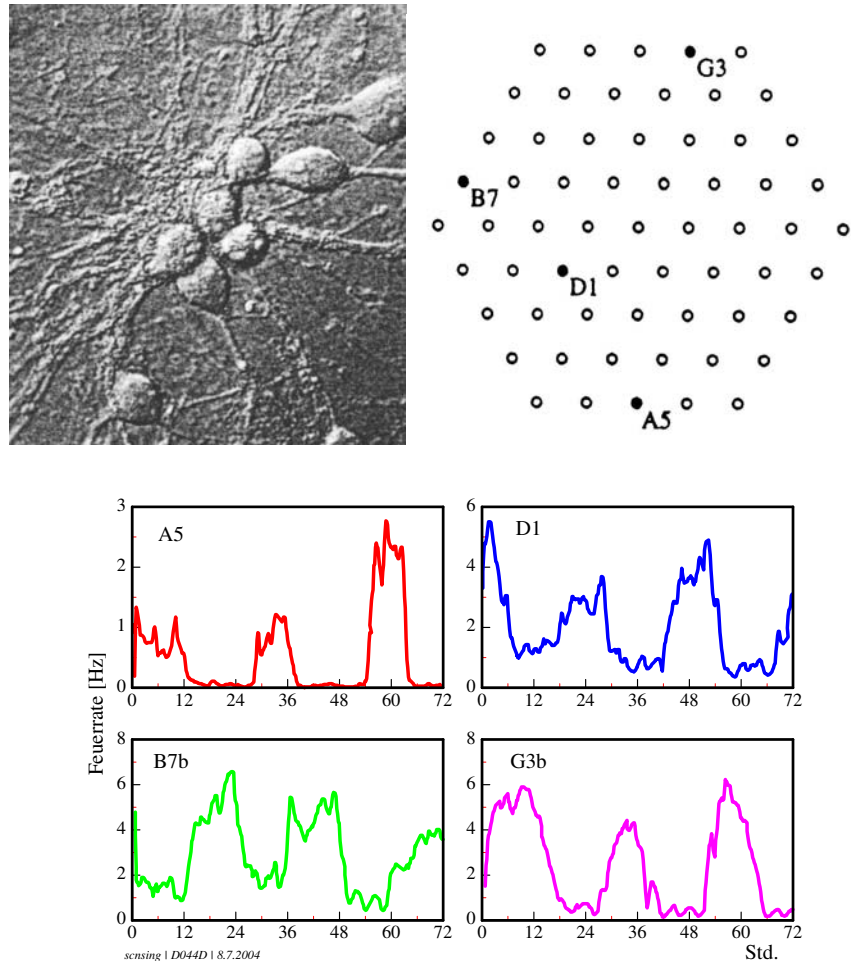


Abbildung 2.6: Feurrate individueller SCN Neuronen, die vereinzelt wurden (oben links). Vier von ihnen wurden für 72 Stunden auf einer multi-Mikroelektrodenplatte (oben rechts, A5, D1, B7b, G3b) elektrisch abgeleitet. Die elektrische Aktivität (Feuerrate, y-Achse) der vier Zellen A5 (rote Kurve), D1 (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. Nach Welsh et al. (1995)044K1 und K2, d044K3/scn-singlecells

2.1 Schrittmacherzellen im Suprachiasmatischen Kern

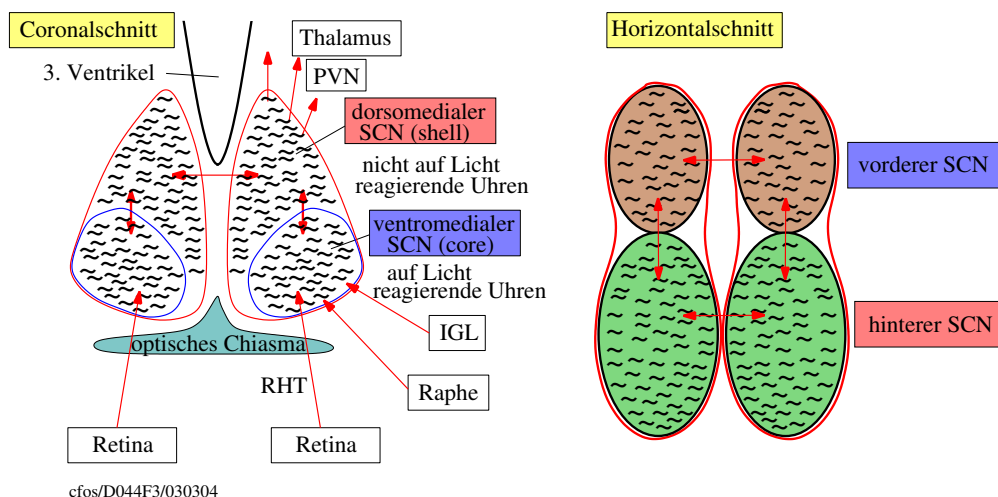


Abbildung 2.7: Links: Die suprachiasmatischen Kerne (SCN) der Säuger sind paarige Strukturen an der unteren Spitze des dritten Ventrikel und über ('supra') dem optischen Chiasma im Hypothalamus. Ein Coronalschnitt durch das SCN zeigt einen dorsomedialen Teil ('shell') und einen ventrolateralen Teil ('core'). Eingänge kommen von der Retina über den retinohypothalamischen Trakt (RHT), den Raphekern und das intergeniculaten 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 Shigeyoshi et al. (1997), Inouye et al. (1993) und Dunlap (2000). D044F3/scn-structure

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

der circadiane Rhythmus des REM Schlafes vom SCN gesteuert wird, ist umstritten (Stephan and Nunez (1977), Mouret et al. (1978), Yamaoka (1978)). 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 Rosenwasser and Adler (1986).

Die Kontrolle der Körpertemperatur findet hauptsächlich im präoptischen Gebiet (POG) und im vorderen Hypothalamus (POAH) statt (Berner et al. (1999), Hori et al. (1999)). Das POAH ist Temperaturempfindlich und ein Integrationszentrum (Saarela and Reiter (1994)). Läsionen in diesem Gebiet stören die Temperatur-Regulation (A9). 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 verschwindet der circadiane Rhythmus der Körpertemperatur (und der Aktivität), wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden (Moore and Eichler (1972), Stephan and Zucker (1972), Abbildung 2.8). 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 (Bult et al. (1993)). Im Licht-Dunkel-Zyklus schwankt die Zahl und das Volumen der Vasopressin-enthaltenden Zellen mit einer circadianen und annualen Periode (Hofman and Swaab (1993)).

Wie die Oszillatoren im SCN die lokomotorische Aktivität und andere Ereignisse circadian kontrollieren, ist bisher nur unzureichend bekannt. Abbildung 2.10 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 (Marchant and Mistlberger (1997)). Wird Neuropeptid Y systemisch angeboten, wird der circadiane Rhythmus der lokomotorischen Aktivität von Mäusen beeinflusst (Lach and X (1995)). Die Abbildung zeigt auch die Weiterleitung der Lichtsignale von den retikularen 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?

2.1 Schrittmacherzellen im Suprachiasmatischen Kern

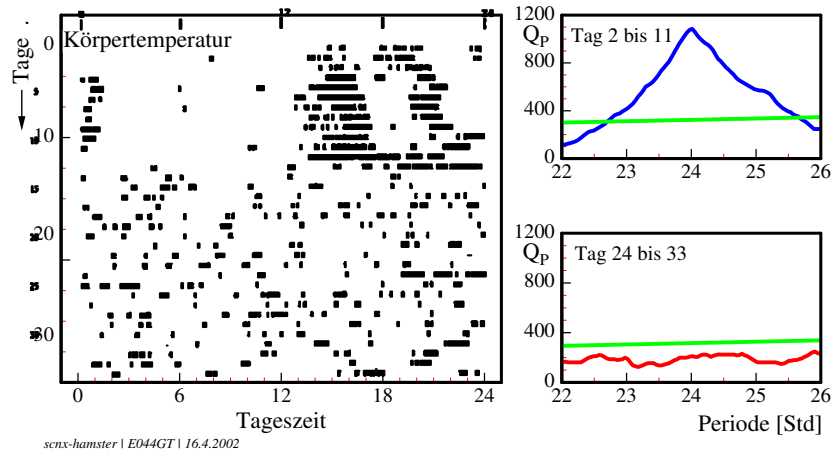


Abbildung 2.8: Der circadiane Rhythmus der *Körpertemperatur* eines syrischen Hamsters verschwindet, wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden (am elften Tag). Periodogramme für Tag 2 bis 11 oben rechts vor Zerstörung des SCN, für Tag 24 bis 33 darunter nach der Zerstörung des SCN. Nach Refinetti et al. (1994). d044GT/ktrhythmus

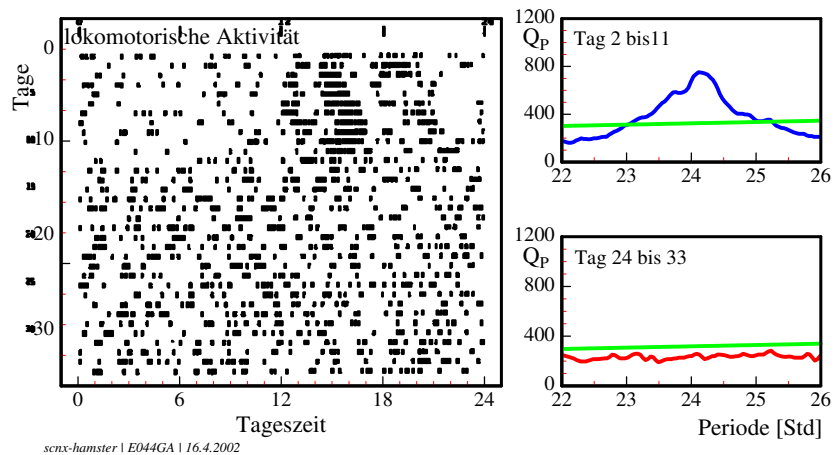


Abbildung 2.9: Der circadiane Rhythmus der *lokomotorischen Aktivität* eines syrischen Hamsters verschwindet, wenn die suprachiasmatischen Kerne zerstört werden (am elften Tag). Periodogramme für Tag 2 bis 11 oben rechts, für Tag 24 bis 33 darunter. Nach Refinetti et al. (1994). d044GA/acrhythmus

2 Wo sind die Zentren rhythmischer Steuerungen?

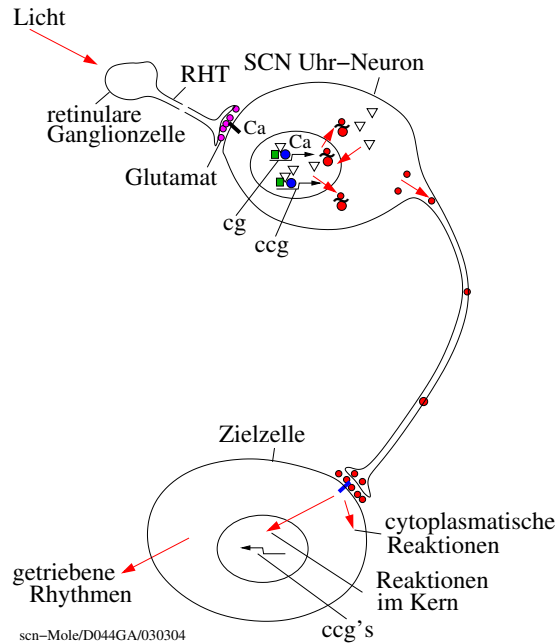


Abbildung 2.10: Ereignisse zwischen Lichtaufnahme, SCN Uhren-Neuronen und Zielzelle: Licht wird in Ganglienzellen der Retina aufgenommen. Neurotransmitter Glutamat (violett) wird abgegeben und reagiert mit Rezeptoren (schwarzes Rechteck). Über einen negativen Rückkopplungskreis mit Verstärkungsfaktoren CLOCK (gün) 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 cytoplasmatische Reaktionen oder Reaktionen im Kern beeinflussen sekundäre ccg's. Ein Beispiel ist die N-Acetyltransferase. Sie kontrolliert die Melatoninsynthese. Nach Hastings and Maywood (2000). D044GA/SCN-mole

3 Wie funktionieren innere Uhren? Versuche mit Nagetieren

Eins der Hauptziele der Chronobiologen ist, die Funktion der Tagesuhren zu entschlüsseln. Dazu werden zum Beispiel Mutanten untersucht, deren Uhren sich von denen des Wildtyps unterscheiden, indem sie schneller, langsamer oder überhaupt nicht mehr laufen. Durch molekularbiologische Studien können dann die beteiligten Gene und ihre Interaktionen aufgeklärt werden. Ein (vereinfachtes) molekulares Modell der circadianen Uhr der Säuger ist in Abbildung 3.1 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.

4 Wie werden Tagesrhythmen mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert?

Eine Uhr kann nur dann präzise sein, wenn sie entweder sehr genau läuft (wie zum Beispiel eine Quarzuhr oder gar eine Atomuhr), oder aber wenn sie täglich neu gestellt wird. Da biologische Uhren nicht genau sind und aus anderen Gründen (xx) nicht genau mit 24 Stunden laufen, müssen sie immer wieder mit dem äußeren Tag synchronisiert werden. Wie geschieht das?

Bei den meisten Organismen werden die circadianen Uhren durch den Licht-Dunkel-Zyklus des Tages gestellt. Es handelt sich dabei aber nicht um einen einfachen Vorgang (daß zum Beispiel der Übergang von Dunkelheit zu Licht am Morgen die Uhr in eine bestimmte Position bringt). Daß würde schon deshalb nicht gut gehen, weil ja der Beginn der Lichtperiode sich im Laufe des Jahres verschiebt. Im Sommer würde es besonders in den Gebieten der gemäßigten und höheren geografischen Breiten früher hell werden als im Winter. Die Synchronisation muß also komplizierter verlaufen. Eine Möglichkeit wäre, wenn sowohl der Lichtbeginn als auch der Nachtbeginn verwendet werden und beide Informationen die Uhr stellen. Eine andere Möglichkeit wäre, wenn es zwei circadiane Uhren im Organismus gäbe. Die eine Uhr würde durch den Lichtbeginn getaktet, die andere durch den Dunkelbeginn. Beide Uhren könnten dann miteinander interagieren und eine gemeinsame Zeit ergeben, nach der sich der Organismus richtet. Dieser Mechanismus hätte auch den Vorteil, daß er dem Organismus Informa-

tionen über die Jahreszeit vermittelt. Wie das bei den verschiedenen Lebewesen gemacht wird, ist noch nicht bekannt. Bekannt ist aber, wie Licht durch welche Rezeptoren im Auge aufgenommen wird, an bestimmte Zentren im Gehirn weitergeleitet wird und dort die circadianen Uhren synchronisiert. Das wird im Folgenden besprochen.

4.1 Augen synchronisieren die Tagesuhr der Säuger

Während bei anderen Wirbeltieren neben den Augen auch extraretinale Photorezeptoren beteiligt sind, um die Tagesuhren auf den äußeren Tag zu synchronisieren, wird das Licht bei den Säugern nur über die Retina der Augen wahrgenommen. Die Stäbchen und Zäpfchen sind bekanntlich für das Gestaltsehen verantwortlich, aber eine Population retinaler Ganglienzellen perzipieren, ob in der Umwelt Licht oder Dunkelheit herrscht. Diese bipolare Zellen, die Landolts Keulen genannt werden, befinden sich in der äußeren Nuklearschicht und enden zwischen dem pigmentierten Epithel und den inneren und äußeren Segmenten der Stäbchen und Zäpfchen (Locket (1980), van Veen and X (1986)). Sie scheinen speziell dafür zuständig zu sein, die Lichtverhältnisse der Umwelt und ihre Zeitstruktur wahrzunehmen (Abbildung 4.1). Sie sind über die gesamte Retina verteilt und projizieren zum SCN, aber nicht zu den Sehzentren des Gehirns (Referenzen in Provencio

4 Wie werden Tagesrhythmen mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert?

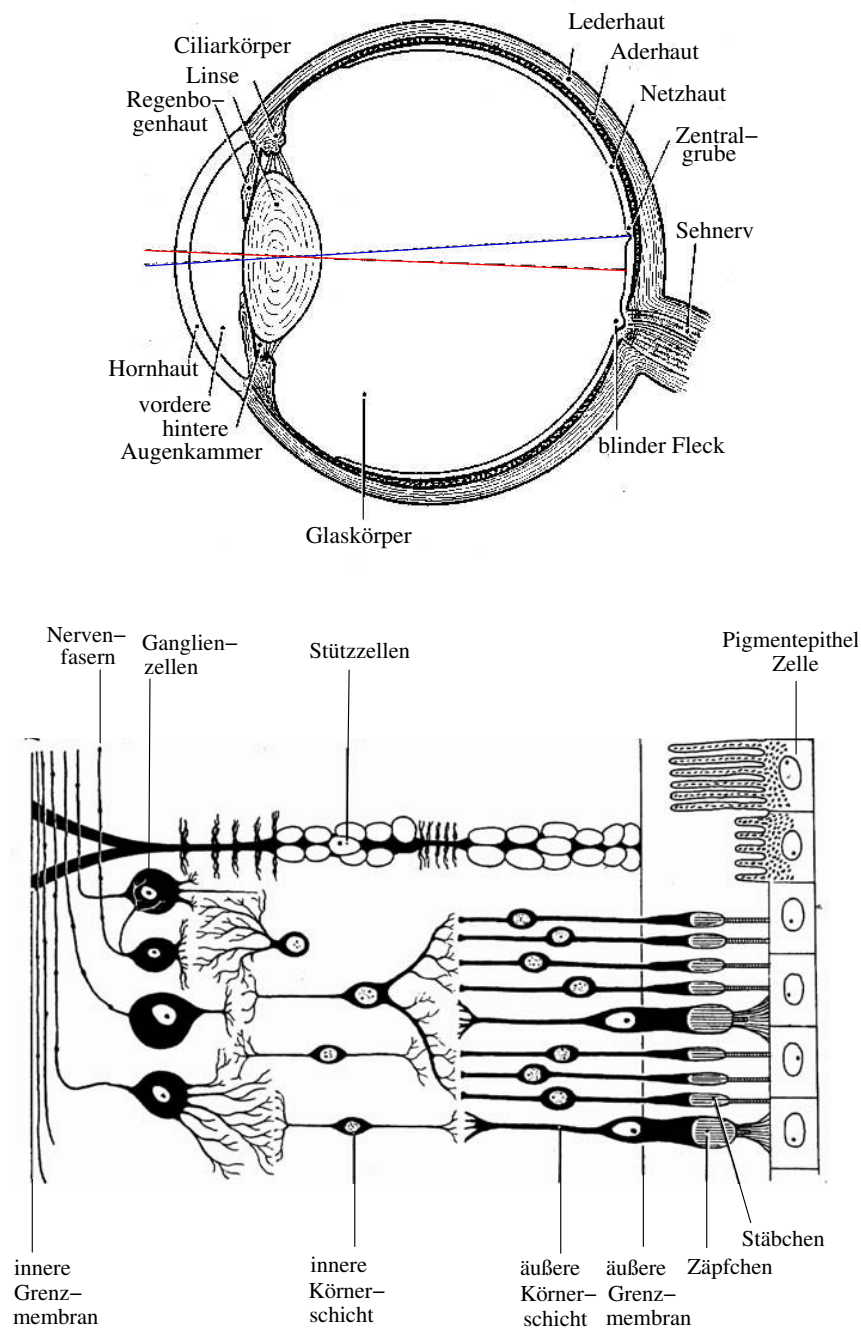


Abbildung 4.1: Oben: Longitudinalschnitt durch ein Säugerauge mit Cornea, Linse, Glaskörper und Retina. Augenchse (rot) und Sehnlinie (blau) sind eingezeichnet. Unten: Teil der Retina mit Ganglienzellen und ihren Nervenfasern, Stützzellen, innere und äußere Körnerschicht und Pigmentepithelzellen, Zäpfchen (dick und kurz), Stäbchen (dünn und lang). Nach Mörike and Mergenthaler (1959). D044V und D044W/eye-retina

et al. (1998)). Sie sind miteinander entweder als addierende oder als mittelnde Prozessoren verbunden (Foster et al. (1993)).

