

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Wagner, Ph. D. (Melbourne))

**Experimentelle Untersuchung zur Chronobiologie einer Wirt-
Parasit-Beziehung am Beispiel der Coccidiose (*Isospora lacazei*)
des Haussperlings (*Passer domesticus*)**

Christina Wild

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. Disko
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Wagner, Ph. D. (Melbourne)

Die Dissertation wurde am 12.06.2003 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.11.2003
angenommen.

**Experimentelle Untersuchung zur Chronobiologie einer
Wirt-Parasit-Beziehung am Beispiel der Coccidiose
(*Isospora lacazei*) des Haussperlings (*Passer
domesticus*)**

Christina Wild



Gewidmet meiner Familie
und Frau Daniela Sinsel

1. EINLEITUNG	1
1.1. BIOLOGISCHE RHYTHMEN	1
1.1.1. ÜBERBLICK	1
1.1.2. GEOPHYSIKALISCHE RHYTHMEN ALS UMWELT-ZEITGEBER	2
1.1.3. BIOLOGISCHE UHREN – EIN GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	8
1.1.4. TERMINOLOGIE UND CHARAKTERISTIKA CIRCADIENER INNERER UHREN	10
1.2. DAS CIRCADIENE SYSTEM AUS VERHALTENSPHYSIOLOGISCHER UND MOLEKULARBIOLOGISCHER SICHT	18
1.2.1. DAS CIRCADIENE SYSTEM VON ZELLEN	18
1.2.2. DAS CIRCADIENE SYSTEM VON EINZELLERN	20
1.2.3. DAS CIRCADIENE SYSTEM VON VERTEBRATEN	22
1.2.3.1. Vögel	23
1.2.3.2. Säugetiere	29
1.2.3.3. Der Mensch	31
1.2.4. DIE ROLLE DES MELATONINS	34
1.2.5. MEDIZINISCHE ASPEKTE DER INNEREN UHR BEIM MENSCHEN	37
1.3. INTERAKTION CIRCADIENER RHYTHMEN IM PARASIT-WIRT-MODELL	41
1.3.1. CIRCADIENE RHYTHMEN BEI VERSCHIEDENEN PARASITEN	41
1.3.2. COCCIDIEN	41
1.3.3. COCCIDIOSE BEI VÖGELN	44
1.4. FRAGESTELLUNG	46
2. MATERIAL UND METHODEN	47
2.1. VERSUCHSTIERE UND HALTUNG	47
2.2. VERSUCHSBEDINGUNGEN	49
2.3. APPARATUR UND DATENVERARBEITUNG	51
2.3.1. HÜPF- UND FREBAKTIVITÄT	51
2.3.2. COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG	53
2.4. VERSUCHSAUFBAU	55
2.4.1. ERSTER VERSUCH: PERIODENLÄNGENÄNDERUNG DES ZEITGEBERS	55
2.4.2. ZWEITER VERSUCH: HELLES LICHT	59
2.4.3. DRITTER VERSUCH: FUTTERRESTRIKTION	59
2.5. AUSWERTUNG	61
2.5.1. HÜPF- UND FREBAKTIVITÄT	62
2.5.2. OOZYSTENAUSSCHIEDUNG	63
3. ERGEBNISSE	65
3.1. VERSUCH 1: PERIODENLÄNGENÄNDERUNGEN DES ZEITGEBERS	65
3.1.1. HÜPFAKTIVITÄT	67
3.1.2. FREBAKTIVITÄT	69
3.1.3. OOZYTENAUSSCHIEDUNG	80
3.2. VERSUCH 2: HELLES LICHT	89
3.2.1. HÜPFAKTIVITÄT	90
3.2.1. FREBAKTIVITÄT	90
3.2.3. OOZYSTENAUSSCHIEDUNG	91

3.2.4.	QUANTITATIVER VERGLEICH	93
3.2.4.1.	Oozystenausscheidung	93
3.2.4.2.	Freßaktivität	94
3.2.4.3.	Hüpfaktivität	95
3.3.	VERSUCH 3: FUTTERRESTRIKTION	97
3.3.1.	HÜPFAKTIVITÄT	100
3.3.2.	FREßAKTIVITÄT	103
3.3.3.	OOZYSTENAUSSCHIEDUNG	108
4.	DISKUSSION	115
4.1.	ALLGEMEINES	115
4.2.	PERIODENLÄNGENÄNDERUNGEN DES ZEITGEBERS	117
4.3.	FUTTERRESTRIKTION	121
4.4.	HELLES LICHT	125
5.	ZUSAMMENFASSUNG	126
6.	LITERATURVERZEICHNIS	129
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	144
8.	TABELLENVERZEICHNIS	146
9.	LEBENS LAUF	147
10.	DANKSAGUNG	149

