

1 Einleitung

Nicht wenige Menschen wachen morgens bereits auf, obwohl ihr Wecker noch gar nicht geläutet hat. Fast jede/r kennt dieses und ähnliche Phänomene, die zu der Überzeugung führen, der Mensch müsse so etwas wie eine „innere Uhr“ besitzen. Wer der Frage nachgeht, stößt bald auf Bücher, die sich mit dem Thema „Chronobiologie“ beschäftigen - der Biologie der Zeitmessung, wie sie auch genannt wird (WEVER, 1979; MEIER-KOLL, 1995). Bezogen auf den Menschen werden Erscheinungen wie der „jet lag“ oder Probleme, die im Zusammenhang mit Schichtarbeit auftreten können, behandelt (DEACON & ARENDT, 1995). Weitere Nachforschung fördert zu Tage, dass der Besitz einer „inneren Uhr“ keineswegs auf den Menschen beschränkt, sondern im Tier- und Pflanzenreich bis hin zu einigen Prokaryonten weit verbreitet ist (BINKLEY, 1990; HALL & ROSBASH, 1993; GOLDEN, et al., 1997; ISHIDA et al., 1999). Die weite Verbreitung innerer - sog. „endogener“ - Uhren drängt zur Frage nach ihrem biologischen Sinn; zu augenfällig sind ihre gemeinsamen Charakteristika, als dass es sich um eine „Laune der Natur“ handeln könnte.

Überträgt man das „Aufwachen vor dem Wecker“ aus der menschlichen Alltagswelt beispielsweise auf schlafende Tiere, die in freier Natur dem Druck der Selektion unterliegen (vgl. DECOURSEY et al., 2000), so wird die Bedeutung der Antizipation von Umweltereignissen sofort deutlich: Für tagaktive Tiere z. B. kann es von Vorteil sein, nicht erst mit dem Sonnenaufgang zu erwachen. Wer seinen physiologischen Zustand vor Eintritt günstiger Umweltbedingungen auf deren Nutzung vorbereitet hat, ist im Vorteil gegenüber dem „Langschläfer“. Nicht ohne biologische Einsicht heißt es: „*The early bird catches the worm*“ (engl. Sprichwort).

Wer weiterhin an einem arbeitsfreien Sonntagmorgen ungefähr zu der Zeit aufwacht, zu der werktags der Wecker klin-

gelt, wird mit einem anderen Charakteristikum innerer Uhren konfrontiert: Ohne Hinweis auf äußere Zeitstrukturen - sonntagmorgens fehlen Straßenlärm und Weckerklingeln - kommt ein innerer Rhythmus zum Tragen, der das Aufwachen auslöst. Menschen, die sich aus experimentellen oder sonstigen Gründen in wochenlanger Isolation gegenüber Hinweisen auf den geophysikalischen Tag in Bunkern oder Höhlen befinden, leben nach eben diesem Rhythmus (WEVER, 1979; CZEISLER, 1995). In aller Regel wachen sie gegenüber dem gewohnten 24-Stunden-Raster jeden Tag etwas später auf: Ihr innerer - und selbsterregter - Rhythmus entspricht eben nur ungefähr der Zeitdauer einer Erdumdrehung. HALBERG (1959) prägte dafür den Begriff „circadian“ nach der lateinischen Präpositionalfügung „circa diem“ - ungefähr einen Tag (dauernd).

Es gibt in den meisten Lebewesen ein weites Spektrum bekannter Rhythmen - von physiologischen Oszillationen im Millisekundenbereich bis hin zu Schwingungen mit monate- oder jahrelangen Perioden (NEUMANN, 1969; EDMUNDS, 1988). Die circadianperiodischen Schwingungen treten wegen augenfälliger Merkmale aus diesem Konzert deutlich hervor. Beim Menschen sind es zumeist erst störende bis krankhafte Symptome, die auf die Existenz seiner innerer Uhren - von denen es eine Vielzahl für verschiedene Körperfunktionen wie Aktivität und Ruhe, Temperatur- und Ionenhaushalt und dergleichen gibt (WEVER, 1979) - hinweisen: wenn wir bemerken, dass ein Teil von ihnen aus dem Takt geraten ist. Erst vor dem Hintergrund des Sonderfalls tritt der „Normalzustand“ klar hervor: Die verschiedenen circadianperiodisch schwingenden Rhythmen eines Organismus sind in der Regel miteinander, aber auch mit ihrer Umwelt, in einen Zeittakt gebracht, sie sind synchronisiert. Eben diese Fähigkeit, synchronisiert werden zu können, verleiht den endogenen circadianperiodischen Rhythmen den Charakter einer „Uhr“, wie sie beispielsweise auch Grundlage der Sonnenkompassorientierung ist (von FRISCH, 1950; BINGMAN, GAGLIARDO & IOALÉ, 1996).

Um sich dem Mechanismus der Synchronisation zu nähern, bedurfte es zunächst einer Klärung, welche exogenen Faktoren es überhaupt sind, auf deren Einwirkung ein Organismus mit einer Anpassung oder Umstellung seiner eigenen Zeitstruktur reagiert. In zahlreichen Experimenten vor allem aus der Mitte dieses Jahrhunderts konnte herausgearbeitet werden, dass der stärkste „Zeitgeber“ (ASCHOFF, 1954; 1958; ARENDT & BROADWAY, 1986) der tägliche Wechsel von Licht und Dunkelheit ist. Daneben können Temperaturwechsel und Geräusche synchronisierend wirken (HOFFMANN, 1969). Synchronisation bedeutet dabei die Einstellung einer festen Phasenbeziehung zwischen der synchronisierten und der synchronisierenden Schwingung, dem Zeitgeber (WEVER, 1962).

Zeitgeber sind - abgesehen von ihrer physikalischen Natur - hinsichtlich der Art ihrer Wirkung zu unterscheiden. In Anlehnung an WEVER (1960) trennte ASCHOFF (1960) im wesentlichen die proportionale von der differentiellen Wirkung. Ein proportionaler Zeitgeber wirkt durch Dauer und/oder Intensität seiner Einwirkung, ein differentieller Zeitgeber durch den Wechsel zwischen zwei möglichen Zuständen. Im Falle des Licht-Dunkel-Wechsels als stärkstem Zeitgeber bedeutet dies die Alternative zwischen der quantitativen Wirkung von Beleuchtungsdauer bzw. -intensität einerseits und dem qualitativen Unterschied zwischen Licht und Dunkelheit andererseits. Auf der Seite des reagierenden Systems, des Organismus, der der Zeitgeberwirkung unterliegt, entspricht dies dem Unterschied zwischen parametrischer und nicht-parametrischer Synchronisation (PITTENDRIGH & DAAN, 1976 a; DAAN & PITTENDRIGH, 1976 a). WEVER (1962) wies darauf hin, dass für beide Wirkungsweisen experimentelle Hinweise von verschiedenen Organismen vorliegen (ASCHOFF, 1959; PITTENDRIGH, 1960).