Diese Ganglienzellen könnten ein bislang bei Säugern unbekanntes retinales Photopigment wie zum Beispiel Melanopsin enthalten, welches bei Fischen (Soni et al. (1998)) und Amphibien entdeckt wurde (Provencio et al. (1998)). 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.

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

Um die circadianen Uhren der Säuger zu synchronisieren, wird Licht von den soeben vorgestellten bipolaren Ganglienzellen in der Retina aufgenommen. Sie projizieren über einen besonderen Weg, den retinohypotalamischen Trakt (RHT), zum SCN (Abbildung 4.2). Die beiden anderen Nervenstränge vom Auge zum Gehirn, der optische Nerv und das akzessorische optische System, beeinflussen die Synchronisation nicht. Der retinohypotalamische Trakt wurde durch autoradiografische Methoden entdeckt (Moore and Lenn (1972)).

Neuronale Signale (Glutamat als Neurotransmitter) gelangen über den RHT zum SCN und synchronisieren die Schrittmacher (siehe Abbildung 2.10).

4.3 Andere Zeitgeber zum Synchronisieren der Tagesuhr

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 (Edgar et al. (1991a), Edgar et al. (1991b), Edgar and Dement (1991)).

Auch wenn die Nahrung auf eine bestimmte Zeit des Tages beschränkt wird oder die Tiere mit elektrischen Reizen gestreßt werden, gibt es Synchronisation des circadianen Rhythmus (Tamagawa (1993)). Soziale Signale können ebenfalls als Zeitgeber wirken.

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

4 Wie werden Tagesrhythmen mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert?

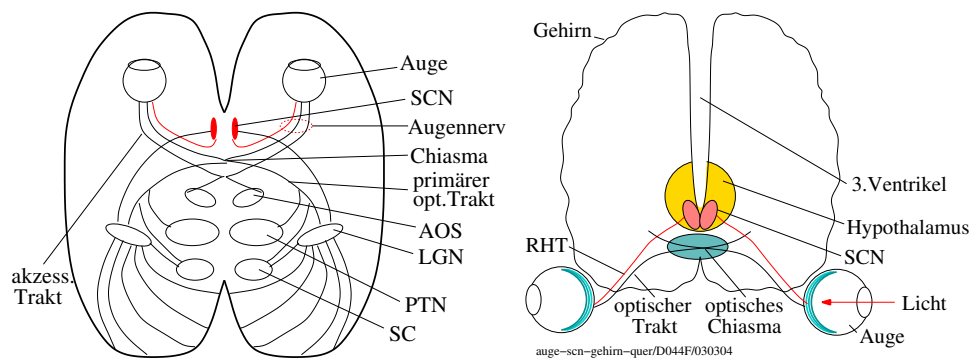


Abbildung 4.2: Visuelle Wege von den Augen zum Gehirn beim Hamster. Links: Gehirn von oben. Rechts: Querschnitt durchs Gehirn in der Gegend des Hypothalamus und SCN. Licht wird über die Retina der Augen wahrgenommen und über den primären optischen Trakt, das akzessorische optische System (nicht gezeigt) 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 Moore-Ede et al. (1982). D044B und D044F2/lichtsyn-scn

4.3 Andere Zeitgeber zum Synchronisieren der Tagesuhr

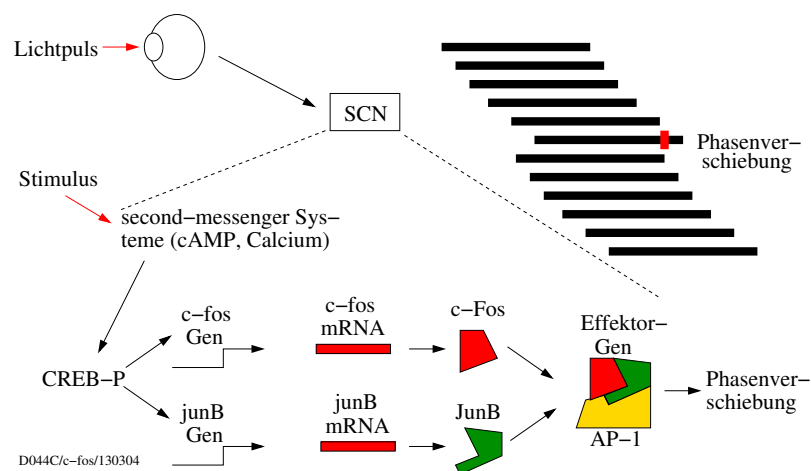


Abbildung 4.3: Oben: Lichtpulse werden über die Retina der Augen perzipiert und als Signal ans SCN weitergeleitet. Dort verschiebt es die Phase der circadianen Oszillatoren und als Folge davon den lokomotorischen Aktivitätsrhythmus (schwarze horizontale Balken für jeden Tag, rote Markierung: Lage des 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 Wollnik (1995). D044Cn/c-fos

4 *Wie werden Tagesrhythmen mit dem 24 Stunden-Tag synchronisiert?*

5 Anpassung an die Jahreszeiten

Säuger der höheren geografischen Breiten sind den Unbilden des Winters ausgesetzt und mußten sich daran angepaßt haben. Sie haben dazu im Laufe der Evolution zahlreiche morphologische und physiologische Eigenschaften entwickelt. Eine besonders wirksame Strategie besteht in einem Jahresrhythmus, der von einer inneren Jahresuhr gesteuert wird und den Tieren die Möglichkeit gibt, vorausplanend auf die Änderungen der Umweltbedingungen im Laufe des Jahres eingehen zu können. Mit Hilfe photoperiodischer Zeitmessung kann diese Jahresuhr mit den Jahreszeiten synchronisiert werden. Von verschiedenen Säugern sind Jahresrhythmen bekannt. Das Goldmantel-Erdhörnchen *Spermophilus lateralis* gehört dazu (Pengelley and Asmundson (1974)), das Eichhörnchen *Tamiasciurus hudsonicus* (Becker (1993)), Fledermäuse (Daan (1973)), Schafe (Jahresrhythmus des Wollwachstums, (Reis (1992), Rektaltemperatur von Corriedale-Schafen unter tropischen Bedingungen (Dasilva and Minomo (1995))), Resusaffen und weitere Säuger (siehe Tabelle 2.1 in Gwinner (1986)). Als Beispiel wollen wir uns den Jahresrhythmus des dsungarischen Hamsters und seine Synchronisation mit den Jahreszeiten durch photoperiodische Vorgänge ansehen.

5.1 Anpassungen des dschungarischen Hamsters an den Winter

Die Zwerghamster *Phodopus sungorus* und *Phodopus campbelli* werden oft ver-

wechselt, weil beide mit 'Sibirischer Hamster' oder 'Djungarischer Hamster' bezeichnet werden (Abbildung 5.3). Sie unterscheiden sich aber stark voneinander (Ebeling (1994)).

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 dicht¹, es tritt Torpor auf, bei dem die Körpertemperatur vorübergehend auf niedrige Temperaturen abgesenkt wird. 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 5.3). Diese 'Rekrudescenz' geschieht bereits im Kurztag (Abbildung 5.1). Es ist also keine photoperiodische Reaktion, sondern (wahrscheinlich) ein endogen jahresperiodisch angelegtes Phänomen. Es findet bei Männchen und Weibchen statt (Lerchl (1993)).

Die photoperiodischen Informationen werden durch Melatoninsekretion des Pinealorgans übertragen. Das Melatoninproduzierende neuronale Netz besitzt ein wirksames Licht-Gedächtnis (Lerchl (1995)).

¹Es isoliert besser als das braune Sommerkleid und hat bei niedrigen Windgeschwindigkeiten einen höheren Wärmewiderstand (Walsberg (1991)).

5.2 Torpor und seine Physiologie

Kleine Hamster können ihr Energiegleichgewicht während ungünstiger Zeiten durch einen besonderen Zustand, den Torpor, regeln. Während des Torpors wird der Energieverbrauch stark reduziert (Berger (1988), Berger (1993)). Umgebungstemperatur und Nahrungsangebot sind wichtige Faktoren bei der Induktion des Torpors. Die Tiere können auf diese Weise flexibel auf Umweltbedingungen und unvorhersehbare Wetteränderungen reagieren (Ruf et al. (1993), Ruf and Heldmaier (1992)). Der Hauptfaktor für das Auftreten von Torpor ist allerdings Kurztag.

Auch beim Dzungarischen 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 – 31⁰C abgesenkt (Abbildung 5.1)². 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 (Ruf and Heldmaier (1992)).

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 Tor-

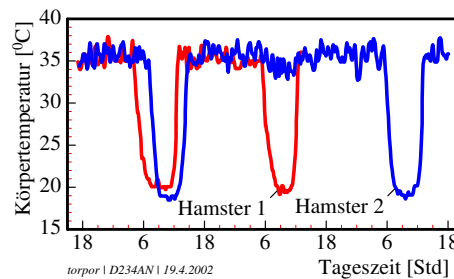


Abbildung 5.1: Torpor bei zwei Dzungarischen Hamstern. Körpertemperatur von Hamster 1 (rote Kurve) für zwei, von Hamster 2 (blaue Kurve) für 3 Tage gemessen. Beide Hamster im Winterfell, Hamster 1 vom 18. bis 20. Januar, Hamster 2 vom 14. bis 17. November gemessen. Kühlraum mit 6⁰C Umgebungstemperatur mit 80 Lux Licht von 6-18 Uhr und 0,2 Lux Licht zur übrigen Zeit. Die Tiere wurden am frühen Morgen lethargisch (Torpor) und senkten ihre Körpertemperatur für einige Stunden pro Tag auf 18 – 20⁰C ab (Hamster 2 am zweiten Tag nur wenige Grad). Nach Figala et al. (1973). 234An/torpor

²Ein 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 (Finley et al. (1995)). Im echten Winterschlaf hingegen kann die Körpertemperatur bis auf fast 0⁰C sinken (Barnes (1989)).

porrhythmus. Im Dauerdunkel steigt die Torporhäufigkeit an (Kirsch (1991)). 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 (Ouarour et al. (1991)). Kastration zwischen der ersten Woche vor und der vierten nach Kurztag-Beginn fördert das Auftreten von Torpor (Ouarour et al. (1995)).

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 (Deboer and Tobler (2000)). Es gibt weitere Unterschiede (Ouarour et al. (1995)).

5.3 In der Natur gibt es immer auch 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 (Ruf et al. (1993)). 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 Photoperiode und bei manchen Tieren fehlt sie völlig. Es wird vermutet (Kliman and Lynch (1992)), dass für die photoperiodische Reaktion das circadiane System verantwortlich ist, aber ein zusätzliches System hinzukommt (reduzierte Empfind-

lichkeit auf Melatonin, Horton and Yellon (2001)), dessen Stärke genetisch variiert.

Gorman and Zucker (1997) zeigten, dass die photoperiodische Vorgeschichte für die reproduktive Regression wichtig ist. 92% der im 18:6 Licht-Dunkel-Wechsel, also in extremen Langtag 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, also im Kurztag gehaltenen Tiere.

5.4 Photoperiodische Zeitmessung, Modelle

Damit sich Verhalten und Physiologie an die jahreszeitlichen Änderungen anpassen können, müssen die Tiere Signale aus der Umwelt erhalten, die über die Jahreszeit informieren. Der verlässlichste 'Zeitgeber' ist die Länge der täglichen Lichtperiode (oder Dunkelperiode), die sich ja im Laufe des Jahres in regelmäßiger 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. Wird eine bestimmte Länge (zum Beispiel der Nacht) erreicht, wird ein Signal erzeugt, das dem Tier mitteilt, die photoperiodische Reaktion zu starten.

Wir sahen bereits, 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. Denn da die Jahresuhren wie fast alle biologischen Uhren nicht ganz genau gehen, würden sie bald nicht mehr mit der Jahreszeit synchronisiert sein. In den meisten Fällen ist auch hier die photoperiodische Situation in der Umwelt Bezugswert.

Es sind somit Photorezeptoren und ein photoperiodisches Zeitmeßsystem nötig.

Letzteres könnte wie eine Sanduhr funktionieren, indem zum Beispiel die Länge der Nacht zu photoperiodischer Induktion der Reproduktion führt, wenn eine kritische Länge erreicht oder überschritten wurde. Es zeigte sich jedoch, dass in den meisten Fällen eine circadiane Uhr die Nachtlänge misst.

Es 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,³ könnte ebenfalls Grundlage des photoperiodischen Zeitmeßsystem sein. Immer häufiger findet man bei untersuchten Systemen, dass zwei Oszillatoren das circadiane System bilden (Boulos and Rusak (1982), Illnerova (1991), siehe auch neuere Ergebnisse zum SCN mit Morgen- und Abendoszillatoren von I et al. (2001)).

Auch die photoperiodischen Reaktionen des Djungarischen Hamsters könnten sowohl durch ein externes als auch durch ein internes Koinzidenzmodell erklärt werden (siehe Goldman (2001)). Ein internes Koinzidenzmodell scheint jedoch geeigneter zu sein, wie Versuche zeigten (siehe Illnerova (1991), D et al. (2001), Boulos and Rusak (1982), I et al. (2001), Puchalski and Lynch (1994)).

³zum Beispiel Lichtbeginn als einer der Zeitgeber, und Dunkelbeginn als ein zweiter

5.5 Photoperiodische Zentren, Aufnahme und Weiterleitung des photoperiodischen Signals

Die photoperiodischen Reaktionen sind bei Hamstern gut untersucht. Wir sollten aber auch wissen, wo das Umweltsignal (Tageslänge oder Nachtlänge oder beides) aufgenommen wird und an das Zentrum weitergeleitet, das als eine 'Uhr für die Jahreszeiten' dient (Pittendrigh and Daan (1976))? 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 der SCN? Das ist tatsächlich der Fall (Übersicht von Schwartz et al. (2001)). Wird das SCN zerstört, fallen die photoperiodischen Reaktionen aus. Bei der tau-Mutante des Goldhamsters 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 (Stirland et al. (1996)).

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 abgesondert. Über die NAT-Aktivität wird Melatonin proportional zur Länge der täglichen Dunkelperi-

Abbildung fehlt noch

Abbildung 5.2: Photoperiodische Wege bei Säugern: Informationen über die Tageslänge werden durch die Retina der Augen aufgenommen und über einen direkten Weg, dem RHT, und einen indirekten Weg, den IGT, zum SCN weitergeleitet. Nachdem die Information über die Tageslänge im SCN ermittelt wurde, werden neuronale Signale (mit GABA als Neurotransmitter) zum paraventriculären Kern PVN weitergeleitet. Der PVN projiziert über preganglionäre Neuronen des sympathischen Nervensystems in die intermediolaterale Säule (ILM) des Rückenmarks (dort gibt es sogar zwei parallele Projektionen. 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. Nach Schwartz et al. (2001). 235B/scn-pineal

ode 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 (Malpoux et al. (2001), Hazlerigg et al. (2001)). Die neuronalen Wege vom SCN zum Pinealorgan sind in Abbildung 5.2 dargestellt.