GLOSSAR (Vgl. auch S. 10 ff):

(Nach Aschoff, 1981, S. 547; Moore-Ede et al., 1982, S. 381; Saunders, 1977, S. 164)

τ	natürliche Periodenlänge eines endogenen/ biologischen Rhythmus/ Oszillators im „Freilauf“
T	Periode/ Periodenlänge eines (Umwelt-) Zeitgebers; z.B. im Falle des Tag-Nacht-Rhythmus ist T gleich 24 Stunden
Ψ	Phasenwinkeldifferenz zwischen Zeitgeber und biologischem Oszillator
LD	Licht-Dunkel-Zyklus; setzt sich aus einer Lichtphase (L) und einer Dunkelphase (D) zusammen
LD 12:12	Licht-Dunkel-Zyklus mit 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit in jedem 24-Stunden-Zyklus
LL; DD	Dauerhafte Beleuchtung (LL), Dauerdunkel (DD)
LLdim	Dauerdämmerlicht (0,5 lx)

Definitionen (s. Abbildung 1; Vgl. auch S. 10 ff):

Antizipation:	Syn.: phase advance S. unter „Phasenlage“
Biol. Rhythmus:	Syn.: endogener/ autonomer/ selbst-erregter Rhythmus/ Oszillator; Innere Uhr; endogene Innere Uhr
Circa-Rhythmen:	Klassifizierung von Rhythmen, die fähig sind, unter konstanten Bedingungen freizulaufen, und zwar mit einer Periode von ungefährer Länge wie die des Umwelt-Zeitgebers, mit dem sie normalerweise synchronisiert sind. Sie sind durch diese Umwelt-Zeitgeber synchronisierbar. Man unterscheidet circadiane, circatidale, circalunare, circannuale Rhythmen.

Desynchronisation:	<p>a) extern: Verlust der Synchronisation zwischen endogenem Rhythmus und Zeitgeber</p> <p>b) intern: Verlust der Synchronisation zwischen zwei Rhythmen innerhalb eines Organismus</p>
Endogener Rhythmus:	Selbst-erhaltender Rhythmus, der innerhalb eines Organismus durch einen „endogenen Oszillator/ eine endogene Innere Uhr“ entsteht.
Entrainment:	Syn. zu <i>Synchronisation</i> Synchronisation eines selbst-erhaltenden Oszillators durch einen Zeitgeber, so daß beide dieselbe Frequenz haben.
Exogener Rhythmus:	Rhythmus, der durch einen Umweltrhythmus in einem Organismus generiert wird, ohne daß eine Innere Uhr existiert.
Freilauf:	Nicht-synchronisierter Zustand eines endogenen (circa-) Rhythmus, entweder unter konstanten Bedingungen (z.B. Dauerdunkelheit) oder nach Verlust der Synchronisation durch einen Zeitgeber, (der noch da ist, aber zu schwach ist).
Infradian:	Biologischer Rhythmus mit einer Periode, die länger ist als die eines circadianen Rhythmus.
Mitnahmebereich:	Syn.: „range of entrainment“ Bereich der Periodenlängen, in dem ein autonomer Oszillator von einem Zeitgeber synchronisiert werden kann.
Oszillator:	S. unter „biol. Rhythmus“.
Periode:	Zeit, nach der eine definierte Phase (ein definierter Zeitpunkt auf einer Kurve) der Oszillation erneut auftritt.
Phase:	Zeitpunkt innerhalb einer Periode bzw. festgelegter Punkt auf einer Kurve (s.). Bei einem circadianen Rhythmus kann es sich beispielsweise um den Beginn der lokomotorischen Aktivität oder das Maximum der Oozystenausscheidung handeln.
Phasenlage:	Syn.: Phasenbeziehung; beschrieben durch die Phasenwinkeldifferenz .

Beziehung zweier korrespondierender Phasen von zwei Oszillationen;

- von **stabiler Phasenlage** spricht man, wenn über mehrere Zyklen immer die gleiche Phasenwinkeldifferenz zwischen zwei Rhythmen besteht (z.B. bei Synchronisation);
- unterschieden werden **phase advance** (Antizipation, Phasenvorschub) und **phase delay** (Phasenverspätung).