Nach Entdeckung effektiver Zeitgeber galt es, deren Wirkungsmechanismus zu entschlüsseln. Dazu war die Beantwortung der Frage hilfreich, was denn eigentlich das grundlegende Charakteristikum jeder Synchronisation sei. Wenn die Ausgangslage eine Differenz zwischen der Periodenlänge des endogenen, („circadianen“) Rhythmus (τ) und derjenigen des exogenen Zeitgebers (T) ist, so bedeutet Synchronisation einen Ausgleich dieser Differenz ($T - \tau$): „in every cycle the phase shift elicited by the light stimuli adjusts the period of the rhythm from τ to T “ (DAAN & PITTENDRIGH, 1976 a). Ausgehend von diesem Postulat wurde in den 60er Jahren ein Synchronisationsmodell entwickelt (vgl. PITTENDRIGH, 1960: „A theory of entrainment by photoperiod“; DAAN & PITTENDRIGH, 1976), nach dem ein circadianer Oszillator in verschiedenen Phasen seiner Periode unterschiedlich sensibel auf den zeitgebenden Stimulus, z.B. Belichtung, reagiert. Durch Applikation singulärer Lichtpulse können bei einem Organismus, der im Experiment unter Dauerdunkel (DD) gehalten wird, sog. "Phasen-Antwort-Kurven" (phase response curves, PRC; Abb. 1) ermittelt werden, die für zahlreiche Arten den gleichen Grundaufbau besitzen (vgl. JOHNSON, 1991): Es gibt eine Neutralphase (der subjektive Tag: „dead zone“, DE-COURSEY, 1964; PITTENDRIGH & DAAN, 1976 b; BINKLEY, 1990), in der der Oszillator auf Belichtung nicht reagiert, und es gibt eine sensible Phase (die subjektive Nacht), deren Belichtung der Oszillator mit einer Verschiebung des Periodenbeginnes am Folgetag beantwortet. Die Neutralphase fällt bei tag- und nachtaktiven Tieren, die durch Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert wurden, in die Hellphase des äußeren Tages, die sensible Phase der PRC fällt in die Dunkelphase. Dies macht Sinn, denn unter natürlichen Gegebenheiten ist nur eine Belichtung in der subjektiven Nacht ein außergewöhnliches Ereignis, das eine Korrektur des Synchronisationszustandes erfordert.