5.6 Projektionen des photoperiodischen Zentrums

Wenn das SCN tatsächlich neben seiner Funktion als Schrittmacher für circadiane Rhythmen auch das Zentrum der photoperiodischen Steuerung ist, 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 beim Erdhörnchen sowohl circadiane Rhythmen als auch photoperiodische Reaktionen unterbinden, werden circannuale Rhythmen des Körpergewichts nicht beeinflusst. Die Synchronisation der Jahresrhythmen durch Licht 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', Hazlerigg et al. (2001)). 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 Kopplung 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 Transkriptionsfaktoren beeinflusst werden. Dadurch ändert sich die Funktion der Melatonin-empfindlichen Gewebe. Die zugrundeliegenden molekularen Vorgänge werden intensiv untersucht (Hazlerigg et al. (2001)). Dabei spielt auch die photoperiodische Vorgeschichte eine Rolle, wodurch das Ganze komplizierter wird.

Melatonin beeinflusst vermutlich auch andere Hirngebiete, um über Gonadotropin-Sekretion, Gonaden-Aktivität, Sexual- und maternales Verhalten auf die Fortpflanzung einzuwirken (Malpoux et al. (2001)).

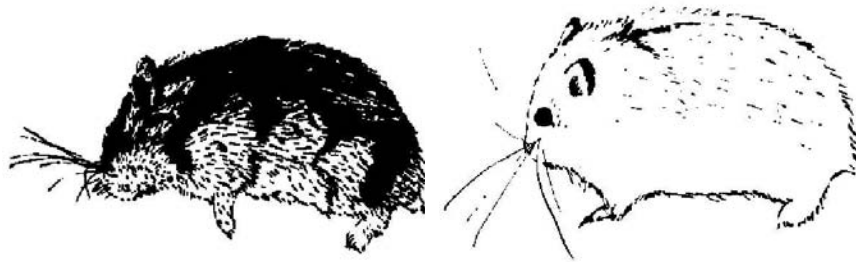


Abbildung 5.3: Dsungarischer Hamster (*Phodopus sungorus*) im Sommer- (links) und Winterkleid (rechts). Nach Figala et al. (1973). 161In und rn/Phodopus

5.7 Jahresrhythmus des dsungarischen Hamsters

Beim dsungarischen Hamster (*Phodopus sungorus*) sind die jahreszeitlichen Änderungen der Umweltfaktoren ganz besonders extrem. Die Lufttemperaturen können in seinem natürlichen Lebensraum im Sommer auf 45°C steigen und im Winter bis auf -64°C 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 5.3) schwanken unter anderem jahresperiodisch (Abbildung 5.4 und Hoffmann (1978b)). Durch einen Jahresrhythmus wird die Fortpflanzung der Tiere auf eine bestimmte Jahreszeit beschränkt, zu der die Überlebenschancen der Jungen günstig sind.

Auch beim Goldhamster (Gorman and Zucker (1997)) und europäischen Hamster (Masson-Pevet et al. (1994)) wird die Fortpflanzung nicht nur photoperiodisch gesteuert, sondern unterliegt einem circannualen Rhythmus. Beim Dsungarischen Hamster ist die jahreszeitliche Komponente aber viel ausgeprägter. Die Photoperiode wird vom Muttertier wahrgenommen und Signale an den Fötus weitergegeben (Reppert (1995)). Sie be-

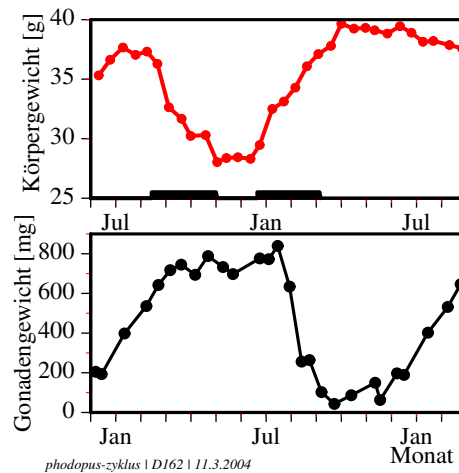


Abbildung 5.4: Jahresrhythmus beim dsungarischen Hamster *Phodopus sungorus*. Im Spätsommer und Herbst sinken Körpergewicht (oben, rot) und die Gonaden bilden sich zurück (*Regression*, unten). Nachdem die Tiere einige Zeit im Kurztag waren, wird die Regression beendet: Die Gonaden entwickeln sich wieder, das Körpergewicht nimmt zu (*Recrudeszenz*). Nach Hoffmann (1978a). d162/phodopus-zyklus

5.8 Jahresperiodische Anpassungen auch beim Menschen?

stimmen 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 Fortpflanzung der Tiere gut abgesichert.

5.8 Jahresperiodische Anpassungen auch beim Menschen und anderen Primaten?

Da die anatomischen und funktionellen Grundlagen des photoperiodischen Systems der Säuger sich auch bei Primaten und beim Menschen finden, lag es auf der Hand, nach photoperiodischen Reaktionen in diesen Gruppen Ausschau zu halten. Wehr (2001) geben Hinweise und weisen auf ihre Bedeutung hin.

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 (Lindburg (1987)). 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 Pinseläffchen 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 5.5 und Diskussion bei Wehr (2001)). 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 Bronson (2004a) und den Kommentar von Roenneberg (2004) nebst Antwort von Bronson (2004b)). 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 Photoperiode ist dieser nur untergeordnet (Cummings (2002)).

Die saisonale affektive Krankheit SAD wurden bereits erwähnt (Abschnitt 9.3). Sie könnte mit photoperiodischen Effek-

5 Anpassung an die Jahreszeiten

ten verbunden sein.

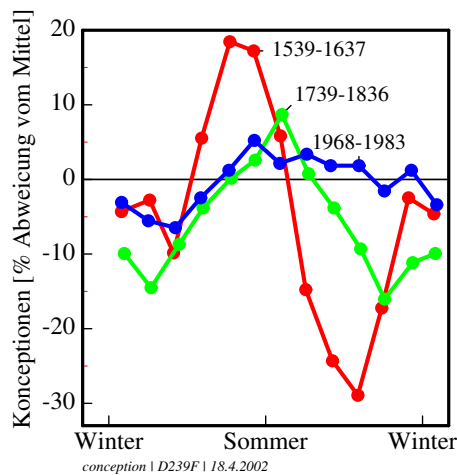


Abbildung 5.5: Jährliche Schwankungen der Konzeption beim Menschen während geschichtlicher Perioden in England. Abweichungen vom Mittel. Man beachte, dass die Amplitude von den älteren (1539-1637, rot) zu den jüngeren Daten (1968-1983, blau) abnimmt. Die saisonalen Effekte sind in der letzten Periode stark reduziert. In dieser Zeit war künstliche Beleuchtung in den Häusern allgemeine Praxis. Nach Wehr (2001). d239F/conception

6 Monatsrhythmen auch beim Menschen?

Die Reproduktion des Menschen ist wie bei allen Säugern infradian gesteuert. Östruszyklus und Menstrualzyklus sind typisch für Säuger (Abbildung 6.1).

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. 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 ist unabhängig von der Phase des Mondes und unabhängig vom Wochentag (Pochobradsky (1974)). 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 (Erkert (1974), Erkert (1976)). 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 (Schweizer

(1994)). Dagegen sprechen allerdings andere Beobachtungen (Wilson (1992), Pfaff (1980), Jarett (1984), Trevathan et al. (1993)).

Gibt es auch einen Sexualrhythmus des Mannes? Parallel zum Menstruationszyklus der Frau soll die sekretive Aktivität der Anhangsdrüsen des Mannes verlaufen (Doggett and Keilers (1962)). Östrogene und 17-Kortikosteroide schwanken beim Mann im 8 bis 10 Tages-Rhythmus (Exley and Corker (1965)). Nach Maan-son (1965) gibt es einen 4 Wochen-Rhythmus der Leukozyten mit Androgen-induzierten Kernanhängen in den Testikeln. Hornstein et al. (1964) finden einen 4 Wochen-Rhythmus der Urethra-Zellen des Mannes. Der Bart des Mannes wächst unterschiedlich stark mit einem 4 wöchigen Rhythmus (Kihlström (1971b), Kihlström (1971a)).

6 Monatsrhythmen auch beim Menschen?

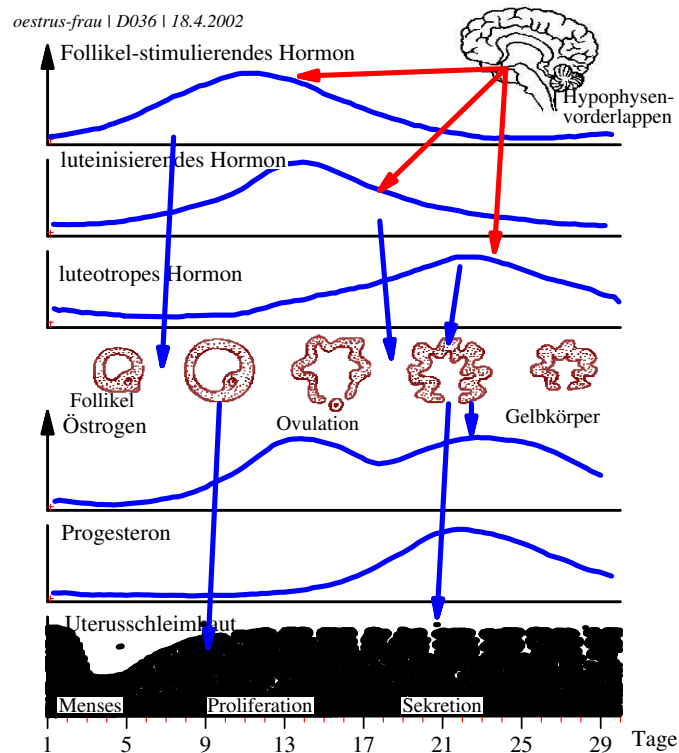


Abbildung 6.1: Die Menstruation bei der Frau wird hormonell gesteuert. Vom Hypophysen-Vorderlappen (Ausgang der roten Pfeile) wird das Follikel-stimulierende Hormon abgegeben (oberstes Diagramm). Später wird vom Hypophysen-Vorderlappen das luteinisierende Hormon (zweites Diagramm) und danach das luteotrope 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 Sommer (1990). d036/oestrus-frau

7 Schichtarbeit

7.1 Warum Schichtarbeit?

Der Mensch war wie seine Primaten-Vorfahren von Anfang an ein soziales Wesen. Er lebte in Gruppen und es ist anzunehmen, daß sich einige Gruppenmitglieder auf bestimmte Arbeiten spezialisierten. Zwar hatten wahrscheinlich schon damals die meisten Mitglieder der Gruppe einen 'normalen' Schlaf-Wach-Rhythmus. Aber es gab auch 'Lerchen', die schon wach waren, als die meisten noch schliefen, und 'Eulen', die noch in der Nacht wach waren. Durch diese 'Schichtarbeit' war die Gruppe vor nächtlichen Überfällen sicherer als wenn alle gleichzeitig schliefen. Es war somit vorteilhafter für das Überleben der Gruppe, wenn die tageszeitlichen Aktivitäten der Gruppenmitglieder zeitlich streuten.

Beim modernen Menschen ist Schichtarbeit an der Tagesordnung. Gründe dafür sind bei Polizei und Militär die Sicherheit. Im sozialen Bereich der medizinischen Versorgung, des Transportes und der Versorgung mit Elektrizität, Wasser und Wärme ist Schichtarbeit nötig. Technologische Gründe erfordern Schichtarbeit in der chemischen Industrie, der Erdöl- und Stahlindustrie. Aus ökonomischen Gründen wird bei Schichtarbeit der Arbeitsplatz und die Energie besser ausgenutzt, sodaß die Kosten geringer sind. In den Industrienationen arbeiten etwa 20%¹ der Menschen in Schicht (Winget et al. (1978)), die meisten davon in der Industrie.

¹27% der Männer, 16% der Frauen (Moore-Ede and Richardson (1985))

7.2 Arten der Schichtarbeit

Es gibt verschiedene Arten von Schichtarbeit:

- Konjunkturarbeit
- 8- oder 12-Stunden Schicht
- Rotationsschicht (Abbildung 7.1, Knauth and Rutenfranz (1975))
- permanente Schichtarbeit (Rutenfranz et al. (1977)).

Am beliebtesten ist die Nachmittagschicht. Weniger beliebt ist die Frühschicht. Am unbeliebtesten ist die Nachtschicht. Viele Menschen vermeiden Schichtarbeit und ziehen stattdessen eine Dauerschicht vor. Nur ein Drittel der Schichtarbeiter (und darunter mehr Frauen) machen diese freiwillig. Die meisten werden in sie hineingedrängt. Menschen im mittleren Lebensalter sind eher bereit, in Schicht zu arbeiten. In der Jugend ist sie leichter auszuhalten.

Je älter man wird, umso weniger ist man bereit, Schichtarbeit zu leisten. Gründe dafür sind Gesundheitsprobleme, Störung der familiären Bindungen, soziale Benachteiligungen und psychische Belastung. Oft wird die Zeit zu kurz gehalten, um sich an Schichtarbeit anpassen zu können. Besonders schwierig ist es, sich an rotierende Schichtarbeit zu gewöhnen. Es wären viel mehr Untersuchungen nötig, um optimale Strategien für Schichtarbeit zu finden (Rutenfranz (1978), Winget et al. (1978)). Auch die individuelle Situation muß berücksichtigt werden (Fröberg (1977)).

7 Schichtarbeit

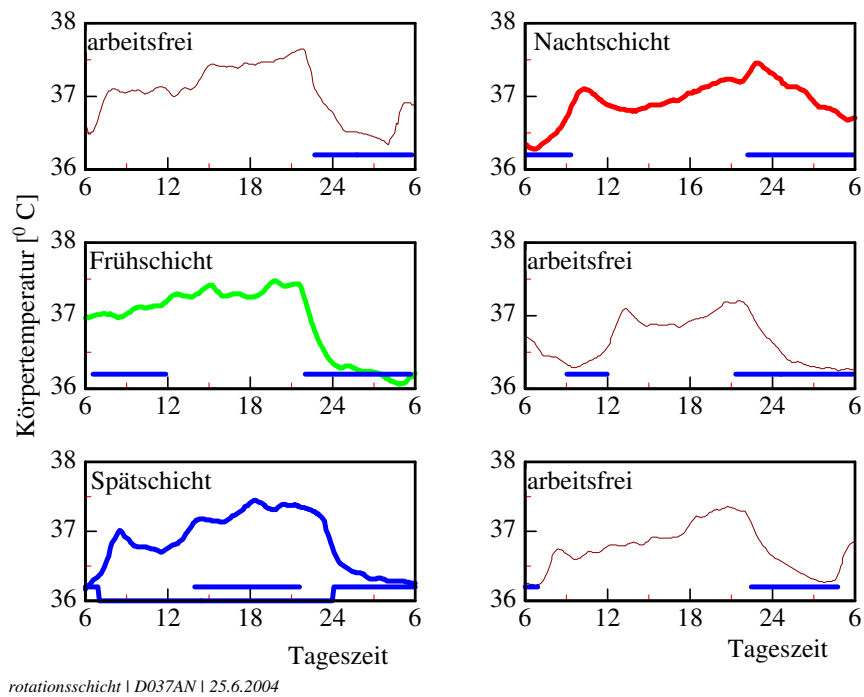


Abbildung 7.1: Verlauf der Körpertemperatur während eines 1-1-1 Schichtplans: Nach einem arbeitsfreien Tag (schwarze Kurve oben links, blaue horizontale Linie repräsentiert Schlafenszeit) ein Tag Frühschicht von 6 Uhr bis 14 Uhr (grüne Kurve, Mitte links), ein Tag Spätschicht von 14:30 bis 22 Uhr (blaue 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 Rutenfranz et al. (1977) d037An/rotation

7.3 Negative Auswirkungen der Schichtarbeit

Negative Auswirkungen der Schichtarbeit sind:

1. Die Leistung flacht ab. Das wirkt sich sowohl auf die Arbeit als auch auf den Schlaf ungünstig aus. Häufig treten daher Schlafstörungen auf.
2. Schichtarbeiter müssen sich immer wieder an neue Situationen anpassen. Das belastet Kreislauf und Verdauungssystem. Daher treten Herzinfarkt und Verdauungsstörungen häufiger auf. 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-Stunden-Tag trainiert mit 6 Stunden Arbeit, 2 Stunden Erholung und 4 Stunden Schlaf. Da dieser Rhythmus völlig unnatürlich ist, war es kein Wunder, daß am vierten bis fünften Tag starke Müdigkeit und vegetative Störungen auftraten (Dushkov and Komolinskii (1968)).

- Schiffswachen auf amerikanischen Atom-U-Booten liefen innerhalb eines 18 Stunden-Tages ab (Schaefer et al. (1979)). Die Mannschaft tolerierte diesen unnormalen Tag überhaupt nicht und quittierte den Dienst. Offiziere lebten in einem 24-Stunden-Tag und hatten daher keinerlei Probleme.
- Die Stockholmer Polizei arbeitete nach einem 20 Stunden-Tag, der sehr schlecht von den Polizisten toleriert wurde (mündliche Mitteilung von T. Akerstedt, in Moore-Ede et al. (1983)).

Alle diese Arbeitszyklen belasteten die Betroffenen extrem stark. Grund dafür war, daß sie außerhalb des Mitnahmebereichs² des circadianen Systems lagen. Die Betroffenen waren häufiger krank oder quittierten die Arbeit.

Die Leistungsfähigkeit wird durch Schichtarbeit herabgesetzt: Die Zahl der Unfälle steigt, die Fehlerquote erhöht sich (Abbildung 7.2). 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 (Zulley and Knab (2000)).