Phasenshift: Einmalige Veränderung einer Phasenlage (eines Rhythmus) auf der Zeitachse; kann sofort oder nach und nach stattfinden.

Phasenwinkel: „Phase angle“; Abszissenwert, der mit einer Phase der Oszillation korrespondiert (in Grad oder h).

Phasenwinkeldifferenz Ψ : S. auch unter „Phasenlage“
Differenz zwischen korrespondierenden Phasenwinkeln von zwei gekoppelten Oszillationen, (in Grad oder Zeiteinheiten (h) angegeben).

Schrittmacher: Syn.: **Pacemaker**
Lokalisierbare funktionelle Einheit eines endogenen Oszillators, die zum selbst-erhaltenden Rhythmus und zum Synchronisieren anderer Rhythmen fähig ist.

Synchronisation: S. Entrainment

Relative Koordination: Syn.: Relative Synchronisation
Modulation der Periode eines endogenen Rhythmus, die entsteht, wenn der Organismus einem Zeitgeber ausgesetzt ist, der zu schwach ist, um ihn zu synchronisieren.

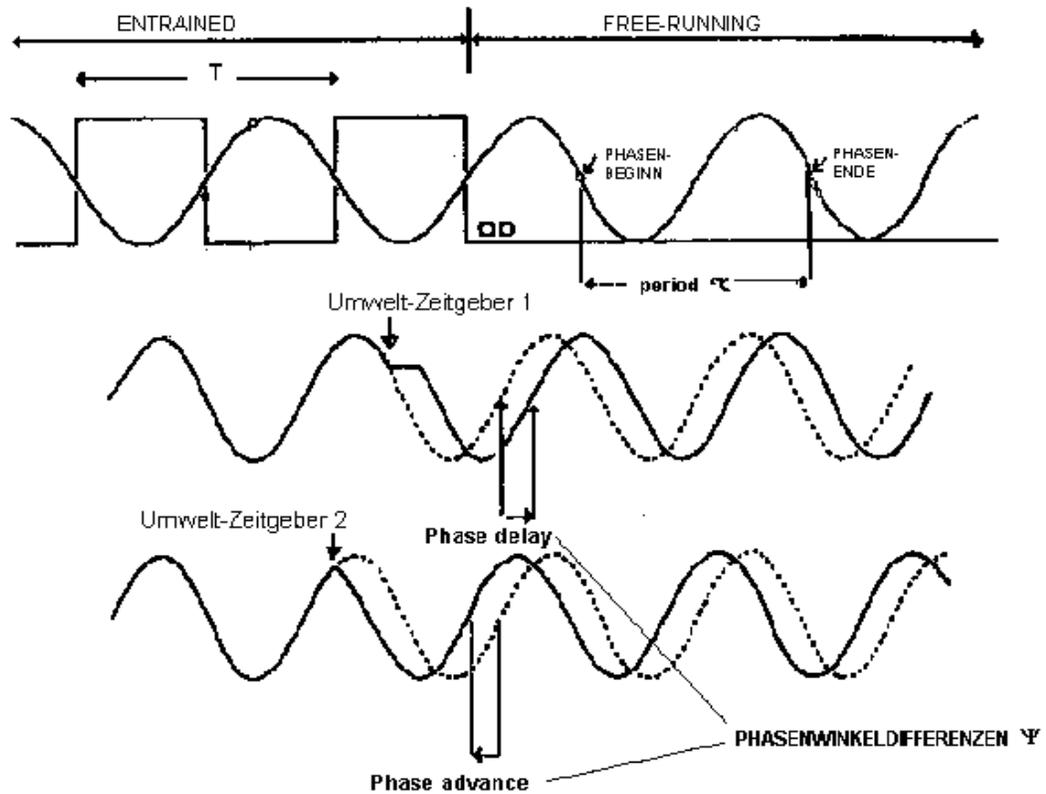


Abbildung 1: Graphische Darstellung der verwendeten Terminologie (verändert nach Saunders, 1977, S. 165)

- Transients:** Temporäre Übergangsstadien (Übergangszyklen) bis zum erneuten Erreichen einer stabilen Phasenlage.
- Ultradian:** Biologischer Rhythmus mit einer Periode, die kürzer ist als ein circadianer Rhythmus.
- Zeitgeber:** Die (Umwelt-) Oszillation, die einen biologischen (selbst-erhaltenden) Oszillator synchronisiert.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