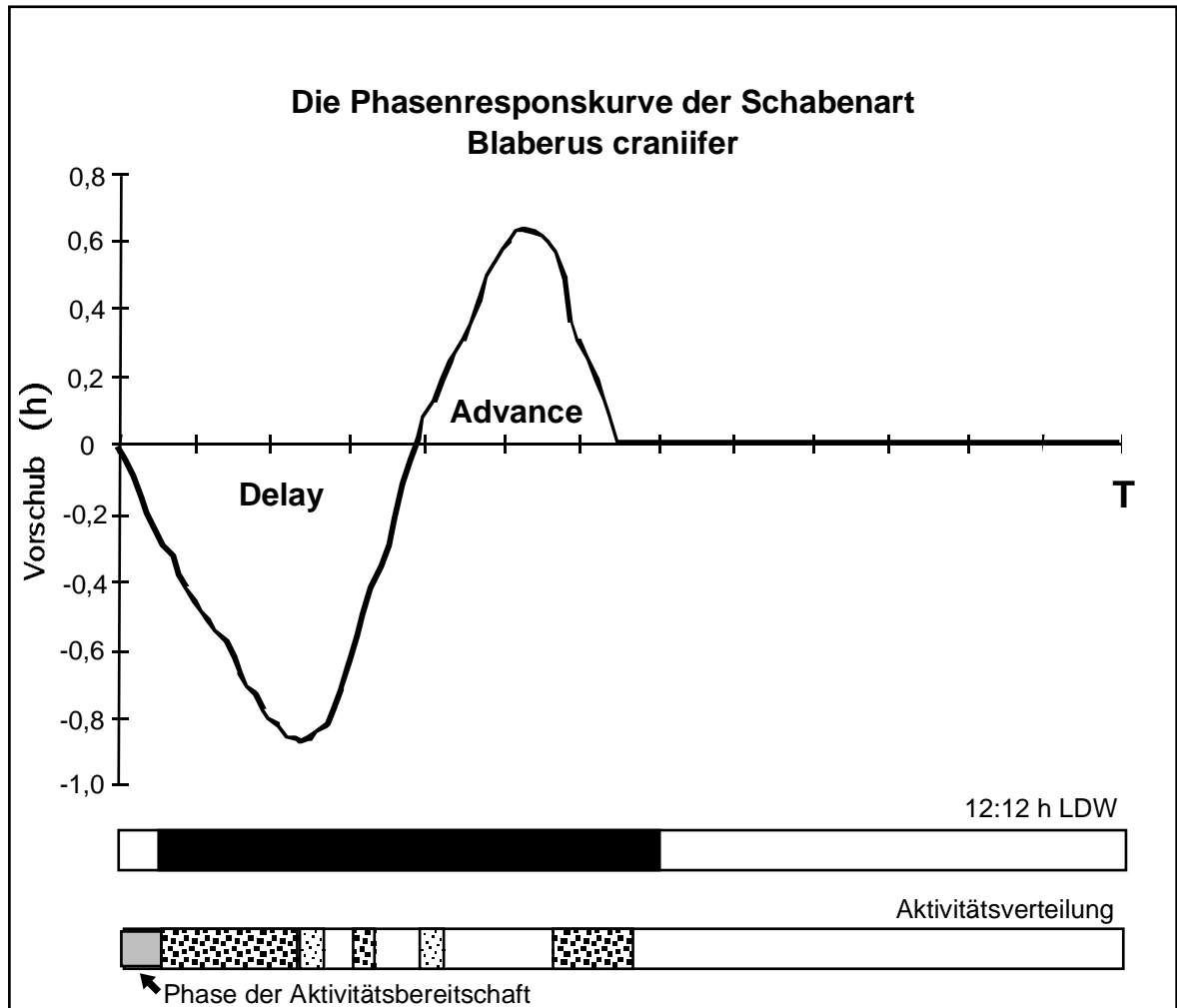


Abb. 1: Die geglättete Phasen-Respons-Kurve (PRC) für die nachtaktive Schabenart *Blaberus craniifer* nach Daten, die KREFT-KOHLHAGE (1992) bei Belichtung mit einstündigen Lichtpulsen (700 lx) im Dauerdunkel (DD) ermittelt hat. Im 12:12 h - Tag fällt die Neutralphase in die hellen Tagesstunden. Der Anfang des Delay-Abschnittes wird ebenfalls belichtet, wodurch eine Verlängerung der Eigenperiode des Tieres von etwa 23,8 h auf die Periodenlänge T des äußeren Tages (24 h) erfolgt (eine Verlängerung der Eigenperiode bedeutet eine Verzögerung des Aktivitätseinsatzes am Folgetag). Durch diesen sich täglich wiederholenden Delay-Effekt wird die typische Synchronisation aufrecht erhalten (Aktivitätsbeginn unmittelbar nach "Licht aus"). Der obere Balken stellt den Wechsel der Belichtungsverhältnisse im 12:12 h -Tag dar, der untere Balken stellt eine häufig beobachtete Verteilung von Aktivitätsschüben in der Aktivitätsphase dar.

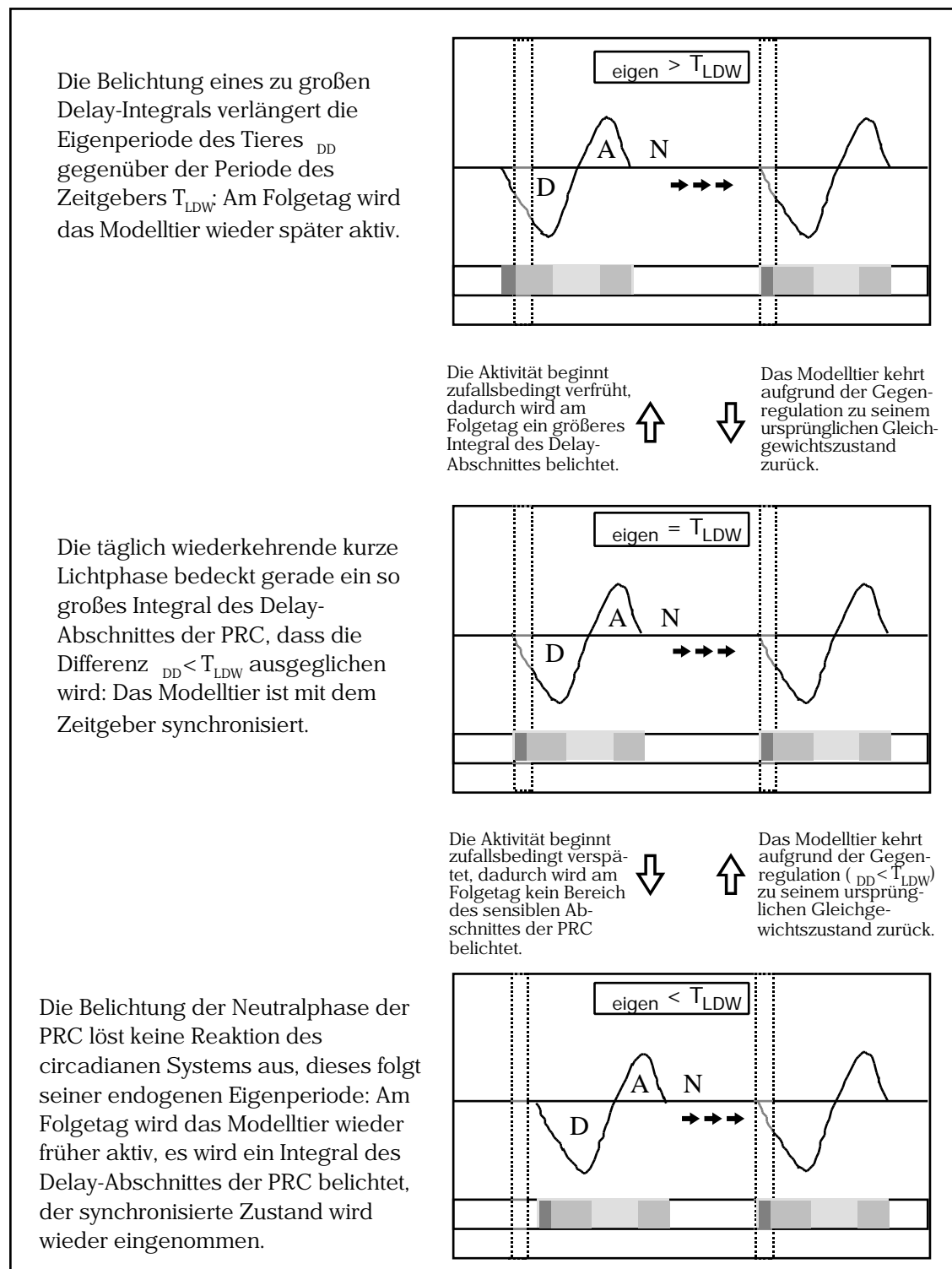


Abb. 2a: Negative Rückkopplung am stabilen Gleichgewichtspunkt im Delay-Bereich der PRC bei Tieren, deren Dauerdunkelperiode kürzer als die Zeitgeberperiode ist ($T_{DD} < T_{LDW}$). D - Delay-Abschnitt, A - Advance-Abschnitt, N - Neutralphase der PRC. T_{eigen} - Eigenperiode des Versuchstieres; T_{LDW} - Zeitgeberperiode.