Wechselschicht scheint besonders belastend zu sein. Es wäre besser, stattdessen

²Der Mitnahmebereich liegt zwischen 22.5 und 26.8 Stunden, hängt allerdings auch von der Lichtintensität ab

7 Schichtarbeit

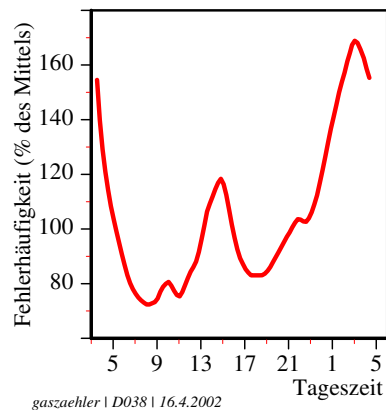


Abbildung 7.2: Auf der y-Achse ist aufgetragen, wie stark die Fehlerhäufigkeit bei 62000 Schichtarbeitern in der Industrie vom Mittelwert abweicht (in %). Nach Bjerner and Swensson (1953). d038/gaszaehler

eine stabile Schicht zu haben. Sie würde eine dauerhafte und feste Synchronisation des Tagesrhythmus erlauben. Dauerschichten sind jedoch bisher aus verschiedenen Gründen (zum Beispiel soziale Benachteiligung) verpönt. Diese Nachteile der Schichtarbeit könnten aber beseitigt werden. Schichtarbeiter müßten mehr Freizeit haben. Sie bekommen oft zu wenig Schlaf. So haben zum Beispiel Lokomotivführer nur 6.5 statt 8 Stunden Schlaf.

Neben den Folgen eines gestörten circadianen Rhythmus kommen noch sekundäre Nachteile 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. Außerdem gehen Schichtarbeiter seltener zum Arzt.

7.4 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 7.3).³ 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 Minors and Waterhouse (1981)). Der restliche Schlaf kann dann zu verschiedenen Zeiten genommen werden (Abbildung 7.4). Andere Wege, um Schichtarbeit zu optimieren, wurden von Akerstedt (1998) und Monk (2000) diskutiert, um nur zwei Arbeiten zu nennen. Zwar hat man Maschinen und Geräte optimiert, aber leider dem Menschen, der sie bedient, nicht genug Aufmerksamkeit geschenkt⁴.

³Abendtypen 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 (Reinberg et al. (1978), Kerkhoff (1985)). 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 (Östberg (1973)).

⁴Kein verantwortlicher Manager würde eine Maschine unter Bedingungen laufen lassen, für die sie nicht spezifiziert wurde, da sie da-

7.4 Ungünstige Folgen der Schichtarbeit vermeiden oder abschwächen

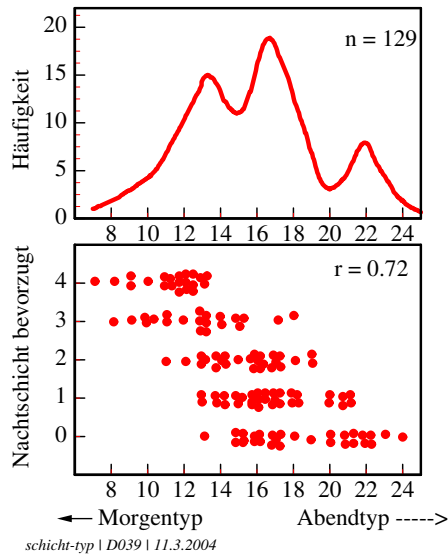


Abbildung 7.3: Morgentypen vertragen Schichtarbeit schlechter als Abendtypen: Bei 129 Pflegekräften einer Klinik wurde festgestellt, zu welchem chronobiologischen Phasentyp sie gehören (obere Kurve; x-Achse: Maß für Phasentyp, links Morgentyp, rechts Abendtyp). Dann wurden diese Personen befragt, wie 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 Hildebrandt et al. (1998). d039/schicht-typ

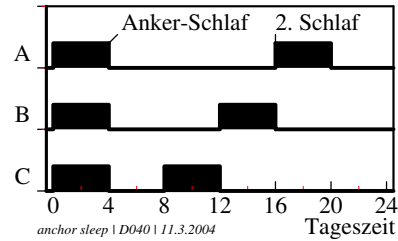


Abbildung 7.4: Anker-Schlaf für eine Person, die normalerweise von 24 Uhr bis 08 Uhr schläft. Arbeitszeit würde dem Anker-Schlaf folgen oder vorausgehen, und eine zusätzliche Schlafperiode könnte zu verschiedenen Zeiten eingefügt werden, wie durch die zweite dunkle Stufe angedeutet. Auf diese Weise werden Störungen des circadianen Rhythmus der Körpertemperatur stark reduziert. Nach Minors and Waterhouse (1981). d040/anchor-sleep

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

In einem Übersichtsartikel hat Monk (2000) verschiedene Strategien zusammengestellt, mit denen Arbeitgeber ihren Schichtarbeitern helfen können oder mit denen sie sich selbst helfen können, die Probleme der Schichtarbeit zu vermeiden oder wenigstens zu verringern (siehe dazu auch Costa (1997)). Einige Arzneimittel, die aufmunternd wirken, können gegen Müdigkeit bei Schichtarbeit eingesetzt werden (Akerstedt and Fröberg (1977)).

Ehrenstein (Ehrenstein) hat vorgeschla-

durch 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. (Moore-Ede (1986))

7 Schichtarbeit

gen, 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.

8 Jetlag als Folge des Reisens über Zeit-zonen hinweg

Wer schon einmal mit dem Flugzeug über mehrere Zeitzonen nach Westen oder Osten geflogen ist, kennt den Jetlag. Man muß sich an den verschobenen Tag-Nacht-Wechsel anpassen (Abbildung 8.1 und Tabelle 8.1).

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 (Moore-Ede et al. (1982), Graeber and et al. (1983)).¹

Jetlag kommt durch Stress und durch Zeitzonen-Effekte auf das circadiane System zustande. Die Ursachen und Symptome entsprechen denen der Schichtarbeit.

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

¹Fehler 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 Autokontrolle senkt die Motivation der Piloten, ein weiterer Schwachpunkt.

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: Die sozialen Zeitgeber im Zielland helfen, sich rasch anzupassen (zuerst von Sharp (1960) 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 die Phase des circadianen Rhythmus um etwa 1-2 Stunden verschiebt. Fliegt man also von Europa nach USA, sollte man etwa eine Woche *vor* dem Flug jeden Tag eine Stunde später ins Bett gehen und aufstehen. Die Anpassung im Zielland erfolgt unterschiedlich schnell, je nachdem, wie man sich verhält. Der Licht-Dunkel-Wechsel (Daan (1984)), die Zeitpunkte und Art der Mahlzeiten², Getränke, Medikamente³ (siehe Abschnitt ??), Aktivitäten wie Jogging (Mrosowsky and Salmon (1987)) spielen

²Phasenverschiebungen 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 (Ehret et al. (1975)).

³Jetlag-Pillen: Melatonin (Arendt (1997)), Benzodiazepin (ein Schlafmittel, das GABA im SCN hemmt, Triazolam (Turek (1986))).

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

Tabelle 8.1: Zeitzonen-Tabelle. Oberste Zeile bezieht sich auf die Zeiten in Abbildung 8.1. 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. 041/zeitzonen

8 Jetlag als Folge des Reisens über Zeitzonen hinweg

dabei eine Rolle.

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 nach dem Flug *nicht* an die neue Zeitzone anpassen. Es gibt Empfehlungen der ICAO (International Civil Aviation Organization) für Ruhezeiten für das Flugpersonal. Allerdings sind individuelle Anpassungen nötig. Ferner sind persönliche Faktoren wie Lebensführung, Motivation⁴, emotionales Verhalten, Berufserfahrung, Routine, geografische und ökologische Faktoren (Klima, Höhe), operationelle Faktoren wie Beginn und Dauer des Dienstes wichtig. Das Flugpersonal sollte Schlafmittel und Alkohol vermeiden. Es ist bekannt, daß 40% der Stewardessen Schlafmittel nehmen. Sie wirken sich negativ auf den Schlafablauf aus. Die Effekte können sich in Verbindung mit anderen Medikamenten potenzieren. Autogenes Training hilft, auch für Kurzzeit-Regeneration. 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 Körperzeit⁵.

Leider mangelt es noch sehr an detaillierten Informationen. Wichtig wäre, Körperrhythmen während des Fluges zu registrieren, Schlafnotizen zu machen und die Müdigkeit anzugeben. Daraus könn-

ten 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 Wever (1979), Mills et al. (1978)). Auch Simulationen mit Modellen sind hilfreich (Gander et al. (1985), Klein et al. (1970), Johnsson and Fröberg (1974), Gundel and Spencer (1992)). So sind beispielsweise Anpassungen an neue Zeitzonen unterschiedlich, je nachdem, ob man nach Osten oder nach Westen reist (Abbildung 8.2 und 8.3). In einer Publikation 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 (Jauhar and Weller (1982)).

⁴Zu viel Aufmerksamkeit wird auf den Piloten gerichtet. Stattdessen sollte die Mannschaft mehr berücksichtigt werden. Gruppendynamik, Führungsstil, Persönlichkeitsstruktur der Mannschaft, Kommunikationsart sind wichtig.

⁵Die Aeroflot benutzte bei ihren Piloten Schlaf in vollständiger Isolation und vermied möglichst Nachtflüge.

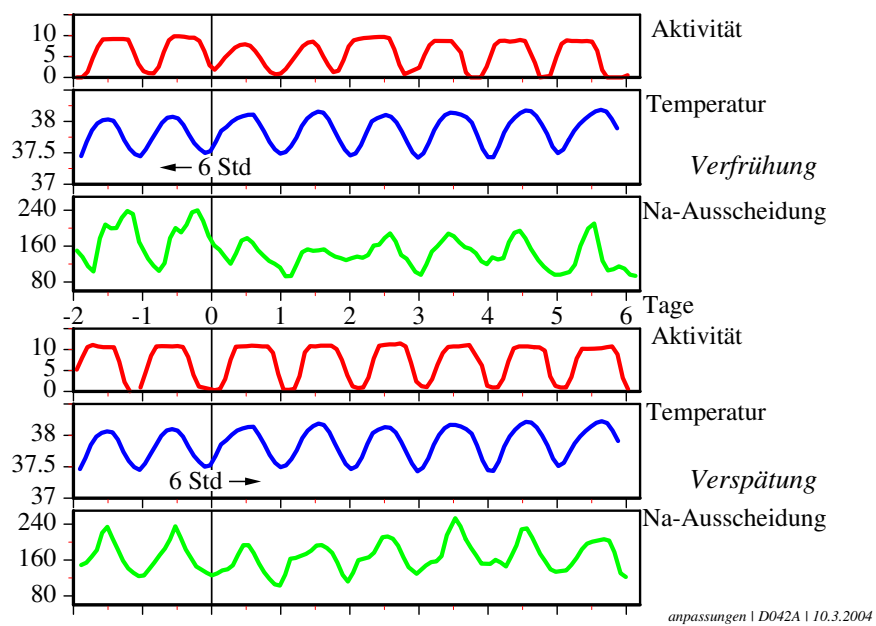


Abbildung 8.2: Verschiebung von Körperfunktions-Rhythmen nach Flügen nach Osten (obere Kurven: Verfrühung für Aktivität (rot), Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$, blau), und Kaliumausscheidung im Urin (mg/h, grün). Anpassungen von Körperfunktionen nach Flügen nach Westen (untere Kurven, Verspätung). Flugzeit: schwarze senkrechte Linie. Nach Wever (1979). d042A/anpassungen-zeitzonen

8 Jetlag als Folge des Reisens über Zeitzonen hinweg

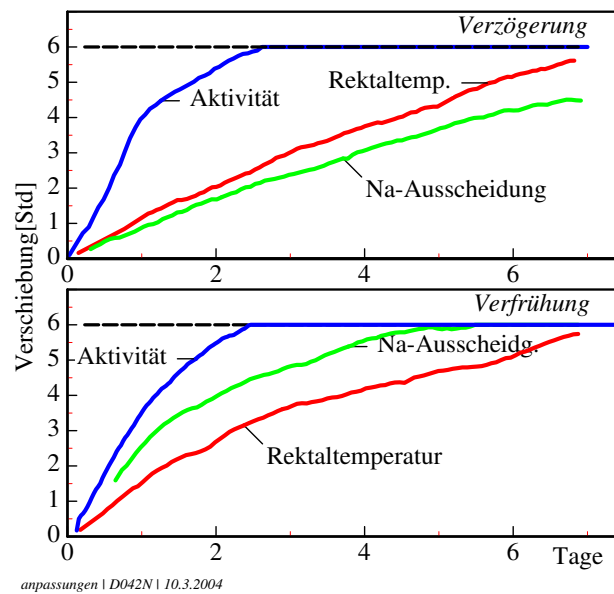


Abbildung 8.3: Anpassung von Körperfunktionen nach Flügen: Die Kurven zeigen, wie lange es dauert, bis sich verschiedene Körperfunktionen (Aktivität (rot), Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$, blau), und Natriumausscheidung im Urin (mg/h, grün) an die neuen Zeitzonen nach West- (obere Kurven, Verzögerung) und Ostflügen (untere Kurven, Verfrühung) angepasst haben. Nach Wever (1979). d042/anpassungen-zeitzonen

9 Welche Bedeutung haben Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen?

Rhythmen können von den Organismen auch eingesetzt werden, bestimmte Aufgaben zu lösen. Zum Beispiel kann die Tageslänge mit einer Tagesuhr gemessen werden und daraus die Jahreszeit bestimmt werden. Diese Fähigkeit zum photoperiodischen Zeitmessen spielt bei sehr vielen Pflanzen und Tieren der gemäßigten und höheren Breiten der Erde eine wichtige Rolle. Sie können sich dadurch rechtzeitig auf ungünstige Umweltbedingungen einstellen und damit zum Beispiel den kalten Winter oder den trockenen und heißen Sommer überstehen.

In den vorausgegangenen Abschnitten hatten wir bereits im Zusammenhang mit Schichtarbeit und Jetlag einige 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 Costa (1997)).

Da die Empfindlichkeit des Körpers auch auf viele Arzneimittel tagesperiodisch schwankt, ist es nicht gleichgültig, wann man Medikamente zu sich nimmt. Das ist bei solchen Mitteln 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 (Lemmer (1996), Hildebrandt et al. (1998)).

Auch bei Operationen spielen tagesperiodische Änderungen der Empfindlichkeit eine Rolle. Schmerz wird zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich stark empfunden (Jores and Frees (1937)). Am stärksten sind Schmerzen gegen 18 Uhr, nachts und morgens sind sie schwächer. Da das Schmerzempfinden zentral geregelt ist, sollten schmerzhafte Eingriffe zum Beispiel bei Zahnbehandlungen morgens gemacht werden. Allerdings ist dann die Leistungsfähigkeit der Zahnärzte nicht optimal (sondern erst nachmittags).

9.1 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 Herzschlag verlangsamt wurde. Hätte er die Untersuchung zu einer anderen Zeit gemacht, wäre der Unterschied viel ge-

9 Bedeutung von Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen

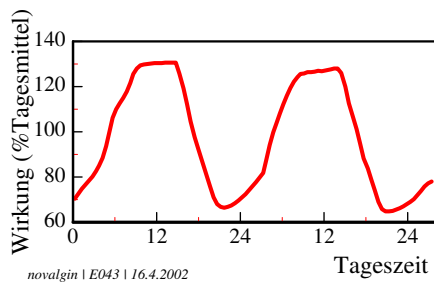


Abbildung 9.1: Die schmerzstillende Wirkung von Novalgin (Prozent des Tagesmittels) ist am Morgen und frühen Nachmittag größer als am Abend und in der Nacht. Nach Hildebrandt et al. (1998). d043/novalgin

ringer 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 je nach Tageszeit sehr unterschiedlich auf von außen angebotene Substanzen wie Aspirin, Appetitzügler, Schlafmittel (Barbiturate), Amphetamine, Endotoxine oder Gifte. Auch Röntgenstrahlen wirken zu unterschiedlichen Tageszeiten verschieden. Hier einige weitere Beispiele:

- Novalgin wirkt am Tage stärker schmerzstillend als am Abend und in der Nacht (Abbildung 9.1).
- 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 (Reinberg and Sidi (1966)).
- Digitalis wirkt nachts doppelt so stark wie am Tage.
- Glucocorticoide sind am Tage wirksamer als nachts und haben weniger Nebeneffekte.

- Die optimale Zeit für Medikamente gegen cardiovasculäre, endokrine 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 (Haus and Halberg (1972)).
- 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 Nebennierenrindensekretion 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.

Man kann und soll also den Zeitpunkt für Medikamente optimieren.

Andererseits beeinflussen Medikamente auch den Tagesrhythmus. Quiaon, ein Beruhigungsmittel, das aber die Aktivität und Leistung erhöht, ist dafür ein Beispiel

(Simpson et al. (1973)). Auch Melatonin wirkt auf den Tagesrhythmus (Abbildung ?? und Lewy et al. (1992)). 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 Desynchronisation (zwei innere Rhythmen verlaufen nicht mehr synchron miteinander) Ursache bestimmter Krankheiten wäre, könnte durch solche Pharmaka die normale Phasenbeziehung wiederhergestellt werden.

Weiterführende Literatur siehe Reinberg (1974), Reinberg and Smolensky (1983), Lemmer (1996).