Abb.	Abbildung
Abschn.	Abschnitt
ad lib.	ad libidum
arrh./ arrhyth.	arrhythmisch
biol.	biologisch
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Coccidien
ca.	circa
d.h.	das heißt
Ed., Eds.	Editor, Editoren
endog.	endogen
etc.	et cetera
F	Freßaktivität
GIT	Gastrointestinaltrakt
H	Hüpfaktivität
h	Stunde
Hrsg.	Herausgeber
LD	Licht/ Dunkel
lx	lux
o.ä.	oder ähnliches
Ψ	Phasenwinkeldifferenz
Progr.fehler	Programmierungsfehler
s.	siehe
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
Syn.	Synonym
τ	Periodenlänge des endogenen Oszillators
T	Periodenlänge des Zeitgebers
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
u.ä.	und ähnliche
Vers.	Versuch
vgl.	vergleiche
Wdh.	Wiederholung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Biologische Rhythmen

1.1.1. Überblick

*„Die 24-stündige Periodik...Sie ist gleichsam die Einheit unserer natürlichen Chronologie.“
(Hufeland, 1798)*

Zeit kann – vereinfacht – definiert werden als Begriff des Nacheinanders oder als Intervall zwischen zwei Ereignissen. Wiederholt sich ein Ereignis regelmäßig, so wird das Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Ereignissen als „Rhythmus“ beschrieben, und im biologischen Zusammenhang als „biologischer Rhythmus“.

Solche biologischen Rhythmen sind Ausdruck einer Anpassung an äußere Rhythmen (Umweltrhythmen). Um zu gewährleisten, daß die physiologischen Funktionen eines Organismus nicht zur falschen Zeit am falschen Ort ablaufen, benötigt er eine Innere Uhr, welche den Takt der Umwelt mit der biologischen Rhythmik abstimmt.

Unterschieden werden verschiedene Arten einer solchen „Uhr“, z.B. ultradian, (circa-)dian, infradian oder säsonal (s.unten). Auch sind unterschiedliche „Uhren-Systeme“ bekannt, nämlich „single unit oder multiunit“, also aus einer oder mehreren Komponenten bestehend. Wenngleich auch die Vorstellungen und Hypothesen der Forschungsgruppen im Detail abweichen, so herrscht doch Einigkeit darüber, daß diese Uhr endogen, also innerhalb des Organismus ist und daß sie durch äußere Umwelteinflüsse „feingestimmt“ wird, um möglichst synchron mit dem „optimalen Zeitpunkt“ des Tages, der Jahreszeit oder des Jahres zu bleiben (Kumar, 2002, S. 1).

Dabei kann der einzelne Organismus zum einen zeitlich eine Nische in einem Ökosystem nutzen bzw. wird die Koordination der Aktivitäten zwischen Individuen oder zwischen verschiedenen Arten ermöglicht. Zum anderen kann ein endogener Oszillator beispielsweise auch als Basis für die Nutzung der Sonne als Kompaß (z.B. bei Vögeln) und als Zeitgedächtnis für wiederkehrende Ereignisse dienen (Aschoff, 1989, S.881).

Bei Abwesenheit eines äußeren Zeitgebers – wie beispielsweise unter Konstantbedingungen im Labor – entwickelt sich eine vom Rhythmus des jeweiligen Umwelt-Zeitgebers leicht abweichende endogene Rhythmik. Kann für solch einen „freilaufenden“ Rhythmus gezeigt werden, daß er unter Konstantbedingungen über viele Zyklen ohne Abweichung persistiert, kann von einem endogenen Rhythmus/ einer Inneren Uhr (syn.: endogener Oszillator) ausgegangen werden (Definition im engeren Sinne, Aschoff, 1981,

S.6). Man spricht also von einer *freilaufenden*, endogenen (selbst-ostzillierenden) Rhythmik mit der Periodenlänge τ .

Natürliche Selektion sorgt für eine Auslese derjenigen Organismen, die sich nach den verlässlichsten exogenen Zeitgebern in der Umwelt orientieren (Kumar, 2002, S.1). Der tägliche Rhythmus der Lichtverhältnisse stellt dabei einen zuverlässigen Umwelt-Zeitgeber dar. Neben der sich daraus ableitenden *circa-dianen* Rhythmik gibt es jedoch noch weitere „circa“- Rhythmen, die im folgenden erklärt werden.