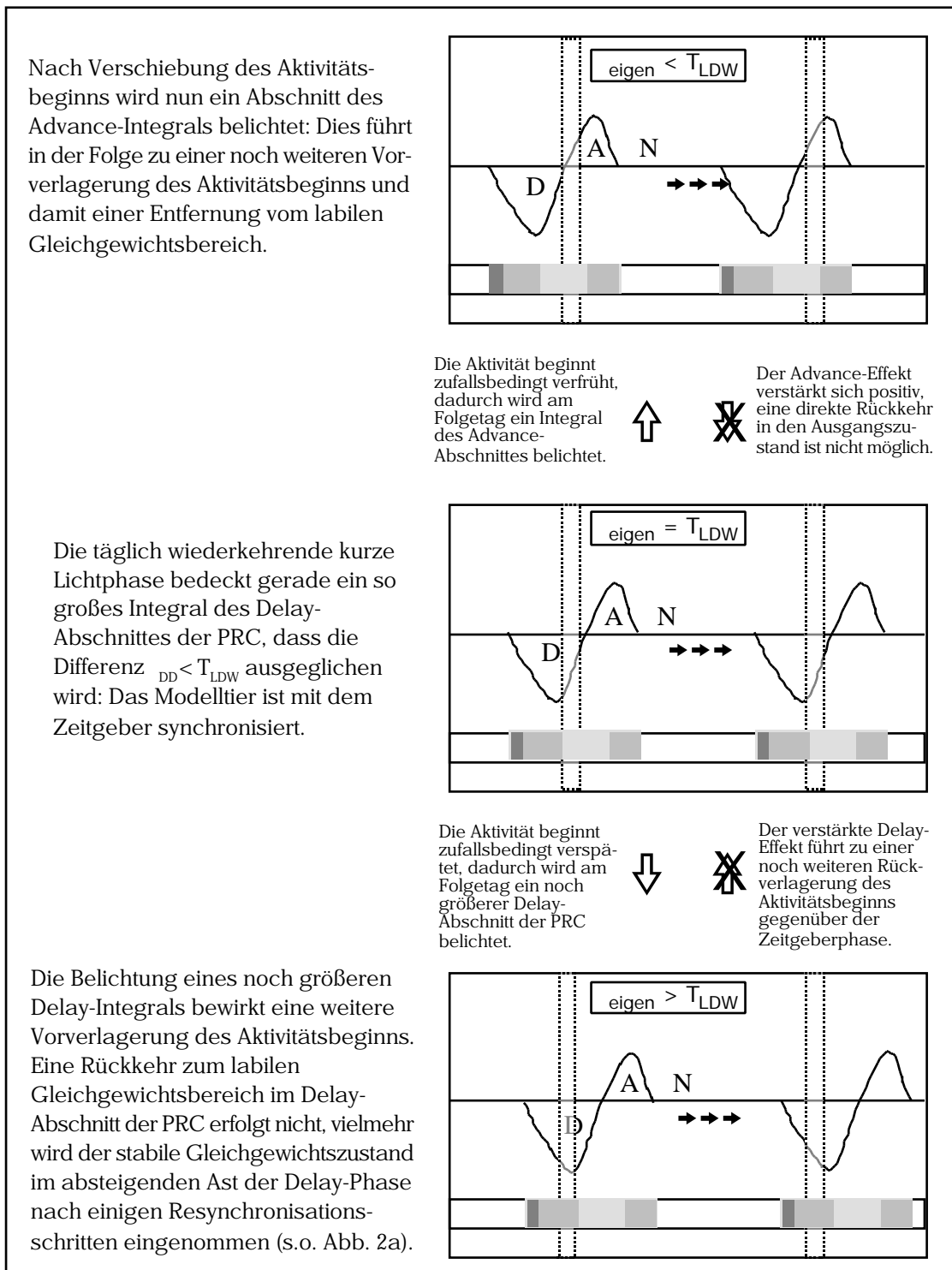


Abb. 2b: Positive Rückkopplung am labilen Gleichgewichtspunkt im Delay-Bereich der PRC bei Tieren, deren Dauerdunkelperiode kürzer als die Zeitgeberperiode ist ($DD < T_{LDW}$). D - Delay-Abschnitt, A - Advance-Abschnitt, N - Neutralphase der PRC. $eigen$ - Eigenperiode des Versuchstieres; T_{LDW} - Zeitgeberperiode.

Eine Regulation des Synchronisationszustandes ist nur möglich, wenn die Verschiebung am Folgetag, mit der der Oszillator auf eine Belichtung während seiner subjektiven Nacht reagiert, in beide Richtungen erfolgen kann. So wird beispielsweise bei einem nachtaktiven Tier eine Belichtung in der ersten Hälfte der subjektiven Nacht mit einem verzögerten Aktivitätseinsatz, eine Belichtung in der zweiten Hälfte der subjektiven Nacht dagegen mit einem vorgezogenen Aktivitätseinsatz am Folgetag beantwortet. Diese gegenläufigen Reaktionen, durch die der Oszillator eine stabile Phasenbeziehung zur natürlichen Dunkelphase wahr, beruhen darauf, dass die sensible Phase der PRC in zwei Abschnitte zerfällt: einen sog. "Delay"-Bereich in der ersten Hälfte der subjektiven Nacht, dessen Belichtung Periodenverzögerung bedingt, und einen "Advance"-Bereich in der zweiten Hälfte, auf dessen Belichtung eine Periodenbeschleunigung erfolgt. Typischerweise sind diese beiden Teilabschnitte des sensiblen Abschnittes der PRC nicht gleich groß, die Unterschiede zwischen ihren Integralen sind zwischen Arten, in Grenzen auch zwischen Individuen derselben Art verschieden (vgl. JOHNSON, 1991).

Oben war ausgeführt worden, dass die endogenen Rhythmen von 24 h abweichende Periodenlängen haben, die auf die Tageslänge von 24 h synchronisiert werden müssen. Nachtaktive Tiere haben gemäß der ASCHOFF-Regel (ASCHOFF, 1959, 1960; PITTENDRIGH, 1960) im Dauerdunkel (DD) zumeist Periodenlängen unterhalb von 24 h. Diese müssen also zur Synchronisation verlängert werden, was im Gleichgewicht dadurch geschieht, dass täglich ein so großer Abschnitt der Delay-Phase der PRC belichtet wird (vgl. Abb. 1), dass die Eigenperiode des Tieres gleich der Zeitgeberperiode T wird. Dieser Synchronisationszustand kommt darin zum Ausdruck, dass das Tier im Experiment unmittelbar nach Abschalten der Beleuchtung für einige Stunden aktiv wird. Die DD-Periodenlänge tagaktiver Tiere liegt gemäß der ASCHOFF-Regel meistens oberhalb von 24 Stunden, sie werden auf die Länge des äußeren Tages durch eine

entsprechende Belichtung des Advance-Abschnittes ihrer PRC synchronisiert.