9.2 Schlafstörungen und circadianer Rhythmus

Schlafstörungen kommen häufig vor¹. Sie sind nicht nur störend, sondern auch gefährlich. Narkolepsie ist ein Beispiel, Schlafwandeln ein anderes. Krippentod (sudden infant death syndrome, SIDS) tritt ebenfalls im Schlaf auf. Mehr Details über Schlafstörungen und ihre Therapie in Eastman et al. (1995), Richardson and Malin (1996), Czeisler and Dijk (1995) und Kelly (1991a).

Schlafstörungen werden eingeteilt in

¹Etwas 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.

1. Störungen des Einschlafens und Durchschlafens,
2. Schlaflosigkeit,
3. Hypersomnie (beispielsweise Narkolepsie, Schlaf-Apnoe, idiopathische Hypersomnie),
4. Störungen des Schlaf-Wach-Musters und Fehlfunktionen des mit Schlaf verbundenen Verhaltens (Beispiele, die vor allem bei Kindern auftreten, sind Alpträume, Schlafwandeln, Bettnässen).

Hier einiges zu Schlafstörungen, die mit dem circadianen System zu tun haben:

Temporäre Schlaflosigkeit kommt oft vor, wenn die Schlafzeiten ihre Phasenbeziehung zum Tag-Nacht-Rhythmus geändert haben. Diese Beziehung kann bei Schichtarbeitern (siehe Kapitel 7) und bei Jetlag gestört sein (siehe Kapitel 8). Im Fall eines verzögerten Schlafphasen-Syndroms ist das Einschlafen gestört. Es kommt häufig bei Menschen vor, die zum Abendtyp gehören. Sie haben keine Probleme, wenn sie zum Beispiel zwischen 4 Uhr morgens und 12 Uhr einschlafen. Ihr Schlaf ist also nicht per se gestört. Er ist nur anders an den Tag-Nacht-Rhythmus angepasst. In solchen Fällen ist eine Therapie angebracht, bei der der Rhythmus wieder normalisiert wird. Schlafstörungen vieler Schichtarbeiter könnten vermieden werden, wenn bessere Schichtpläne verwendet würden, wie in Kapitel 7 gezeigt.

Selbst unser 'normales' Schlafmuster ist vielleicht nicht optimal. Es gibt nämlich Hinweise, daß eine Siesta zusätzlich zum Nachtschlaf natürlicher (Abbildung 9.2, Wehr et al. (1993)) und erholsamer ist (Strogatz et al. (1987)). Er ist bei den Völkern der Mittelmeerländer verbreitet und

9 Bedeutung von Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen

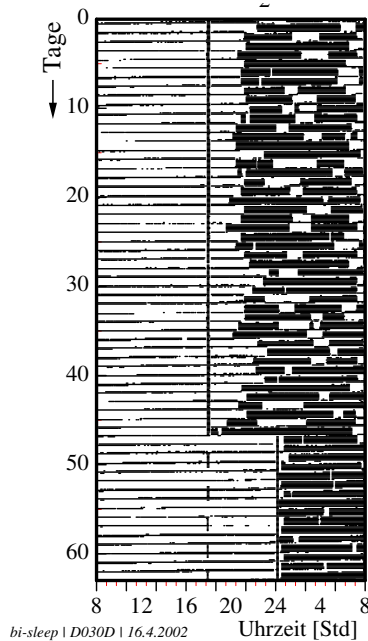


Abbildung 9.2: Schlaf einer jungen Frau unter langen künstlichen Nächten mit 14 Stunden Dauer, oberer Teil, und unter 8 Stunden (unten). Die schwarzen Balken zeigen den elektro-physiologisch erfassten Schlaf. Beachte das bimodale Schlafmuster in der Zeit mit langen Nächten mit 3-5 Stunden Schlafschüben, 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 Wehr et al. (1993). d030D/ bimodal sleep

kommt auch bei älteren Menschen häufiger vor (Carskadon and Dement (1987)).

In einigen Fällen ist die Schlafenszeit einer Person nicht mit dem 24 StundenTag synchronisiert. Stattdessen zeigen diese Menschen Freilauf mit einer Periodenlänge, die der Geschwindigkeit ihrer circadianen Uhr entspricht. Solche Personen haben Schlafschwierigkeiten während der Zeit, zu denen ihre aktive Phase mit der Nachtzeit zusammenfällt (Kokkoris et al. (1978)). Der Schlaf von Blinden ist aus dem gleichen Grund oft gestört.

Schlafstörungen wurden auch bei Menschen gefunden, die an bestimmten Geisteskrankheiten (Roth and Roehrs (2000)) wie Schizophrenie² (Roschke and Aldenhoff (1993), Dealberto (1992), Kes-havan et al. (1990)), Epilepsie (Shome (1996)) und endogenen Depressionen leiden³ (Southmaid et al. (1991), Roschke et al. (1994), Goldenberg (1993); siehe auch Abschnitt 9.4). Bei Narkoleptikern (Kahn et al. (2001)) ist das circadiane System geändert, aber prinzipiell intakt⁴.

²Unter Schizophrenie leidende Menschen gehen früh zu Bett und stehen früh auf.

³Manisch-Depressive gehen spät zu Bett und stehen spät auf.

⁴Narkoleptiker zeigen plötzliche kurze Schlafat-tacken während des Wachseins. Sie sind mit einem niedrigen Muskeltonus ('Kataplexie') verbunden und dauern gewöhnlich 10-20 Minuten. Typisch ist ein leerer Blick. Das EEG ist während einer Attacke wie im REM-Schlaf. Offenbar ist bei Narkoleptikern der ultradiane Rhythmus des REM-Schlafes nicht normal, sondern fragmentiert und dehnt sich in die Wachperiode aus (Reid et al. (1998)). Nach der Attacke fühlt sich die betroffene Person erfrischt. Routinearbeit wird fortgesetzt, ist aber mit vielen Fehlern behaftet. Wegen der Atonie während der Attacke kann es leicht zu Autounfällen kommen. In etwa 0.04 bis 0.09 % der Fälle von Narkolepsie fallen die betroffenen Personen sogar in Koma. Mit einem kurzen Schlaf während des Tages (Nickerchen) können narkoleptische Attacken normalerweise vermieden werden (Naitoh et al. (1969)).

9.3 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 Rosenthal et al. (1984). Die Krankheit beginnt im späten Herbst und Winter (Oktober bis Dezember auf der nördlichen Halbkugel) und am Ende des Frühlings (März auf der nördlichen Halbkugel). 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 (Teng et al. (1995)⁵. 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 Lichthunger (Wehr and Rosenthal (1989), Lam and Levitt (1999)). SAD Patienten reagieren empfindlicher auf Änderungen in der natürlichen Tageslänge (Guillemette et al. (1998)). Im Winter sind sie besonders empfindlich auf Licht (Terman and Terman (1999)). Es wurde vermutet, daß

⁵siehe aber auch Magnusson and Boiwin (2002) und die dortigen Referenzen

SAD durch Änderungen in der Photoperiode induziert wird und daß die Dauer der Melatoninsekretion die Wirkung der Photoperiode auf das Verhalten bestimmt (siehe Wehr (2001) und Abschnitt 5.8). Die Wirkungen scheinen in höheren Breiten ausgeprägter zu sein (Übersichtsartikel Lam and Levitan (2000)). Bei 60% der Patienten hat eine Therapie mit hellem Licht im Winter Erfolg bei der Behandlung von SAD (Terman et al. (1998)). Die Wirkung geht über die Augen (Wehr et al. (1987)). 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 (Wehr et al. (2001), siehe aber die Diskussion in Magnusson and Boiwin (2002)).

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 (Rosenthal et al. (1993), Joffe et al. (1993), Teicher et al. (1995)). Es scheint auch keinen Unterschied zu geben zwischen Bestrahlungen am Morgen, mittags oder am Abend (Lewy et al. (1998), Meesters et al. (1995), Thalen et al. (1995)); siehe jedoch Leibenluft et al. (1996). Die Be-

9 Bedeutung von Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen

handlungen sollten mindestens eine, möglichst aber drei Wochen dauern (Eastman et al. (1998)). Simulation von Dämmerung verbessert die Wirkung der Lichtbehandlung (Meesters (1998)). 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 (Wehr and Rosenthal (1989)). Sie wurde längst nicht so gut untersucht wie die Winter-SAD. Sommerdepressionen kommen in *geringeren* Breitengraden häufiger vor. Es wurde vorgeschlagen, daß hohe Temperatur und nicht die Photoperiode für diesen Typ von SAD zuständig ist (Lam and Levitt (1999)). Da sich das jahreszeitliche Muster der Reproduktion des Menschen und SAD ähneln, könnten beide eine gemeinsame biologische Ursache haben.

Interessanterweise liegt die Hauptkonzeptionszeit 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 (Pohl and Giedke (1987)). 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?⁶ Oder ist das circadiane System geändert,

⁶Weist zum Beispiel die Retina der SAD Patienten Besonderheiten auf? Oder sind soziale Zeitgeber zu schwach, um bei diesen Patienten den Rhythmus zu synchronisieren?

beispielsweise desynchronisiert, mit veränderter Amplitude oder einer Phasenlage, die früher oder später liegt als bei der Norm (Bunney and Bunney (2000), Korengevel et al. (2000), Thompson et al. (1997))? Die Lichttherapie (Lam et al. (1997), Partonen and Lonnqvist (1996)) oder natürliches Licht (Wirz-Justice et al. (1996)) würde in diesem Falle den Rhythmus neu anstossen oder resynchronisieren.

Ferner scheint bei SAD Patienten das serotonerge System des Gehirns gestört zu sein (Schwartz et al. (1998), Neumeister et al. (1997)). Mit Serotonin-Aufnahmehemmern kann SAD wirksam therapiert werden (Thorell et al. (1999)). Allerdings wirken weder Licht noch Serotonin-Aufnahme-Hemmer bei besonders kranken Patienten (Schwartz et al. (1996)).

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 Magnusson and Boiwin (2002))

Viele Fragen zur Beziehung zwischen Licht, SAD und der circadianen Uhr bleiben unbeantwortet (siehe Levitt et al. (1996), Lee et al. (1997), Meesters et al. (1999), Magnusson and Boiwin (2002)). Mehrere Typen des SAD sind bekannt. Bei einigen ist die Reaktion auf Licht nur gering (Terman et al. (1996)). Für spezielle Literatur zu SAD siehe Neumeister et al. (1998), Wirz-Justice and Graw (1999), Zully and Wirz-Justice (1998) und zwei Artikel in Touitou (1998). Zur praktischen Anwendung der Therapie siehe Lam and Levitan (2000), Lam et al. (1997), Rosenthal and Oren (1995) und Dalglish et al. (1996). Neuere Über-

sichtsartikel sind von Magnusson and Boiwin (2002) und Partonen and Magnusson (2001). Lichtwirkungen wurden von Lam (1998) diskutiert. Siehe auch die WEB-Seite der Kanadischen Konsensus-Leitlinien zur Behandlung von SAD (Lam and Levitt (2002)).

9.4 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 63).

Es gibt eine Reihe von Befunden, nach denen das circadiane System bei endogenen Depressionen Besonderheiten aufweist (siehe Unterabschnitt ??, Halaris (1987)). 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 Kripke (1984) ein zu schneller Oszillator (Periodenlänge nur 21.8 Stunden) sein. Dadurch kann er nicht wie die anderen Rhythmen auf den 24-Stunden Tag synchronisiert werden. Als Folge 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 (Jauhar and Weller (1982)) 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 9.4 und Halaris (1987)). Das bestätigte sich (Johnsson et al. (1979, 1980)). Es wurde spekuliert, daß Li^+ -Salze die Kopplung von Oszillatoren im circadianen System beeinflussen (Engelmann et al. (1983)). Später wurde auch bei Affen nachgewiesen, daß Li^+ -Salze den circadianen Rhythmus verlangsamen (Welsh and Moore-Ede (1990)).

Manisch-depressive Patienten, besonders Frauen, sind auf Licht überempfindlich. Auch Depressionen sind unter Frauen häufiger. Vielleicht brauchen Frauen mehr Licht zur Synchronisation des Rhythmus (A6).

Neben diesen Unterschieden gibt es aber auch eine Reihe von biochemischen und physiologischen Besonderheiten.

So haben endogen Depressive⁷ 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 (Nemeroff (1998)) (Abbildung 1.9).

9.5 Schizophrenie als Nocturnalismus

Es wurde in einer ethologischen Hypothese vorgeschlagen, die Geisteskrankheit Schizophrenie als Nocturnalismus aufzufassen (Feierman (1982)). 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.

Schizophrenie ist die verbreitetste Geisteskrankheit (Kraepelin (1896), Bleuler (1911)). 1% der Bevölkerung zeigt sie phänotypisch. Bisher gibt es keine Möglichkeit, sie zu behandeln. Schizophrenie sind asozial, solitär. Sie haben falsche (unlogische) Ideen ('Delusionen'), interpretieren sensorische Wahrnehmung falsch ('Haluzinationen'), obwohl sie klar empfinden (Kurzzeitgedächtnis nicht ge-

stört). Im nicht verbalen Verhalten zeigen sie unangemessene Affekte, das motorische Verhalten ist komisch, manchmal bizarr. Schizophrene denken ungeordnet, sind nicht-zielgerichtet, 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 (1982) 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 cerebrosponialer 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 Wachzustand im Licht (und im Dunkeln) haben (siehe Tabelle 9.1).

Phylogenetisch ist das vielleicht so zu verstehen, dass es für soziale Gruppentiere wie den Menschen günstiger ist, wenn ein Teil der Gruppenmitglieder Nacht-aktiv 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 Narcoleptikern mit polyphasischem Schlaf

⁷5-12% 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.

9.5 Schizophrenie als Nocturnalismus

Tabelle 9.1: Gehirn-Zustand Normaler (genetisch diurnal) und Schizophrener (genetisch nocturnal) im Schlaf- und Wachzustand im Licht und im Dunkeln. Nach Feierman (1982)

	diurnal		nocturnal	
	Licht	Dunkel	Licht	Dunkel
Schlaf	P	P	P	wP
Wach	NP	NP	<i>P</i>	NP

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?

9 Bedeutung von Rhythmen für den gesunden und kranken Menschen

10 Vorschläge für Beobachtungen und Versuche

Hier stelle ich eine Reihe von Beobachtungen und Versuchen vor, die anregen sollen, sich mit diesem interessanten Gebiet etwas näher zu beschäftigen. Schon die Römer wußten, daß man am besten durch Tun lernt:

Verba docent
exempla trahunt¹

Es soll im Folgenden gezeigt werden, wie der Tagesrhythmus eines Kleinkindes beobachtet werden kann, wie der chronobiologische Phasentyp eines Menschen bestimmt wird und ob wir eine Kopfuhr besitzen.

10.1 Tagesrhythmus eines Kleinkindes

Wenn wir aus der Umwelt keine Zeitsignale ('Zeitgeber') des Tages mehr bekommen (zum Beispiel, wenn wir uns für einige Tage in einer Höhle aufhalten (Siffre (1975)) oder in einem gut isolierten Bunker (Wever (1979), Moore-Ede et al. (1982)), würden wir feststellen, daß wir weiterhin im tagesperiodischen Wechsel zu Bett gehen und aufstehen würden. Auch unsere Körpertemperatur, die Urinmenge und die Konzentration ihrer Bestandteile, unsere körperliche und geistige Leistungsfähigkeit würden diesen Wechsel zeigen (? , Aschoff (1983)). Allerdings würde unter diesen

Bedingungen die Periodenlänge, also beispielsweise der zeitliche Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Temperaturmaxima, nicht mehr genau 24 Stunden betragen wie im normalen Tag/Nacht-Wechsel. Stattdessen weicht die Periode jetzt von 24 Stunden ab und beträgt zum Beispiel 24.3 Stunden bei einem bestimmten Menschen, bei einem anderen vielleicht 24.7 Stunden. Diese 'Freilaufperiode' ist charakteristisch für jeden Menschen und ist unter Freilauf-Bedingungen in der Regel länger als 24 Stunden (siehe Seite 1). Sobald wir wieder unter dem Einfluß von Zeitgebern stehen, ist unser Tagesrhythmus exakt 24 Stunden. Es gibt gelegentlich Ausnahmen: Menschen, bei denen trotz Zeitgeber Freilauf des Tagesrhythmus zu beobachten ist. Das kommt bei manchen Blinden vor, aber auch - selten- bei Sehenden. Eine weitere Ausnahme findet man beim neugeborenen Kind.

Beim Säugling ist der Schlaf-Wach-Rhythmus nicht wie beim Erwachsenen auf die Nacht beschränkt. Vielmehr schläft ein Baby in Schüben von einigen Stunden über den Tag verteilt, und auch das Trinken hat diesen Rhythmus. Mit der Zeit entwickelt sich dann ein Tagesrhythmus, der diesen 'ultradianen Rhythmus' überlagert. Er ist aber zunächst noch nicht auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert, wie Abbildung 10.1 zeigt. Erst nach einigen Lebenswochen entwickelt sich die Fähigkeit, dem 24-Stunden-Tag folgen zu können.