1.1.2. Geophysikalische Rhythmen als Umwelt-Zeitgeber

Das Leben auf der Erde ist und war immer starken und rhythmischen Veränderungen der Umwelt ausgesetzt, die durch die Bewegung der Planeten verursacht sind.

So bewirkt die Rotation der Erde um ihre eigene Achse den Rhythmus von Tag und Nacht. Die Wanderung der Erde um die Sonne innerhalb eines Jahres führt zu den Jahreszeiten. Das Kreisen des Mondes um die Erde wiederum führt zu den Mondphasen und zu den Gezeiten. Allen vier geophysikalischen Rhythmen ist gemeinsam, daß sie eine große Konstanz der Periodenlänge (T) aufweisen (Aschoff, 1981, S.5).

Dabei benötigt die Drehung der Erde um sich selbst 24 Stunden (T). Sie verursacht den Tag-Nacht-Rhythmus und damit u.a. Schwankungen der Beleuchtungsstärke, der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit.

Die Jahresrhythmik hat eine Periodenlänge (T) von 365 Tagen, die Periodenlänge der Mondphase beträgt 28 Tage und diejenige der Gezeitenrhythmik 12,4 Stunden. (Auf geringgradige Abweichungen von diesen Werten aufgrund von Veränderungen des Abstands der Erde von der Sonne, der Erdachsenneigung etc. soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden).

Für viele Lebewesen bestimmen diese geophysikalischen Zeitgeber die Rhythmik, an die sie ihre endogene Innere Uhr anpassen. Unter Konstantbedingungen (hier fehlt der äußere Zeitgeber) weicht die endogene Rhythmik (τ) meist leicht von der des entsprechenden Umwelt-Zeitgebers (T) ab, so daß man von „Circa“-Rhythmen, also

- circa-dianen (circa = ungefähr, dies = Tag; Periode $\tau \sim 24$ h)
- circa-tidalen (tides = Gezeiten; Periodenlänge $\tau \sim 12,4$ oder 24,8 h)
- circa-lunaren (luna = Mond, Periode $\tau \sim 29$ Tage)
- circa-annuale (annus = Jahr; Periodenlänge $\tau \sim$ ein Jahr)

Rhythmen spricht (Saunders, 1977, S.9).

Nach einem Vorschlag von Aschoff (1981, S. 6) sollte die Vorsilbe „Circa“ nur für solche endogenen Rhythmen verwendet werden, die normalerweise mit einem Umweltrhythmus synchronisiert sind und nur unter speziellen Bedingungen von diesem abweichen. Es gibt jedoch auch Gegenvorschläge,

nach denen auch andere biologische Rhythmen mit dieser Vorsilbe umschrieben werden sollten, wie z.B. „circahoraler Rhythmus“ für episodische, stündliche Hormonsekretionen (Dierschke et al., 1970, S. 850).

In allen Fällen, in denen die Rhythmik untersucht wurde (circadian, circatidal, circalunar), hat die Periodenlänge des Oszillators die bemerkenswerte Eigenschaft der Temperaturkompensation: Sie ist stabil über einen großen Temperaturbereich (Pittendrigh, 1954, S.1018).

Es bestehen zwei starke Einflüsse, die vom Mond ausgehen. Zum einen die Beleuchtung während der Nacht, vor allem an Tagen um Vollmond. Zum zweiten die Gravitätseinflüsse des Mondes, die auch die Gezeiten verursachen.

Circatidale Rhythmen finden sich bei einer großen Vielzahl der den Gezeiten ausgesetzten Pflanzen- und Tierarten. Beispiele hierfür sind etwa die vertikalen Migrationsrhythmen der sich durch den Sand bohrenden Plattwürmer (s. unten), Polychäten (Borstwürmer), Diatomeen (Kieselalgen) und anderen einzelligen Algen, sowie die Rhythmik des Sich-Entfaltens und Zusammenziehens der Seeanemonen und die Rhythmik des Sich-Öffnens, -Schließens und Filtrierens der zweischaligen Muscheln (Saunders, 1977, S. 109).

Dabei sind als Zeitgeber für circatidale Rhythmen mechanische Stimuli (Wellengang; Enright, 1965, S.864) und hydrostatischer Druck zu finden (Naylor and Atkinson, 1972, S.395).