Das PRC-Modell der Synchronisation lässt einfache Voraussagen zu, wenn man von einer kurzen Lichtphase ausgeht, z.B. von einstündigen Lichtpulsen (mit Hilfe von einstündigen Lichtpulsen werden in der Regel auch Phasen-Respons-Kurven ermittelt). Die Unterscheidung zwischen differentieller und proportionaler Zeitgeberwirkung (vgl. ASCHOFF, 1960) wird dann überflüssig. Die PRC weist sowohl bei Delay- als auch bei Advance-Synchronisation je zwei Gleichgewichtspunkte auf, von denen jedoch jeweils nur einer stabil ist, d.h. durch negative Rückkopplung reguliert wird.

Die Abbildungen 2 und 3 verdeutlichen das PRC-Modell der Synchronisation. Dargestellt sind Verschiebungen der endogenen Periodik nach einstündiger Belichtung (senkrechter Balken in den Abb.) jeweils am stabilen und labilen Gleichgewichtspunkt im Delay- und Advance-Abschnitt der Phasen-Respons-Kurve.

Die Abbildungen 2a & 2b („Delay-Synchronisation“) gehen davon aus, dass die Dauerdunkel-Eigenperiode des Modelltieres kürzer ist als die Periodenlänge des Zeitgebers ($T_{DD} < T_{LDW}$); die Abbildungen 3a & 3b („Advance-Synchronisation“) gehen von einer längeren Eigenperiode des Modelltieres aus ($T_{DD} > T_{LDW}$).

Bei der Betrachtung der Modelldarstellungen ist jeweils von der mittleren Teilabbildung auszugehen, da diese den jeweils vorliegenden Gleichgewichtszustand zeigt. Abweichungen von diesem finden sich in den darüber- bzw. darunterliegenden Abbildungsteilen. Der gerasterte Balken am unteren Rand der Teilabbildungen symbolisiert die Aktivitätsphase der „Modelltiere“: Zwischen Aktivitätsbereitschaft und Aktivität wird hier nicht unterschieden.

Zahlreiche gemessene PRC stützen die hier vorgetragene Modellvorstellung (vgl. PITTENDRIGH, 1960; JOHNSON, 1991). Eine bestimmte Voraussage, die aus diesem Modell vorhersagbar und für seine Gültigkeit ein kritischer Testfall ist, ist jedoch bisher kaum überprüft worden: die Advance-Synchronisation bei dunkelaktiven

Tieren. Der zweite stabile Gleichgewichtsbereich sollte bei dunkelaktiven Tieren dann zu einer Synchronisation führen, wenn es gelänge, das Versuchstier Bedingungen zu unterwerfen, in denen die äußere Zeitgeberperiode kürzer ist als seine Eigenperiode.

Dann nämlich ist Synchronisation nur erreichbar durch eine Verkürzung der Eigenperiode des Tieres auf die Länge der Zeitgeberperiode. Die täglich wiederkehrende Verkürzung wird möglich durch eine teilweise Belichtung des absteigenden Astes der PRC im Advance-Abschnitt. Da - wie in Abb. 1 & 4 gezeigt - die zeitlich begrenzte Aktivität des Tieres an den Reaktionsbereich gekoppelt ist, würde sich der "neue" Synchronisationszustand mit Belichtung im Advance-Abschnitt dadurch zu erkennen geben, dass die im circadianen Rhythmus wiederkehrende Aktivität nicht mehr nach dem Abschalten der Beleuchtung erfolgt, sondern mehrere Stunden (etwa $\frac{1}{2}$) später. In dieser Deutlichkeit kann das erwartete Phänomen allerdings nur hervortreten, wenn der experimentell vorgegebene äußere Tag eine sehr kurze Lichtphase besitzt (z.B. Licht:Dunkel 1:23 h). Nachtaktive Schaben der Art *Blaberus craniifer* erfüllen diese Bedingung: Sie lassen sich durch einen LDW von 1:23 h mit hoher Lichtintensität in der Hellphase (> 500 lx) synchronisieren (KREFT-KOHLHAGE, 1992).

Das Auftreten des Aktivitätsbeginns ca. $\frac{1}{2}$ von der einstündigen Lichtphase entfernt wurde bei *Blaberus craniifer* von KREFT-KOHLHAGE (1992) beobachtet und als „Mittellage“ bezeichnet. Als Ursache wurde eine Eigenperiode von > 24 h angenommen: Die Gründe für die Verlängerung der Eigenperiode der Tiere waren jedoch nicht bekannt. Auf ein der „Mittellage“ entsprechendes Phänomen deuteten bereits PITTENDRIGH & DAAN (1976 b) bei der Entwicklung ihres „model for non-parametric entrainment by brief light pulses“ hin. DECOURSEY (1964) benennt zwei grundsätzliche Wege (s.u. 1 & 2) zur Überprüfung

des PRC-Synchronisationsmodells: „(...) For this type of experiment hamsters were favorable subjects since, in contrast to most nocturnal animals in darkness (Aschoff '60), they exhibit endogenous rhythms both longer and shorter than 24 hours. The same effect could probably be obtained with typical nocturnal species by varying the light schedule from about 22-25 hours in duration (see Bruce '60), or by utilizing a dim light : bright light schedule to provide the desired test situations.“

Um die aus dem Modell ableitbare Prognose einer „Mittellage“ zu testen, müssen also Versuchsbedingungen hergestellt werden, in denen die Eigenperiode des dunkelaktiven Tieres länger als die des äußeren Tages ist. Dies kann auf folgende Art und Weise geschehen:

- (1) Zum einen ist es eine Regelhaftigkeit, dass die Spontanperiode nachtaktiver Tiere zwar im Dauerdunkel (DD) unterhalb von 24 h liegt, durch Dauerlicht (LL) aber auf Werte oberhalb von 24h verlängert werden kann (ASCHOFF-Regel, vgl. PITTENDRIGH, 1960). Aufgrund dieser Regelhaftigkeit erscheint es möglich, durch Applikation einer schwachen Zusatzbeleuchtung im Hintergrund eines herrschenden Zeitgeberregimes von beispielsweise 1:23 h Licht:Dunkel (LDW 1:23) die Eigenperiode der Tiere auf über 24 h zu verlängern.
- (2) Die zweite Möglichkeit besteht darin, im Experiment die Periodenlänge des äußeren Tages so weit zu verkürzen, dass sie kleiner wird als die Eigenperiode des dunkelaktiven Tieres. Hat das Versuchstier beispielsweise eine Eigenperiode von etwa $= 23,8$ h, so kann es in einem LDW 1:22,5 h ($T = 23,5$ h) nur dadurch synchronisiert werden, dass seine Periodenlänge um einen gewissen Betrag (hier: 0,3 h) verkürzt wird.