Die Aktivität eines Säuglings kann mit

¹Worte belehren, Beispiele bringen voran

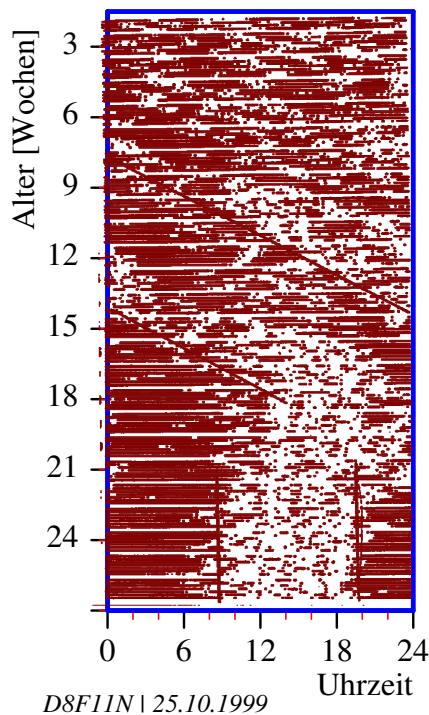


Abbildung 10.1: Schlaf-Wach-Zeiten eines Kleinkindes in den ersten 26 Lebenswochen (nach Kleitman et al 1963, verändert). In den ersten 16 Wochen sind die Schlafzeiten (—) durch häufiges Aufwachen gekennzeichnet. Man erkennt einen 'Freilauf' von ca. 24,5 Stunden im Bereich zwischen Woche 9 und 18. Von der 22. Woche ab ist das Kind auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert. Die Aktivitätszeiten sind vor allem am Tage, die Schlafenszeiten in der Nacht, die Eltern atmen auf.

Druck-empfindlichen Matratzen gemessen werden, die käuflich sind (aber teuer). Mit etwas Geschick lassen sich vielleicht auch Druck-Sensoren unter der Matratze anbringen.

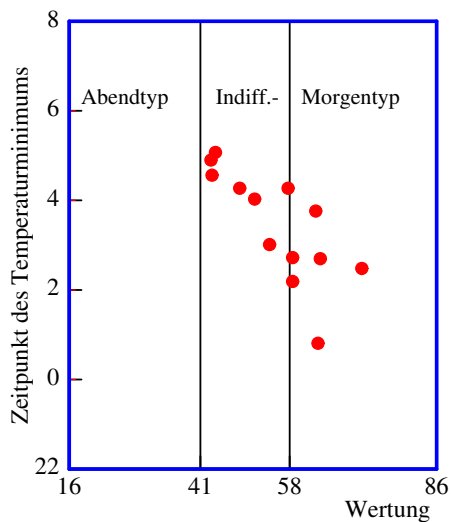
Einfacher ist es aber, wenn die Mutter notiert, wann ihr Kind schläft oder wach ist, und wann es trinkt. Wenn sie sich dabei nach dem Kind richtet und nicht nach ihren eigenen Vorstellungen, kann aus den Meßdaten ersehen werden, ob und wann das Baby einen synchronisierten Tagesrhythmus entwickelt (siehe Abbildung).

Abbildung 10.2: Trinkzeiten meiner Tochter Lerke in den ersten xx Lebenswochen (unveröffentlicht). In den ersten 13 Wochen erfolgt das Trinken in einem xx-Rhythmus. Man erkennt nach 34 Tagen einen 'Freilauf' von 24,03 Stunden (schräg verlaufender Strich im oberen Teil der Abbildung). Von der 10. Woche ab ist das Trinkmuster zwar weiterhin 'ultradian', aber auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert.

10.2 Lerche oder Eule?

Wir wollen einen Test durchführen, der zeigen soll, zu welchem chronobiologischen Phasentyp Du gehörst. Dazu wird ein Fragebogen ausgefüllt (siehe Seite 70). Der chronobiologische Phasentyp ergibt sich aus der Summe der Punkte (fett gedruckt am Beginn einer Frage) und ist in Tabelle 10.1 dargestellt. Alter, Geschlecht, Beruf, Arbeitszeiten, Tagesablauf sollten notiert werden, wenn Ergebnisse mehrerer Personen vorliegen (zum Beispiel von Schülern einer Klasse). Wenn man gleichzeitig auch den Tagesrhythmus der Körpertemperatur messen würde (mit besonderen Geräten, die in der Regel für Laien

zu teuer sind), ergäben sich besondere Beziehungen zwischen der zeitlichen Lage des Körpertemperatur-Minimums in der Nacht und dem chronobiologischen Phasentyp (Abbildung 10.3). Bei Abendty-



phasentyp | D8F14 | 25.10.1999

Abbildung 10.3: Abhängigkeit des Zeitpunktes des nächtlichen Körpertemperatur-Minimums (Ordinate) vom chronobiologischen Phasentyp (Abend-, Indifferenz-, Morgentyp). Die Zahl 16 repräsentiert einen extremen Abendtyp, die Zahl 86 einen extremen Morgentyp.

pen liegt das Minimum später, bei Morgentypen früher. Diese Ergebnisse sind wichtig im Hinblick auf Probleme der Schichtarbeit, da sich gezeigt hat, dass ausgesprochene Morgentypen für Spätschichten sehr ungeeignet sind (Akerstedt (1984), ?, Knauth and Rutenfranz (1975), siehe auch Kapitel 7).

Auch andere praktische Anwendungen können sich daraus ergeben. Es gibt Hinweise, dass die chronobiologische Phasenlage des Menschen auch von seinem Alter abhängt und während der Schulzeit Schwankungen unterliegt. Darauf wird

leider in unserer Gesellschaft kaum Rücksicht genommen. Möglicherweise könnten viele Verkehrsunfälle von Schulkindern vermieden werden, wenn die Schulzeiten sich mehr nach den chronobiologischen Gegebenheiten der Kinder richten würden. Selbstverständlich hängt auch die Leistungsfähigkeit des Schülers sehr stark von der Phasenlage des tagesperiodischen Systems ab. Das lässt sich leicht experimentell demonstrieren. Hier gibt es noch eine Fülle von interessanten und wichtigen Untersuchungsmöglichkeiten. Jemand hat behauptet, es würden mehr Ehen in die Brüche gehen, weil die Ehepartner verschiedene Phasenlagen ihrer Tagesrhythmik besitzen, als aus anderen Gründen.

Eine ausführliche Beschreibung dieser Versuche ist im Buch Engelmann 2004: Rhythmen in Organismen- Beobachten, experimentieren, messen und auswerten zu finden.

10 Vorschläge für Beobachtungen und Versuche

Fragebogen zum chronobiologischen Phasentyp

Diese Liste besteht aus Fragen, die sich auf Deine Aktivität und Dein Wachheitsgefühl morgens und abends beziehen. Bei der Beantwortung von Frage 1-4 solltest Du davon ausgehen, dass Du tagsüber 8 Stunden zu einer *von Dir selbst* gewählten Zeiten arbeiten mußt. Beantworte alle Fragen ehrlich. Kreuze nur eine Antwortmöglichkeit an.

Wie schwierig wäre es für Dich, wenn Du immer erst um 01:00 Uhr ins Bett gehen dürftest?

- 4 Sehr schwierig, ich würde sehr lange schrecklich müde sein.
- 3 Ziemlich schwierig, ich würde mich eine zeitlang müde fühlen.
- 2 Nicht schwierig, ich würde mich ein wenig müde fühlen.
- 1 Keine Schwierigkeiten, kein Problem.

Wie schwierig wäre es für Dich, wenn Du immer um 06:00 aufstehen müsstest?

- 1 Sehr schwierig, ich würde mich noch schrecklich müde fühlen.
- 2 Ziemlich schwierig, ich würde mich noch müde fühlen.
- 3 Nicht schwierig, etwas unangenehm, kein großes Problem.
- 4 Keine Schwierigkeiten, kein Problem.

Stell Dir vor, Du hast Dich für ein Fitness-Training entschlossen. Dein/e Freund/in macht den Vorschlag, zweimal pro Woche eine Stunde zu trainieren. Für ihn/sie ist die beste Zeit morgens von 7-8 Uhr. Wie wäre das für Dich?

- 4 Diese Zeit fände ich optimal.
- 3 Es würde schon gehen.
- 2 Es würde mir schwer fallen, eine spätere Zeit wäre mir lieber.
- 1 Es würde mir zu schwer fallen.

Stell Dir vor, Du hast Dich für ein Fitness-Training entschieden. Dein/e Freund/in macht den Vorschlag, zweimal pro Woche eine Stunde abends zu trainieren. Für ihn/sie ist die beste Zeit abends von 23-24 Uhr. Wie wäre das für Dich?

- 1 Diese Zeit fände ich optimal.
- 2 Es würde schon gehen.

- 3 Es würde mir schwer fallen, eine frühere Zeit wäre mir lieber.
- 4 Es würde mir zu schwer fallen.

Streiche bitte an, zu welcher Zeit Du *gewöhnlich* zu Bett gehst.

Beispiel:

20:00 21:00 22:00 23:00 24:00 01:00 02:00 03:00

20:00 21:00 22:00 23:00 24:00 01:00 02:00 03:00

Streiche bitte an, zu welcher Zeit Du *gewöhnlich* aufstehst.

05:00 06:00 07:00 08:00 09:00 10:00 11:00 12:00

Gib an, ob Du eine morgen- oder abend-aktive Person bist.

- 5 Ausgesprochen morgen-aktiv.
- 4 Mässig morgen-aktiv.
- 3 Weder das eine noch das andere.
- 2 Mässig abend-aktiv.
- 1 Ausgesprochen abend-aktiv.

Zur Auswertung des Fragebogens siehe Tabelle 10.1²

Tabelle 10.1: Bewertung des chronobiologischen Phasentyps aus dem Ergebnis des Niederländischen Fragebogens

Chronobiologischer Phasentyp	Punktzahl
ausgesprochener Abendtyp	7-10
schwach ausgeprägter Abendtyp	11-14
Indifferenztyp	15-21
schwach ausgeprägter Morgentyp	22-25
ausgesprochener Morgentyp	26-31

²Diese Tabelle sollte erst zur Verfügung stehen, wenn der Fragebogen ausgefüllt worden ist

10.3 Unsere Kopfuhr

Bienen haben einen Zeitsinn: Sie können sich an bestimmte Zeiten erinnern, zu denen es bei Pflanzen Nektar oder Pollen zu holen gibt. Auch der Mensch scheint einen Zeitsinn zu haben. Jedenfalls wird behauptet, daß manche Menschen mit einer 'Kopfuhr' nachts zu bestimmten Zeiten aufwachen können, ohne eine Uhr zu benutzen (Clauser (1954)). Sie können sich zum Beispiel sagen: Ich möchte heute Nacht um 3 Uhr wach werden. Oft benutzen sie dann noch bestimmte Riten. Sie klopfen zum Beispiel vor dem Insbett gehen drei mal an die Bettkante. Diese Menschen schlafen ganz normal ein, schlafen tief und gut und wachen kurz vor oder nach dem vorgenommenen Zeitpunkt auf (Abbildung 10.5). Clausen hat diese Fähigkeit auf eine *Kopfuhr* zurückgeführt, die beim Menschen vielleicht ähnlich wie bei den Bienen funktioniert und als Wecker benutzt werden kann.

Vielleicht hast auch Du eine Kopfuhr? In diesem Kapitel wird gezeigt, wie Du das mit einem umgebauten Wecker feststellen kannst. Benutze eine Batterie-betriebene Weckeruhr. Am Abend nimmst Du Dir vor, zu einer bestimmten Zeit aufzuwachen. Der Wecker wird vorher auf 12 Uhr gestellt. Er bleibt auf dieser Zeit stehen, weil zwischen den einen Kontakt der Batterie und der Batterie-Halterung ein Stück Pappe geschoben wird (Abbildung 10.4). Es kann also kein Strom fließen. Dieses Pappstück ziehst Du einfach heraus, wenn Du nachts zur vorgenommenen Zeit aufwachst. Schau nicht auf die Uhr, sondern schlafe einfach wieder ein.

Am nächsten Tag liest Du von der Weckeruhr ab, auf welcher Uhrzeit sie steht, und rechnet die Stunden zurück. Dann weißt Du, wann die Uhr in Gang gesetzt wurde, als der Kontakt zur Batterie hergestellt wurde. Wenn Du Dir zum

Beispiel vorgenommen hattest, um 4:30 aufzuwachen und Dein Wecker zeigt morgens um 8:00 auf 3 Uhr, dann warst Du drei Stunden vorher aufgewacht, also um 5:00 Uhr. Du wärest dann also um eine halbe Stunde zu spät aufgewacht.

In Abbildung 10.5 sind einige Beispiele gezeigt von Leuten, die den vorgenommenen Zeitpunkt (0 in der Abbildung) ziemlich genau trafen.

Es ist nicht bekannt, ob für die Kopfuhr beim Menschen die circadiane Uhr benutzt wird. Das könnte man vielleicht prüfen, wenn eine Person mit gut entwickelter Kopfuhr nach Ost-West- oder West-Ost-Flügen am Tag nach dem Flug den Test macht. Die Tagesuhr braucht einige Tage, bis sie auf die neue Zeit verstellt ist. Es müßte dann also Miss-Weisungen in Bezug auf die Ortszeit geben, weil die circadiane Uhr sich noch nach der alten Ortszeit richtet. Wenn aber eine Art Sanduhr (Intervall-Zeitmessung) benutzt wird, sollte die Fähigkeit auch nach einem Flug über Zeitzonen hinweg vorhanden sein.

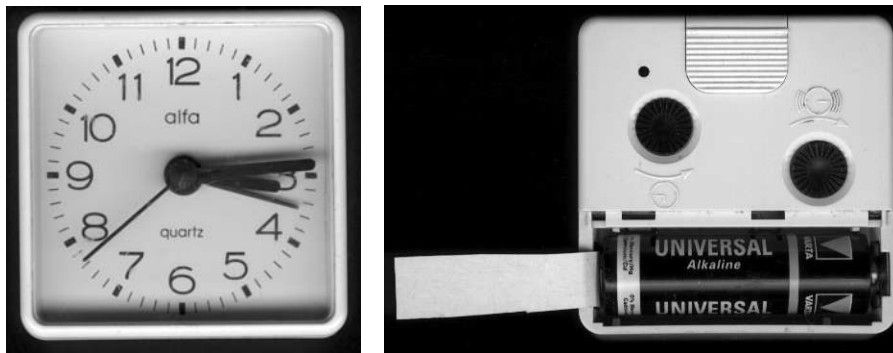


Abbildung 10.4: Weckeruhr wird am Abend auf 12 Uhr gestellt und eine Pappe zwischen Batterie und Halterung geschoben. Wird in der Nacht beim Aufwachen (geplant: 3:30 Uhr) die Pappe herausgezogen, läuft der Wecker von da ab, weil wieder Kontakt zur Batterie ist. Am nächsten Tag braucht man nur auf die Weckeruhr zu schauen (zum Beispiel 8:00 morgens) und die Stunden zurückrechnen (hier: 3 Stunden 14 Minuten), um zu wissen, zu welcher Zeit in der Nacht die Uhr in Gang gesetzt wurde, wann man also aufwachte ($8:00$ minus $3:14 = 4:46$ Uhr, also 1 Stunde und 18 Minuten nach dem geplanten aufwachen. Da war also in diesem Fall wohl nichts mit einer genauen Kopfuhr. Jedenfalls wäre der Zug weg, wenn man sich auf diese Uhr verlassen hätte

10 Vorschläge für Beobachtungen und Versuche

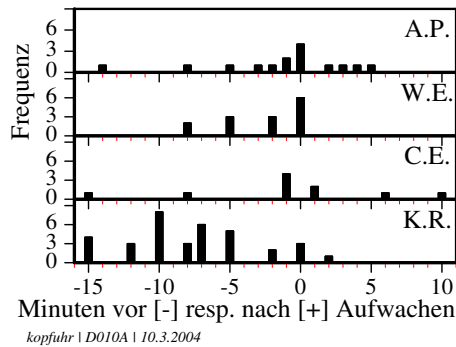


Abbildung 10.5: Einige Menschen besitzen eine Kopfuhr. Durch sie können sie ohne Wecker nachts zu einer bestimmten Zeit aufwachen. Hier sind Beispiele gezeigt, bei denen die vier Personen A. P., W. E., C. E. und K. R. ihre Kopfuhr ziemlich wirkungsvoll benutzen konnten. Auf der waagerechten Achse ist die Zeit aufgetragen, zu der die Person aufwachte (0 ist die Zeit, die sie sich zum Aufwachen vorgenommen hatte, zum Beispiel 4:00 bei einer Person, 2:30 bei einer anderen). Auf der senkrechten Achse ist aufgetragen, wie oft die betreffende Person zu welcher Zeit dann tatsächlich aufwachte. C. E. ist zum Beispiel in einer Nacht 15 Minuten vor dem geplanten Zeitpunkt aufgewacht. In einer anderen Nacht waren es 8 Minuten vorher. In vier Nächten wachte sie eine Minute vor, in zwei Nächten eine Minute nach dem vorgenommenen Zeitpunkt auf. In zwei weiteren Versuchsnächten wachte sie jeweils 6 beziehungsweise 10 Minuten später auf. Nach Clauser (1954)

Literaturverzeichnis

- A6. Depressions are also found more frequently among women. Perhaps women need more light for the synchronization of their rhythms. *SD3903*.
- A9. Lesions in POAH area disturb the temperature-regulation.
- D. Aeschbach and A. Borbely. All night dynamics of the human sleep. *J. Sleep Res.*, 2:70–81, 1992.
- T. Akerstedt. Work schedules and sleep. *Experientia*, 1984.
- T. Akerstedt. Is there an optimal sleep-wake pattern in shift work? *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 24(Suppl. 3):18–27, 1998.
- T. Akerstedt and J. Fröberg. Psychophysiological circadian rhythms in women during 72 hours of sleep deprivation. *Waking and Sleeping*, 1:387–394, 1977.
- H. Arendt. Efficacy of melatonin treatment in jetlag, shiftwork, and blindness. *J. Biological Rhythms*, 12:604, 1997.
- J. Aschoff. Circadian activity patterns with two peaks. *Ecology*, 47:657–662, 1966.
- J. Aschoff. Biologische Uhren. *Giessener Universitätsblätter*, 9:9–20, 1981.
- J. Aschoff. Circadian control of body temperature. *J. Therm. Biol.*, 8:143–147, 1983.
- M. A. Baker. A brain-cooling system in mammals. *Sc. American*, 240:114–122, 1979.
- B. Barnes. Freeze avoidance in a mammal: Body temperature below 0C in an arctic hibernator. *Science*, 244:1593–1595, 1989.
- C. Becker. Environmental cues of estrus in the North American red squirrel (*Tamiasciurus hudsonicus* Bangs). *Canadian Journal of Zoology*, 71:1326–1333, 1993.
- R. Berger. Comparative aspects of energy metabolism, body temperature and sleep. *Acta Physiol. Scand.*, 133 Suppl. 574:21–27, 1988.
- R. Berger. Cooling down to hibernate: Sleep and hibernation constitute a physiological continuum of energy conservation. *Neurosc. Lett.*, 154:213–216, 1993.
- N. Berner, D. Grahn, and H. Heller. 8-OH-DPAT-sensitive neurons in the nucleus raphe magnus modulate thermoregulatory output in rats. *Brain-Res.*, 831:155–164, 1999.
- Bjerner and Swensson. 1953.
- R. Bleuler. *Handbuch der Psychiatrie*. Deuticke, Leipzig, 1911.
- J. Bligh. *Temperature regulation in mammals and other vertebrates*. North-Holland Publ., Amsterdam, 1973.
- A. Borbely. A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.*, 1:195–204, 1982.
- A. Borbely, I. Tobler, P. Achermann, and B. Geering. Bits of sleep.