Im Falle des Plattwurms *C. roscoffensis* werden zwei Selektionsvorteile beschrieben. Zum einen macht die Wanderung zur Oberfläche bei Ebbe und Tageslicht den Grünalgen, die der Wurm in seinem Gewebe beherbergt, photosynthetische Aktivität möglich. Zum anderen ist durch das Vergraben im Sand bei Flut wahrscheinlich der Verschleppung durch die Wellen Einhalt geboten.

Der circatidale Rhythmus der vertikalen Migration besteht in diesem Beispiel für 4-7 Tage unter Laborbedingungen. Für die circatidalen Rhythmen ist im allgemeinen typisch, daß sie schon nach wenigen Zyklen unter Konstantbedingungen verschwinden, während circadiane Rhythmen für Wochen bis Monate weiterbestehen können (Neumann, 1981, S.356).

Circalunare Rhythmen beziehen sich auf eine Mondphase mit der Periodenlänge $T \sim 29$ Tage bzw. semi-lunare Rhythmen mit $T \sim 14,5$ Tage. Sie kommen häufig bei Meeres- und Küstenbewohnern vor, die auch ein Gezeiten-assoziiertes Verhalten aufweisen. Dabei zeigen sich circa-lunare Rhythmen besonders häufig in den Fortpflanzungsrhythmen (Neumann, 1981, S. 371).

So setzen die Weibchen der Fiedler-Krabben (*Uca pugilator*, West-Florida) ihre Larven jeweils 7 Tage vor jeder Springflut während Ebbe ab (Christy, 1978, S.453).

Der bekannteste Fall einer circalunaren Periodizität der Reproduktion ist die des *Palolo-Wurms*, eines Polychaeten, der im Korallenriff im Pazifik lebt. Im letzten Viertel des Mondes lösen sich die mit Fortpflanzungsorganen beladenen Hinterteile des Wurms von den vorderen Anteilen (welche in den Riffen

weiterleben) und steigen zur Wasseroberfläche auf. Dort vermengen sich die Eier mit den Spermatozoen. Jedes Jahr kommt es Ende Oktober innerhalb von drei Wochen zweimalig in den frühen Morgenstunden und während Flut zu diesem spektakulären „Aufsteigen“ Tausender von Wurmenden (Cloudlsey-Thompson, 1961, S. 87).

Der lumineszierende Wurm *Odontosyllis enopla*, welcher im Bereich der Westindischen Inseln vorkommt, kommt während der dritten Nacht im dritten Viertel des Mondes in Schwärmen an die Wasseroberfläche des Atlantiks. Die Weibchen erscheinen als erste an der Wasseroberfläche und emittieren einen Strom hell leuchtender Flüssigkeit mit den Eiern. Das strahlende Licht lockt die Männchen an, welche wiederum kurze Lichtblitze aussenden. Der leuchtende Schimmer an der Meeresoberfläche ist insgesamt nur für fünf bis zehn Minuten zu sehen (Cloudlsey-Thompson, 1961, S. 88).

Doch circa-lunare Rhythmen können nicht nur bei marinen Tieren beobachtet werden. Auch verschiedene Süßwasser- und terrestrische Insekten zeigen mondabhängige Lebensrhythmen. Die Eintagsfliege *Povilla adusta* schlüpft auf dem Wasser des Victoria-Sees hauptsächlich kurz nach Vollmond. Hardtland-Rowe (1955, S. 657) zeigte, daß dieser Rhythmus unter Laborbedingungen weiterbesteht.

Für den menschlichen Ovarialzyklus werden immer wieder circa-lunare Rhythmen diskutiert. 1980 beschrieb Cutler (S. 834) einen Zusammenhang des Ovulationszeitpunktes bei Frauen mit der Mondphase. Auch Law beschrieb 1986 (S. 45) einen Zusammenhang des Beginns der Menstruation mit Neumond. Bei Aschoff (1981, S. 5, s. **Abbildung 2**) ist der Ovarialzyklus vieler Säugetiere sowie der des Menschen als circalunarer Rhythmus mit inter- und intraspezifischer Variabilität dargestellt.