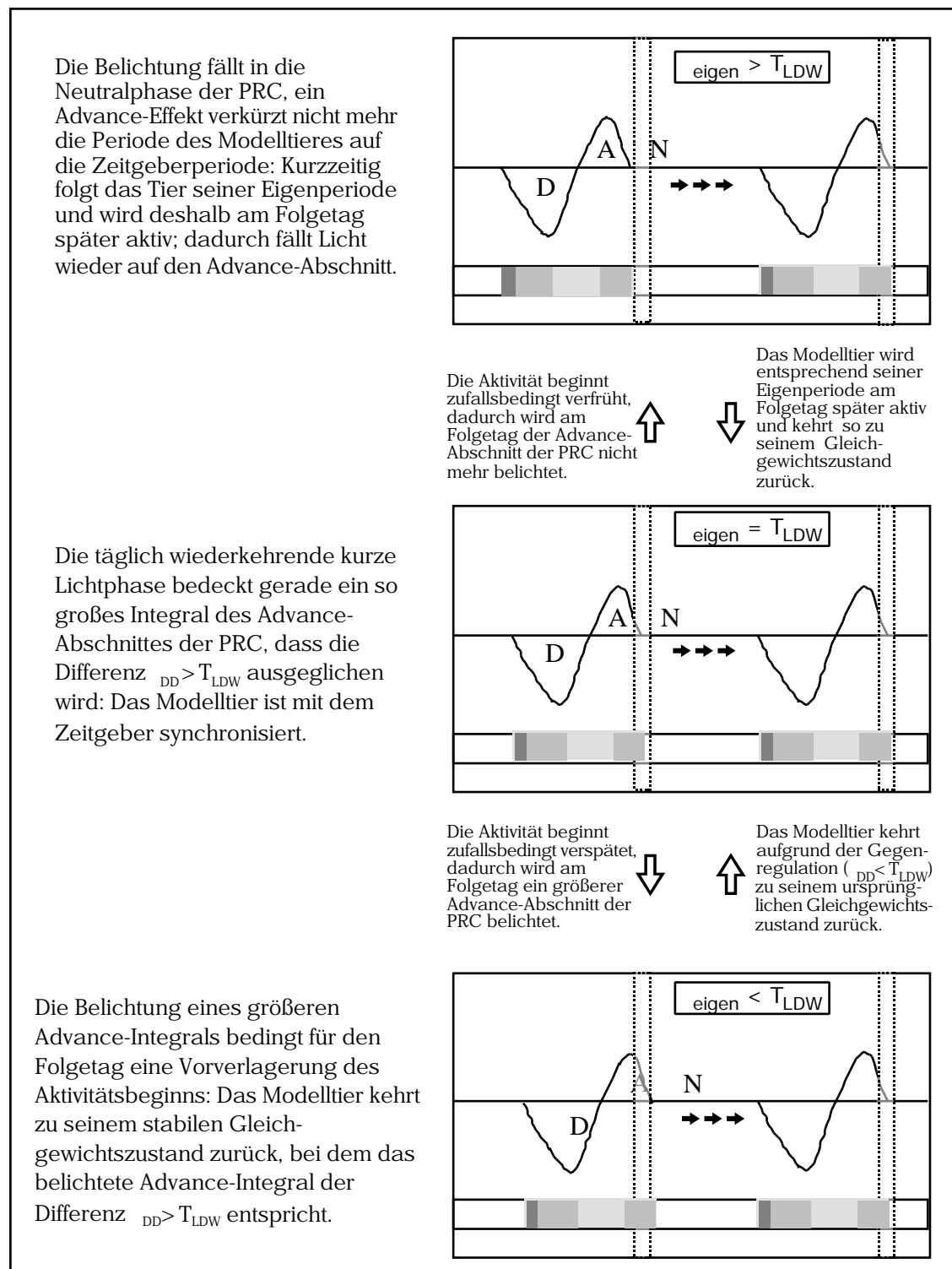
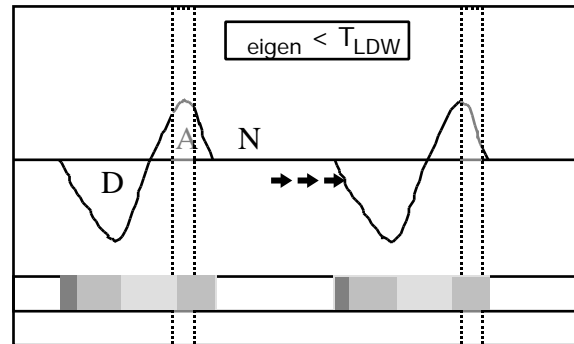


Abb. 3a: Negative Rückkopplung am stabilen Gleichgewichtspunkt im Advance-Bereich der PRC bei Tieren, deren Dauerdunkelperiode länger als die Zeitgeberperiode ist ($DD > T_{LDW}$). D - Delay-Abschnitt, A - Advance-Abschnitt, N - Neutralphase der PRC. $eigen$ - Eigenperiode des Versuchstieres; T_{LDW} - Zeitgeberperiode.

Nach Verschiebung des Aktivitätsbeginns nach vorn wird nun ein noch größeres Stück des Advance-Integrals belichtet: Dies führt in der Folge zu einer noch weiteren Vorverlagerung des Aktivitätsbeginns, damit zu einer Entfernung vom labilen Gleichgewichtsbereich und schließlich zur Einnahme des stabilen Gleichgewichtszustandes auf dem absteigenden Ast der Advance-Phase.