Literaturverzeichnis

- Explore the facts behind the mystery. <http://www.unizh/phar/sleepcd>, 1999. US\$99.-.
- J. Boulant. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. *Fed. Proc.*, 40:2843–2850, 1981.
- 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.
- Z. Boulos and M. Terman. Food availability and daily biological rhythms. *Neurosc. Biobeh. Rev.*, 4:119–131, 1980.
- F. H. Bronson. Are humans seasonally photoperiodic? *J. Biol. Rhythms*, 19:180–192, 2004a.
- F. H. Bronson. Not a brick, not even a pebble. *J. Biol. Rhythms*, 19:196–197, 2004b.
- A. Bult, L. Hiestand, E. van der Zee, and C. Lynch. Circadian rhythms differ between selected mouse lines: A model to study the role of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nuclei. 32:623–627, 1993.
- W. Bunney and B. Bunney. Molecular clock genes in man and lower animals: Possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*, 22:335–345, 2000.
- M. Cabanac. Temperature regulation. *Am. Rev. Physiol.*, 37:415–439, 1975.
- S. Campbell and I. Tobler. Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny. *Neurosc. and Biobeh. Rev.*, 8:269–300, 1984.
- M. Carskadon and S. Dement. bimodal sleep xx. 1987.
- C. Clauser. *Die Kopfuhr*. Stuttgart, 1954.
- Cossins. 1987.
- G. Costa. The problem: Shiftwork. *Chronobiol. Intern.*, 14:89–98, 1997.
- D. Cummings. The seasonality of human birth, melatonin and cloud cover. *Biological Rhythm Research*, 33:521–559, 2002.
- C. Czeisler and D. Dijk. Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Sleep Research*, 4 (Suppl. 2):70–73, 1995.
- D, A, and vdH. 2001.
- S. Daan. Activity during natural hibernation in three species of vespertilionid bats. *Neth. J. Zool.*, 23:1–71, 1973.
- S. Daan. Scheduled exposure to daylight: A potential strategy to reduce jetlag following transmeridian flight. *Psychopharmacol. Bull.*, 20:566–568, 1984.
- S. Daan and D. Beersma. Circadian gating of human sleep-wake cycles. In M. Moore-Ede and C. Czeisler, editors, *Mathematical models of the circadian sleep-wake cycle*. Raven Press, New York, 1984.
- S. Daan, D. Beersma, and A. Borbely. Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *AJP*, 246:R161–178, 1984.
- T. Dalglish, K. Rosen, and M. Marks. Rhythm and blues: The theory and treatment of seasonal affective disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 35:163–182, 1996.
- R. Dasilva and F. Minomo. Circadian and seasonal variation of the body temperature of sheep in a tropical environment. *International Journal of Biometeorology*, 39:69–73, 1995.

- Dealberto. sleep disturbances schizophrenia xx. 1992.
- T. Deboer and I. Tobler. Slow waves in the sleep electroencephalogram after daily torpor are homeostatically regulated. *Neuroreport*, 11(881-885), 2000.
- V. Doggett and R. Keilers. *Anat. Rec.*, 142:227, 1962.
- J. Dunlap. Common threads in eukaryotic circadian systems. *Current Opinion in Genetics and Development*, 8:400-406, 1998.
- J. Dunlap. A new slice on an old problem. *Nature Neuroscience*, 3:305-306, 2000.
- B. Dushkov and F. Komolinskii. Rational establishment of cosmonaut work schedules. In M. Gworski, editor, *The Psychophysiology of the labor of astronauts*. Foreign Division Clearinghouse, Department of Commerce, 1968.
- C. Eastman, Z. Boulos, M. Terman, S. Campbell, D. Dijk, and A. Lewy. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. VI. Shift work. *Journal of Biological Rhythms*, 10:157-164, 1995.
- C. Eastman, M. Young, L. Fogg, L. Liu, and P. Meaden. Bright light treatment of winter depression: A placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 55:883-889, 1998.
- Ebeling. 1994.
- D. Edgar and W. Dement. Regular scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse clock. *Am. J. Physiol.*, 261: R928-933, 1991.
- D. Edgar, W. Dement, and C. Fuller. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J. Neurosci.*, 13:1065-1079, 1993.
- D. Edgar, T. Kilduff, C. Martin, and W. Dement. Influence of running wheel activity on free-running sleep/wake and drinking circadian rhythms in mice. *Physiology and Behavior*, 50:373-378, 1991a.
- D. Edgar, C. Martin, and W. Dement. Activity feedback to the mammalian circadian pacemaker: Influence on observed measures of rhythm period length. *Journal of Biological Rhythms*, 6:185-199, 1991b.
- Ehrenstein. shift work proposals.
- C. Ehret, V. Potter, and K. Dobra. Chronotypic action of theophylline and of pentobarbital as circadian Zeitgebers in the rat. *Science*, 188:1212-1215, 1975.
- 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. Wehr and F. Goodwin, editors, *Circadian rhythms in psychiatry*, pages 89-107. Boxwood Press, Pacific Grove, California, 1983.
- H. Erkert. Der Einfluss des Mondlichtes auf die Aktivitätsperiodik nachtaktiver Säugetiere. *Oecologia*, 14:269-287, 1974.
- H. Erkert. Lunarperiodic variation of the phase-angle difference in nocturnal animals under natural Zeitgeberconditions near the equator. *International J. Chronobiology*, 4:125-138, 1976.
- L. Esseveldt, M. Lehman, and G. Boer. The suprachiasmatic nucleus and the

Literaturverzeichnis

- circadian time-keeping system revisited. *Brain Research Reviews*, 33:34–77, 2000.
- C. Everson, B. Bergman, and A. Rechtschaffen. Sleep deprivation in the rat. III: Total sleep deprivation. *Sleep*, 12: 13–21, 1989.
- Exley and Corker. *Biochem J*, 95:54P, 1965.
- J. Feierman. Nocturnalism: an ethological theory of schizophrenia. *Med-Hypotheses*, 9:455–479, 1982.
- J. Figala, K. Hoffmann, and G. Goldau. Zur Jahresperiodik beim Dsungarischen Zwerghamster *Phodopus sungorus* Pallas. *Oecologia*, 12:89–118, 1973.
- C. Finley, M. Gorman, C. Tuthill, I. Zucker, and et al. Long-term reproductive effects of a single long day in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Biolog. Rhythms*, 10: 33–41, 1995.
- R. Foster, S. Argamaso, S. Coleman, C. Colwell, A. Lederman, and I. Provencio. Photoreceptors regulating circadian behavior: A mouse model. *Journal of Biological Rhythms Suppl.*, 8: S17–S23, 1993.
- J. 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.
- T. Gallopin, P. Fort, E. Eggermann, B. Cauli, P. Luppi, J. Rossier, E. Audinat, M. Muhlethaler, and M. Serafin. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *NATURE*, 404:992–995, 2000.
- P. Gander, P. Kronauer, and R. Graeber. Phase shifting two coupled circadian pacemakers: Implementation for jet lag. *AJP*, 249:R704–719, 1985.
- F. Goldenberg. Sleep and biological rhythms in depression: Modifications induced by antidepressants. *Neurophysiologie Clinique*, 23:487–515, 1993.
- B. Goldman. Mammalian photoperiodic system: Formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *JBR*, 16:283–301, 2001.
- M. Gorman and I. Zucker. Environmental induction of photononresponsiveness in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *A. J. Physiol.*, 272:R887–895, 1997.
- Graeber and et al. Human performance in transportation operations. 1983.
- D. Green and M. Gillette. Circadian rhythms of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slices. *Brain Research*, 245:198–200 (283–288?), 1982.
- G. Groos and J. Hendricks. Circadian rhythms in electrical discharge of rat suprachiasmatic neurones recorded in vitro. *Neuroscience Letters*, 34:283–288, 1982.
- 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. *Biological Psychiatry*, 44:622–628, 1998.
- A. Gundel and M. Spencer. A mathematical model of the human circadian system and its application to jet lag. *Chronobiol. Int.*, 9:148–159, 1992.

- E. Gwinner. *Circannual Rhythms. Endogenous annual clocks in the organization of seasonal processes*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1986.
- A. Halaris. *Chronobiology and psychiatric disorders*. Elsevier, New York, Amsterdam, London, 1987.
- M. Hastings and E. Maywood. Circadian clocks in the mammalian brain. *BioEssays*, 22:23–31, 2000.
- E. Haus and F. Halberg. Increased tolerance of leukemic mice to arabinosyl cytosine with schedule adjusted to circadian system. *Science*, 177:80–82, 1972.
- D. Hazlerigg, P. Morgan, and S. Messager. Decoding photoperiodic time and melatonin in mammals: What can we learn from the pars tuberalis? *J. Biol. Rhythms*, 16:326–335, 2001.
- W. Hensel. *Pflanzen in Aktion. Krümmen, Klappen, Schleudern*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, 1992.
- G. Hildebrandt, M. Moser, and M. Lehofer. *Chronobiologie und Chronomedizin: kurzgefaßtes Lehr- und Arbeitsbuch*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1998. ISBN3-7773-1202-5.
- K. Hoffmann. Annuale Periodik bei Säugern und ihre photoperiodische Steuerung. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 28:1836–1842, 1978a.
- K. Hoffmann. The influence of photoperiod and melatonin on testis size. *J. comp. Physiol.*, 85:267–, 1978b.
- M. Hofman and D. Swaab. Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the SCN of humans. *J. Biological Rhythms*, 8:283–295, 1993.
- R. Hoofdakker. *Behaviour and EEG of drowsy and sleeping cats*. PhD thesis, University of Groningen, 1966.
- A. Hori, K. Minato, and S. Kobayashi. Warming-activated channels of warm-sensitive neurons in rat hypothalamic slices. *Neurosci-Lett.*, 275:93–96, 1999.
- O. Hornstein, J. Kihlström, and G. Degerman. *Acta endocrinol.*, 46:608, 1964.
- T. Horton and S. Yellon. Aging, reproduction, and the melatonin rhythm in the siberian hamster. *J. Biol. Rhythms*, 16:243–253, 2001.
- I, R, W, and et al. 2001.
- 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. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20:241–268, 1999.
- H. Illnerova. The suprachiasmatic nucleus and rhythmic pineal melatonin production. In D. Klein, R. Moore, and S. Reppert, editors, *The suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*, pages 197–216. Oxford University Press, New York, 1991.
- H. Illnerova and J. Vanecek. Two-oscillator structure of the pacemaker controlling the circadian rhythm of N-acetyltransferase in the rat pineal gland. *Journal of Comparative Physiology*, A145:539–548, 1982.
- C. Inouye, K. Shinohara, K. Tominaga, J. Takeuchi, H. Nagasaki, Y. Isobe, C. Fukuhara, Y. Otori, J. Yang, F. Cagampang, S. Yamazaki, and A. Tokumasu. Circadian rhythms in peptides and their precursor messenger RNAs in

Literaturverzeichnis

- 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.
- S. Inouye and H. Kawamura. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic ‘island’ containing the suprachiasmatic nucleus. *PNAS*, 76: 5962–5966, 1979.
- A. Jagota, H. de la Iglesia, and W. Schwartz. Morning and evening circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Nature Neuroscience*, 3:372–376, 2000.
- L. Jarett. Psychosocial and biological influences on menstruation: synchrony, cycle length, and regularity. *Psychoneuroendocrinology*, 9:21–28, 1984.
- P. Jauhar and M. Weller. Psychiatric morbidity and time zone changes: A study of patients from Heathrow airport. *Brit. J. Psychiatry*, 140:231–235, 1982.
- R. Joffe, D. Moul, R. Lam, A. Levitt, M. Teicher, B. Lebeque, D. Oren, A. Buchanan, Glod. C. A., M. Murray, and et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. *Psychiatry-Res.*, 46:29–39, 1993.
- A. Johnsson, W. Engelmann, B. Pflug, and W. Klemke. Influence of lithium ions on human circadian rhythms. *Z. Naturf.*, 35c:503–507, 1980.
- A. Johnsson and J. Fröberg. Work schedules and biological clocks. *Ambio*, 4: 46–50, 1974.
- A. Johnsson, B. Pflug, W. Engelmann, and W. Klemke. Effect of lithium carbonate on circadian periodicity in humans. *Pharmacopsychiatry*, 12:423–425, 1979.
- A. Jores and J. Frees. Die Tagesschwankungen der Schmerzempfindung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 25: 962, 1937.
- L. Kahn, J. Black, and M. Silber. Narcolepsy: New understandings of irresistible sleep. *Mayo Clinic Proc.*, 76:185–194, 2001.
- E. Kandel and J. Schwartz. *Principles of neural science*. Prentice Hall International Inc. London., 3 edition, 1991.
- D. Kelly. Disorders of sleep and consciousness. In E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessel, editors, *Principles of neural science*, pages 805–819. Elsevier, New York, Amsterdam, London, Tokyo, 3 edition, 1991a.
- D. Kelly. Sleep and dreaming. In E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell, editors, *Principles of neural science*. Prentice Hall International Inc. London, 3 edition, 1991b.
- G. Kerkhoff. Individual differences in circadian rhythms. In S. Folkard and T. Monk, editors, *Hours of work*, pages 29–35. John Wiley and Sons Ltd., 1985.
- M. Keshavan, C. Reynolds, and D. Kupfer. Electroencephalographic recording in schizophrenia: A critical review. *Compr. Psychiatry*, 31:34–47, 1990.
- J. Kihlström. *A male sexual cycle. Current problems in fertility*. Plenum Press, Uppsala, 1971a.
- J. Kihlström. A monthly variation in beard growth in one man. *Life Sciences*, 10:321–324, 1971b.

- D. King and J. Takahashi. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 23:713–42, 2000.
- Kirsch. 1991.
- K. Klein, H. Brüner, H. Hoffmann, H. Rehme, J. Stolze, A. Steinkoff, and H. Wegman. Circadian rhythms of pilots efficiency and effects of multiple time zone travel. *Aerospace Med.*, 41: 125, 1970.
- R. Kliman and G. Lynch. Evidence for genetic variation in the occurrence of the photoreponse of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *JBR*, 7:161–173, 1992.
- 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.
- C. Kokkoris, E. Weitzman, C. Pollak, A. Spielman, C. Czeisler, and H. Bradlow. Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypnothermal sleep-wake cycle disturbance. *Sleep*, 1:177–190, 1978.
- D. Kolker and F. Turek. The search for circadian clock and sleep genes. *Journal of Psychopharmacology*, 13 Supplement 1:S5–S9, 1999.
- K. Koorengel, D. Beersma, M. Gordijn, J. den Boer, and R. van den Hoofdaker. Body temperature and mood variations during forced desynchronization in winter depression: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 47:355–358, 2000.
- E. Kraepelin. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Barth, Leipzig, 1896.
- D. Kripke. Critical interval hypothesis for depression. 1984.
- Lach and X. 1995.
- R. Lam. *Seasonal affective disorder and beyond. Light treatment for SAD and non-SAD conditions*. American Psych. Press Inc. Washington DC, 1998.
- R. Lam and R. Levitan. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25:469–480, 2000.
- R. Lam and A. Levitt. *Canadian consensus guide for the treatment of seasonal affective disorder*. Clinical and academic Publishing, Vancouver, B. C., 1999.
- R. Lam and A. Levitt. Canadian consensus guide for the treatment of seasonal affective disorder. http://www.fhs.mcmaster.ca/direct/subpages/pu_depcons.html, 2002.
- R. Lam, M. Terman, and A. Wirz-Justice. Light therapy for depressive disorders: Indications and efficacy. In A. Rush, editor, *Mood disorders: Systematic medication management*, Modern Problems of Pharmacopsychiatry, pages 215–234. Karger Basel London, 1997.
- T. Lee, C. Chan, J. Paterson, H. Janzen, and C. Blashko. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96:117–121, 1997.
- M. 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. *Journal of Neurosciences*, 7:1626–1638, 1987.