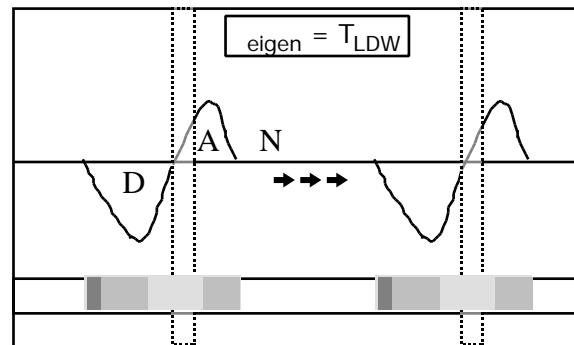


Die Aktivität beginnt zufallsbedingt verfrüht, dadurch wird am Folgetag ein größeres Integral des Advance-Abschnittes belichtet.



Der Advance-Effekt verstärkt sich positiv, eine direkte Rückkehr in den Ausgangszustand ist nicht möglich.

Die täglich wiederkehrende kurze Lichtphase bedeckt gerade ein so großes Integral des Advance-Abschnittes der PRC, dass die Differenz $DD > T_{LDW}$ ausgeglichen wird: Das Modelltier ist mit dem Zeitgeber synchronisiert.



Die Aktivität beginnt zufallsbedingt verspätet, dadurch wird am Folgetag ein Integral des Delay-Abschnittes der PRC belichtet.



Der Delay-Effekt führt zu einer noch weiteren Rückverlagerung des Aktivitätsbeginns gegenüber der Zeitgeberphase.

Die Belichtung eines Delay-Integrals bewirkt eine weitere Rückverlagerung des Aktivitätsbeginns. Eine Rückkehr zum labilen Gleichgewichtsbereich im Advance-Abschnitt der PRC ist nicht möglich; das Tier "läuft frei", bis der stabile Gleichgewichtsbereich im Advance-Abschnitt der PRC erreicht ist (s.o. Abb. 3a).

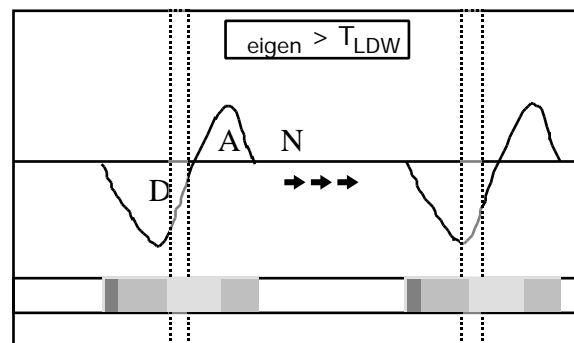


Abb. 3b: Positive Rückkopplung am labilen Gleichgewichtspunkt im Advance-Bereich der PRC bei Tieren, deren Dauerdunkelperiode länger als die Zeitgeberperiode ist ($DD > T_{LDW}$). D - Delay-Abschnitt, A - Advance-Abschnitt, N - Neutralphase der PRC. $eigen$ - Eigenperiode des Versuchstieres; T_{LDW} - Zeitgeberperiode.

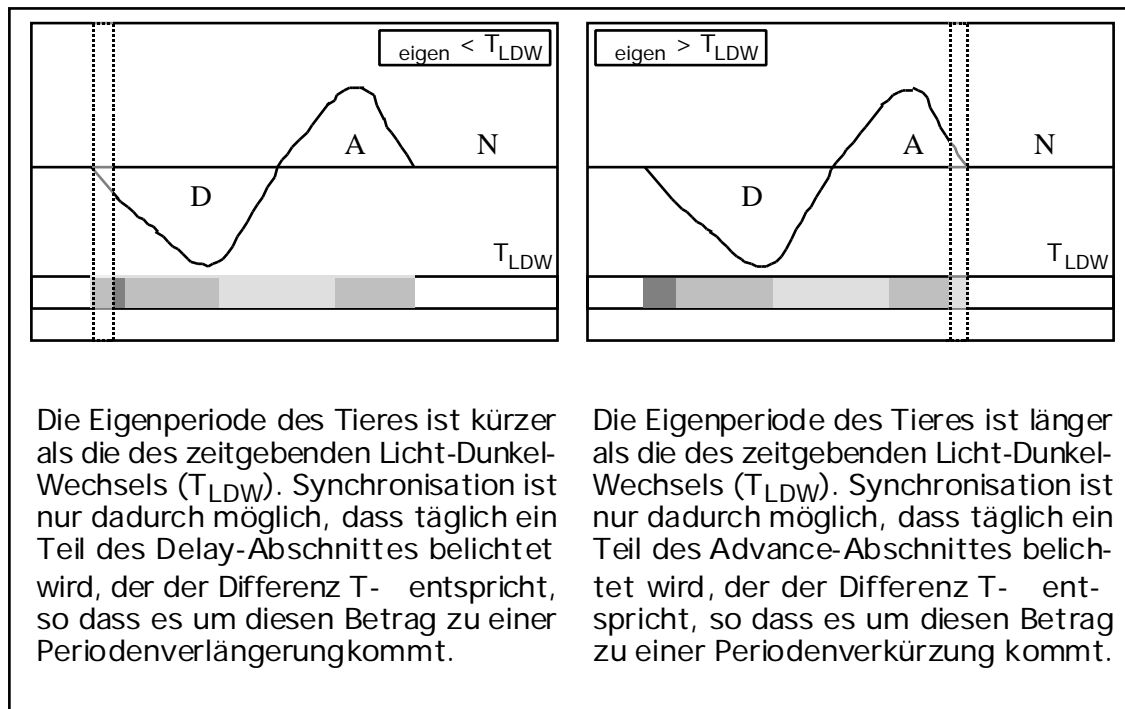


Abb. 4: Gegenüberstellung der beiden nach dem Synchronisationsmodell möglichen stabilen Gleichgewichtszustände. D - Delay-Abschnitt der Phasen-Respons-Kurve (s. Abb. 1); A - Advance-Bereich; N - Neutralbereich. Dargestellt ist der synchronisierte Zustand: Der senkrechte punktierte Balken markiert die Lage der kurzen - z.B. einstündigen - Lichtphase. Der waagerechte Balken unter der Kurve stellt den Ruhe-Aktivitäts-Wechsel des Versuchstieres dar: weiß - Ruhe; dunkel - Aktivität. Gemäß der ASCHOFF-Regel gilt für nachaktive Tiere im 24 h -Tag in aller Regel der links dargestellte Synchronisationszustand. Bei Gültigkeit des Synchronisationsmodells müsste sich die rechts dargestellte Situation durch entsprechende Wahl der Versuchsbedingungen provozieren lassen: Sie gäbe sich durch die charakteristisch verschobene Lage des Aktivitätsbeginns relativ zum Lichtpuls zu erkennen. Weitere Erläuterungen im Text.

Beiden Testfällen ist gemeinsam, dass durch eine Belichtung des Advance-Abschnittes der PRC die Eigenperiode des Versuchstieres täglich auf die Zeitgeberperiode T verkürzt wird. In beiden Fällen sollte sich die Gültigkeit des Modells dadurch zu erkennen geben, dass bei einer nur einstündigen Lichtphase die täglich wiederkehrende Laufaktivität des Tieres nicht mehr im Anschluss an diese kurze Lichtphase einsetzt, sondern einige Stunden entfernt davon "mitten" in der Dunkelphase, und zwar als stabiler, d.h. geregelter Synchronisationszustand, der täglich zur gleichen Zeit wiederkehrt (vgl. Abb. 4). Sollte sich eine solche "Mittellage" (KREFT-KOHLHAGE, 1992) nicht provozieren lassen, wäre das Synchronisationsmodell widerlegt.

Als weitere Prognosen aus dem PRC-Synchronisationsmodell sind zu nennen:

- (1) Die zu erwartende Mittellage stellt sich im Verlauf eines Resynchronisationsprozesses ein, bei dem das Versuchstier mit Perioden aktiv ist, die größer als die jeweilige Zeitgeberperiode sind.
- (2) Es sollte eine quantitative Beziehung zwischen der Länge der Eigenperiode des Versuchstieres (T_{eigen}) und der Phasenwinkeldifferenz der Mittellage, dem zeitlichen Abstand zwischen dem Zeitgebersignal und dem Einsetzen der Aktivität des Versuchstieres, bestehen: Je weniger die Eigenperiode nach oben von T abweicht, umso kleiner ist der zur Synchronisation erforderliche

Advance-Effekt, d.h. umso kleiner sollte der Abstand zwischen dem Zeitgeber-signal „Licht aus“ und dem nächstfolgenden Aktivitätseinsatz sein (gemessen über die Neutralphase; vgl. PITTENDRIGH & DAAN, 1976 b; ASCHOFF & WEVER, 1963; HOFFMANN, 1963).

Die Überprüfung derartiger theoretischer Voraussagen eines Modells, das die Synchronisation eines Organismus mit seiner äußeren Umwelt zum Gegenstand hat, mit Methoden der Verhaltensbeobachtung hat durch die jüngeren Ergebnisse der molekularbiologisch und genetisch ausgerichteten chronobiologischen Forschung aktuelle Berechtigung erfahren (vgl. ISCHIDA et al., 1999; GIEBULTOWICZ, 1999). So stellte YOUNG (1998) ein Modell vor, das auf molekularer Ebene das Pendant zum hier vorgestellten und zu überprüfenden Synchronisationsmodell liefert. Es erklärt für das Modellobjekt *Drosophila melanogaster*, wie in einem Zusammenwirken von Transcriptions- und Translationsprodukten der Uhrgene mit der Belichtung als äußerem Zeitgeber ein autoregulativer Rückkopplungsmechanismus etabliert wird, der dem Wirken der Phasen-Respons-Kurve im hier überprüften Synchronisationsmodell entspricht.

Nach YOUNG (1998)¹ werden im ersten Tagesviertel die Uhrgene „period“ (per) und „timeless“ (tim) transkribiert. Solange keine ausreichend hohen Titer der beiden Transkripte erreicht sind, kommt es nicht zu einer Heterodimerisierung ihrer Translationsprodukte PER und TIM. Die dazu nötige hohe RNA-Konzentration wird gegen Ende des äußeren Tages erreicht, so dass sich im ersten Viertel der Nacht zunehmend PER/TIM-Heterodimere bilden. Diese wiederum wandern in den Zellkern ein und inhibieren im Sinne einer Produkthemmung die fortgesetzte Transcription ihrer eigenen Gene. Ausbleiben des Nachschubs an per- und tim-RNA sowie allmäh-

liche Degradation der Heterodimere im Zellkern führen zur Aufhebung der Transcriptionsinhibition, am frühen Morgen ist die Transcription der beiden Uhrgene schließlich wieder enthemmt und kann von neuem beginnen.

Entscheidender Faktor in diesem bis zu diesem Punkt nur selbstregulierten Rückkopplungsmechanismus ist die Einflussmöglichkeit einer äußeren Belichtung: YOUNG (1998) konnte darlegen, dass Licht durch die schnelle Absenkung des TIM-Titers in der Zelle direkt Einfluss auf die Phasenlage des circadianen Systems auf Zellebene nehmen kann. So verzögert die lichtinduzierte TIM-Elimination am Ende einer Hellphase die Bildung der PER/TIM-Heterodimere, die Umlaufdauer eines autoregulativen Zyklus wird verlängert. Dies entspricht einer Belichtung der PRC zu Beginn der subjektiven Nacht, die mit einem Delay-Effekt beantwortet wird. Dagegen beschleunigt die lichtinduzierte TIM-Elimination am Ende der Dunkelperiode den Zerfall der PER/TIM-Heterodimere, die als Komplex die Transcription ihrer eigenen Gene inhibieren; dies hat den verfrühten Start eines neuen autoregulativen Zyklus zur Folge. Auf der Ebene des theoretischen Synchronisationsmodells entspricht dies einer Belichtung am Ende der subjektiven Nacht, die mit einem Advance-Effekt beantwortet wird. CERIANI et al. (1999) haben jüngst plausibel gemacht, dass die lichtinduzierte Entfernung von TIM aus dem System über die Wirkung von Cryptochrom vermittelt wird.

Die beeindruckenden Befunde machen es geradezu erforderlich zu überprüfen, ob es sich bei den molekularbiologisch erhobenen Befunden um Ergebnisse handelt, die bei der Synchronisation des intakten Gesamtorganismus mit seiner äußeren Umwelt Entsprechungen finden. In der Zusammenschau können sich die Einzelbefunde möglicherweise gegenseitig ergänzen und stützen.

¹ Die Beteiligung weiterer Proteine bzw. Transcriptionsfaktoren, die bei GIEBULTOWICZ (1999) zusammengefasst ist, kann hier vernachlässigt werden, da sie nicht das Grundmuster der Übereinstimmung von Synchronisationsmodell und molekulargenetischen Befunden berührt.