Literaturverzeichnis

- E. Leibenluft, E. Turner, S. Feldman-Naim, P. Schwartz, T. Wehr, and N. Rosenthal. Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: Preliminary results. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:705–710, 1996.
- B. Lemmer. *From the biological clock to chronopharmacology*. Medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 1996.
- A. Lerchl. 1993.
- 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.
- A. Levitt, V. Wesson, R. Joffe, R. Maunder, and E. King. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57:105–110, 1996.
- A. Lewy, S. Ahmed, J. Jackson, and R. Sack. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, 9:380–392, 1992.
- A. Lewy, V. Bauer, N. Cutler, R. Sack, S. Ahmed, K. Thomas, M. Blood, and J. Latham-Jackson. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 55:890–896, 1998.
- D. 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.
- Locket. 1980.
- C. Maanson. *Life Sciences*, 4:329, 1965.
- A. Magnusson and D. Boiwin. Seasonal affective disorder: An overview. *Chronobiol. Internat.*, 20:189–207, 2002.
- B. Malpaux, 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.
- E. Marchant and R. Mistlberger. Anticipation and entrainment to feeding time in intact and SCN-ablated C57BL/6j mice. *Brain Res.*, 765:273–282, 1997.
- 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? *Journal of Pineal Research*, 17:151–63, 1994.
- Y. Meesters. Case study: Dawn simulation as maintenance treatment in a nine-year-old patient with seasonal affective disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37:986–988, 1998.
- Y. Meesters, D. Beersma, A. Bouhuys, and R. van den Hoofdakker. Prophylactic treatment of seasonal affective disorder (SAD) by using light visors: Bright white or infrared light? *Biological Psychiatry*, 46:239–246, 1999.
- Y. Meesters, J. Jansen, D. Beersma, A. Bouhuys, and R. van den Hoofdakker. Light therapy for seasonal affective disorder: The effects of timing. *British Journal of Psychiatry*, 166:607–612, 1995.
- J. N. Mills, D. S. Minors, and J. M. Waterhouse. Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *J. Physiol.*, 285:455–470, 1978.

- D. Minors and J. Waterhouse. *Circadian rhythms and the human*. Wright, Bristol, London, Boston, 1981.
- T. Monk. What can the chronobiologist do to help the shift worker? Mini-Review. *J. Biol. Rhythms*, 15:86–94, 2000.
- R. Moore. Chemical neuroanatomy of the mammalian circadian system. In P. Redfern and B. Lemmer, editors, *Physiology and Pharmacology of biological rhythms*, chapter 4, pages 79–93. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997.
- R. Moore and V. Eichler. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*, 42:201–206, 1972.
- R. Moore and N. Lenn. A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurology*, 146:1–14, 1972.
- M. Moore-Ede. Jet lag, shift work, and maladaptation. *NIPS*, 1:156–160, 1986.
- M. Moore-Ede and G. Richardson. Medical implications of shift-work. *Ann. Rev. Med.*, 36:607–617, 1985.
- M. Moore-Ede, F. Sulzman, and C. Fuller. *The clocks that time us. Physiology of the circadian timing system*. Harvard University Press, Cambridge, London, 1982.
- M. C. Moore-Ede, C. A. Czeisler, and G. S. Richardson. Circadian timekeeping in health and disease. *New England J. Medicine*, 309:469–476, 1983.
- K. Mörike and W. Mergenthaler. *Biologie des Menschen*. Quelle und Meyer, Heidelberg, 1959.
- J. Mouret, J. Coindet, G. Debilly, and G. Chouret. Suprachiasmatic nuclei lesions in the rat: alterations in sleep circadian rhythms. *Electroencephalograph. Clin. Neurophysiol.*, 45:402–408, 1978.
- N. Mrosowsky and P. Salmon. A behavioral method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles. *Nature*, 330:372–373, 1987.
- P. Naitoh, A. Kales, E. Dollar, J. Smith, and A. Jacobson. Electroencephalographic activity after prolonged sleep loss. *El.enceph. Clin. Neurophysiol.*, 27:2–11, 1969.
- C. Nemeroff. The neurobiology of depression. *Scientific American*, 278(July): 28–35, 1998.
- A. Neumeister, N. Praschak-Rieder, B. Hesselmann, M. 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. *Archives of General Psychiatry*, 54: 133–138, 1997.
- A. Neumeister, E. Turner, J. Matthews, T. Postolache, R. Barnett, M. Rauh, R. Veticad, S. Kasper, and N. Rosenthal. Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 55:524–530., 1998.
- G. Newman and F. Hospod. Rhythm of suprachiasmatic nucleus 2-deoxyglucose uptake in vitro. *Brain Res.*, 381:345–350, 1986.
- M. Nicolau, M. Akaarir, A. Gamundi, J. Gonzalez, and R. Rial. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology*, 62:379–406, 2000.

Literaturverzeichnis

- O. Östberg. Interindividual differences in circadian fatigue patterns of shift workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 30:341–351, 1973.
- J. Ottenweller, A. Meier, A. Russo, and M. Frenzke. Circadian rhythms of plasma corticosterone binding activity in the rat and the mouse. *Acta Endocrin. (Copenh.)*, 91:150–157.
- A. Ouarour, R. 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*. *Biological Signals*, 4:51–58, 1995.
- 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.
- T. Partonen and J. Lonnqvist. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychological Medicine*, 26:1075–80, 1996.
- T. Partonen and A. Magnusson. *Seasonal affective disorder; practice and research*. Oxford University Press, 2001.
- E. Pengelley and S. Asmundson. Circannual rhythmicity in hibernating mammals. In E. Pengelley, editor, *Circannual clocks*, pages 95–160. Academic Press, New York, 1974.
- Pfaff. 1980.
- H. Pieron. *Le probleme physiologique du sommeil*. Paris, Masson, 1913.
- C. Pittendrigh and S. Daan. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. V. Pacemaker structure: A clock for all seasons. *Journal of Comparative Physiology*, 106:333–355, 1976.
- J. Pochobradsky. Independence of human menstruation on lunar phases and days of the week. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118:1136–1138, 1974.
- H. Pohl and H. Giedke. Natural hibernation - an animal model for seasonal affective disorder? *J. therm. Biol.*, 12:125–130, 1987.
- R. Prosser and M. Gillette. The mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nuclei is reset in vitro by cAMP. *J. Neurosci.*, 9:1073–1081, 1989.
- I. Provencio, H. Cooper, and R. Foster. Retinal projection in mice with inherited retinal degeneration: Implication for circadian photoentrainment. *J. Neurosci.*, 395:417–439, 1998.
- W. Puchalski and G. Lynch. Photoperiodic time measurement in Djungarian hamster evaluated from temperature cycle studies. *Am. J. Physiology*, 267:R191–201, 1994.
- M. Ralph, A. Joysner, and M. Lehman. Culture and transplantation of the mammalian circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 8:S83–S87, 1993.
- R. Refinetti, C. 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.
- R. Refinetti and M. Menaker. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol. Beh.*, 51:613–637, 1991.
- M. Reid, S. Nishino, M. Tafti, J. Siegel, W. Dement, and E. Mignot. Neuropharmacological characterization of basal forebrain cholinergic stimulated catalepsy in narcoleptic canines. *Exp. Neurol.*, 151:89–104, 1998.

- Reinberg. Chronopharmacology in man. In *Chronobiological aspects of endocrinology*, volume 9. Symp. Medica Hoechst, 1974.
- Reinberg and Smolensky. *Biological Rhythms and Medicine: Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacological aspects*. Springer Berlin, 1983.
- A. Reinberg and E. Sidi. Circadian changes in the inhibitory effects of an antihistaminic drug in man. *J. Invest. Dermat.*, (415-419), 1966.
- A. Reinberg, N. Vieux, J. Ghata, A. Chaumont, and A. Laporte. Circadian rhythm amplitude and individual ability to adjust to shift work. *Ergonomics*, 21:763-766, 1978.
- P. Reis. Variations in the strength of wool fibres: A review. *Australian J. Agricultural Research*, 43:1337-1351, 1992.
- S. Reppert. Interactions between the circadian clocks of mother and fetus. In D. Chadwick and K. Ackrill, editors, *Circadian clocks and their adjustments*, CIBA foundation Symposium, pages 198-211. Wiley, Chichester, UK, 1995.
- S. Reppert and D. Weaver. Comparing clockworks: Mouse versus fly. *Journal of Biological Rhythms*, 15:357-364, 2000.
- G. Richardson and H. Malin. Circadian rhythm sleep disorders: Pathophysiology and treatment. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13:17-31, 1996.
- C. Richter. *Biological clocks in medicine and psychiatry*. Thomas W. Salmon Lectures, delivered in New York City, 1959. Charles C. Thomas Publ. Springfield, Ill., 1965.
- C. Richter. Sleep and activity: Their relation to the 24-hour clock. *Proc. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 45:8-27, 1967.
- E. Robinson and C. Fuller. Endogenous thermoregulatory rhythms of squirrel monkeys in thermoneutrality and cold. *Am. J. Physiology*, 276:1397-1407, 1999.
- T. Roenneberg. The decline in human seasonality. *J. Biol. Rhythms*, 19:193-195, 2004.
- J. Roschke and J. Aldenhoff. Estimation of the dimensionality of sleep-EEG data in schizophrenia. *Europ. Arch. Psychiatry*, 242:191-196, 1993.
- J. Roschke, K. Mann, and J. Fell. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int. J. Neurosc.*, 75:271-284, 1994.
- N. Rosenthal, D. Moul, C. Hellekson, D. Oren, A. Frank, G. Brainard, M. 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. *Neuropsychopharmacology*, 8:151-160, 1993.
- N. Rosenthal and D. Oren. Light therapy. In G. 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.
- N. Rosenthal, D. Sack, J. Gillin, A. Lewy, F. Goodwin, Y. Davenport, P. Mueller, D. Newsome, and T. Wehr. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 41:72-80, 1984.

Literaturverzeichnis

- A. Rosenwasser and N. Adler. Structure and function in circadian timing systems: Evidence for multiple coupled circadian oscillators. *Neurosc. and Bio-behav. Reviews*, 10:431–448, 1986.
- T. Roth and T. Roehrs. An overview of normal and sleep disorders. *European J. Neurol.*, 7 (Suppl.):3–8, 2000.
- Rothmann.
- T. Ruf and G. Heldmaier. Reduced locomotor activity following daily torpor in the Djungarian hamster: Recovery from hypothermia? *Naturwiss.*, 79:574–575, 1992.
- T. Ruf, A. Stieglitz, S. Steinlechner, J. 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.
- J. Rutenfranz. Schichtarbeit und biologische Rhythmik. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, 28:1867–1872, 1978.
- J. Rutenfranz, W. Colquhoun, P. Knauth, and J. Ghata. Biomedical and psychological aspects of shift work. *Scand. J. Work Environm. Health*, 3:165–182, 1977.
- S. Saarela and R. Reiter. Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life-Sci.*, 54:295–311, 1994.
- K. Schaefer, C. 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.
- J. Schwartz, W. H. 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.
- P. Schwartz, C. Brown, T. Wehr, and N. Rosenthal. Winter seasonal affective disorder: A follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. *American Journal of Psychiatry*, 153:1028–1036, 1996.
- P. Schwartz, N. Rosenthal, and T. Wehr. Serotonin 1A receptors, melatonin, and the proportional control thermostat in patients with winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 55:897–903, 1998.
- W. Schwartz and H. Gainer. Suprachiasmatic nucleus: use of ¹⁴C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, 197:1089–1091, 1977.
- W. Schwartz, C. Smith, and L. David-son. 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.
- K. Schweizer. Synchronisation der Menstruation. *Leibniz Kolleg, Trimester-Arbeit*, 1994.
- Sharp. *J. Endocrin.*, 1960.
- S. Shibata, Y. Oomura, H. Kita, and K. Hattori. Circadian rhythmic changes in neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamic slice. *Brain Research*, 247:154–158, 1982.
- Y. Shigeyoshi, K. Taguchi, S. Yamamoto, S. Takekida, L. Yan, H. Tei, T. Moriya, S. Shibata, J. Loros, J. 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.
- Shome. epilepsy and sleep disturbances. 1996.
- M. Siffre. Six months alone in a cage. *National Geography*, march, 1975.
- R. Silver, M. Lehman, M. Gibson, W. Gladstone, and E. Bittman. Dispersed cell suspensions of fetal SCN restore circadian rhythmicity in SCN-lesioned adult hamsters. *Brain Research*, 525:45–58, 1990.
- W. Simpson, N. Bellamy, J. Bohlen, and F. Halberg. Double blind trial of a possible chronobiotic (Quiadon)R. *International Journal Chronobiology*, 1: 287–311, 1973.
- P. Sollars, D. Kimble, and G. Pickard. Restoration of circadian behavior by anterior hypothalamic heterografts. *J. Neurosciences*, 15:2109–2122, 1995.
- K. Sommer. *Der Mensch. Volk und Wissen* Berlin, 1990.
- B. Soni, A. Philp, B. Knox, and R. Foster. Novel retinal photoreceptors. *Nature*, 394:27–28, 1998.
- S. Southmaid, J. Cairns, and M. David. Sleep disturbance in depression reconsidered. *Can. J. Psychol.*, 36:366–373, 1991.
- F. Stephan and A. Nunez. Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behav. Biol.*, 20:1–16, 1977.
- F. Stephan and I. Zucker. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. National Academy Sciences, USA*, 69:1583–1586, 1972.
- M. Steriade, D. McCormick, and T. Sejnowski. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262:679–685, 1993.
- J. Stirland, Y. Mohammad, and A. 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. Roy. Soc. London, B* 263:345–350, 1996.
- S. Strogatz, R. Kronauer, and C. Czeisler. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Am. J. Physiol.*, 253:R172–R178, 1987.
- Tamagawa. 1993.
- M. Teicher, C. Glod, D. Oren, P. Schwartz, C. Luetke, C. Brown, and N. Rosenthal. The phototherapy light visor: More to it than meets the eye. *American Journal of Psychiatry*, 152:1197–1202, 1995.
- C. Teng, D. Akerman, T. Cordas, S. Kasper, and A. Vieira. Seasonal affective disorder in a tropical country: A case report. *Psychiatry Research*, 56:11–15, 1995.
- J. Terman and M. Terman. Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biological Psychiatry*, 46: 1642–1648, 1999.
- M. Terman, L. Amira, J. Terman, and D. Ross. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *American Journal of Psychiatry*, 153:1423–1429, 1996.

Literaturverzeichnis

- M. Terman, J. Terman, and D. Ross. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 55:875–882, 1998.
- B. Thalen, B. Kjellman, L. Morkrid, R. Wibom, and L. Wetterberg. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91:352–360, 1995.
- C. Thompson, P. Childs, N. Martin, I. Rodin, and P. Smythe. Effects of morning phototherapy on circadian markers in seasonal affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 170:431–435, 1997.
- L. 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. *International Clinical Psychopharmacology*, 14 (Suppl.2):S7–S11, 1999.
- Y. Touitou. *Biological clocks: Mechanisms and applications*. Proceedings of the International Congress on Chronobiology Paris 7 - 11 September 1997. Elsevier Amsterdam, 1998.
- W. Trevathan, M. Burleson, and W. Gregory. No evidence for menstrual synchrony in lesbian couples. *Pseudoneuroendocrinology*, 18:171–177, 1993.
- F. Turek. Circadian principles and design of rotating shift work schedules. *Am. J. Physiology*, 1986.
- van Veen and X. 1986.
- G. E. Walsberg. Thermal effects of seasonal coat change in three subarctic mammals. *J. Thermal Biol.*, 16:291–296, 1991.
- D. Weaver. The suprachiasmatic nucleus: A 25-year retrospective. *Journal of Biological Rhythms*, 13:100–112, 1998.
- W. Webb and M. Dube. Temporal characteristics of sleep. In J. Aschoff, editor, *Handbook of behavioral neurobiology*, volume 4, pages 449–469. Plenum Press, New York, London, 1981.
- T. Wehr. Photoperiodism in humans and other primates: Evidence and implication. *J. Biol. Rhythms*, 16:348–364, 2001.
- T. Wehr, W. Duncan, L. Sher, D. Aeschbach, P. Schwartz, E. Turner, T. Postolache, and N. Rosenthal. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, in press, 2001.
- T. Wehr, D. Moul, H. Giesen, J. Seidel, C. Barker, and C. Bender. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am. J. Physiol.*, 265:R846–R857, 1993.
- T. Wehr and N. Rosenthal. Seasonality and affective illness. *Am. J. Psychiatry*, 146:829–839, 1989.
- T. Wehr, R. Skwerer, F. Jacobsen, D. Sack, and N. Rosenthal. Eye- versus skin-phototherapy of seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 144:753–757, 1987.
- D. Welsh, D. Logothetis, M. Meister, and S. Reppert. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14:697–706, 1995.
- D. K. Welsh and M. C. Moore-Ede. Lithium lengthens circadian period in a diurnal primate, *Saimiri sciureus*. *Biol. Psychol.*, 28:117–126, 1990.

- R. Wever. *The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation*. Springer New York, Heidelberg, Berlin, 1979.
- H. Wilson. A critical review of menstrual synchrony research. *Psychoneuroendocrinology*, 17:585–591, 1992.
- C. Winget, L. Hughes, and J. LaDou. Physiological effects of rotational work shifting: A review. *J. Occupational Medicine*, 20:204–210, 1978.
- 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.
- A. Wirz-Justice, P. Graw, K. Krauchi, A. Sarrafzadeh, J. English, J. Arendt, and L. Sand. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 37:109–120, 1996.
- F. Wollnik. Die innere Uhr der Säugetiere. *Biologie in unserer Zeit*, 25:37–43, 1995.
- 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.
- J. Zulley and B. Knab. *Unsere innere Uhr*. Herder Freiburg, Basel, Wien, 2000.
- J. Zulley and A. Wirz-Justice. *Lichttherapie*. Roderer Verlag, Regensburg, 3 edition, 1998.