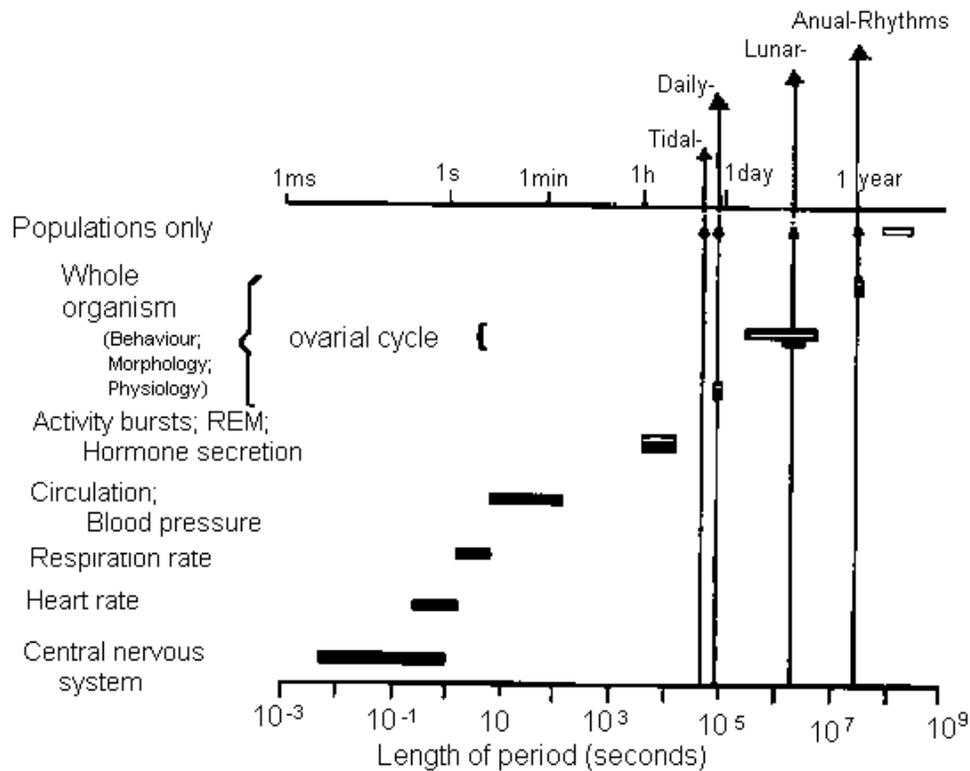


Abbildung 2: Darstellung verschiedener biologischer Rhythmen: Das Zentrale Nervensystem (central nervous system) hat beispielsweise eine Periodenlänge von weniger als 1 Sekunde, der Blutdruck (blood pressure) von knapp 1 Minute, REM-Schlaf von ungefähr 1 Stunde, die physiologischen Abläufe des Körpers orientieren sich an 1 Tag und der Ovarialzyklus zeigt eine circalunare Rhythmik. Die maximale Geburtenrate hat eine Periodenlänge von über einem Jahr. Schwarze Balken: intraindividuelle Unterschiede beim Menschen, weiße Balken: interspezifische Unterschiede (nach Aschoff, 1981, S. 5).

Circa-annuale Rhythmen haben ihren Ursprung in der Anpassung an die jahreszeitlichen Bedingungen, die den Erfolg der verschiedensten biologischen Aktivitäten beeinflussen und daher den zeitlichen Rahmen bestimmen.

Beispielsweise ist die Fortpflanzung bei vielen Tierarten auf die Jahreszeiten beschränkt, die dem Nachwuchs die besten Umweltbedingungen zum Überleben bieten, also später Frühling und Sommer. Andere Beispiele für jahreszeitlich bestimmte Aktivitäten sind Wanderungszeiten der Zugvögel, Winterschlaf, Haar- und Gefiederwechsel (Gwinner, 1981, S. 381).

Eine der frühesten Beschreibungen findet sich bei Moreau, der auch bei tropischen Blumen, die nicht wechselnden Jahreszeiten ausgesetzt sind, saisonale Blütezeiten beschrieb. Dies ließ ihn auf eine endogene annuale Rhythmik schließen (Moreau, 1931, S. 553).

Für die Gartengrasmücke, *Sylvia borin*, wurde über 3,5 Jahre unter konstanten Licht- und Temperaturbedingungen eine circannuale Rhythmik für Zugunruhe, Körpergewicht und Mauser beobachtet (Berthold et al., 1972, S. 170). Für die circannualen Mauser-Rhythmen wurden sogar Zeiträume über 10 Jahre unter Konstantbedingungen dokumentiert (Berthold, 1978, S. 651).

Außerdem zeigten Studien von Gwinner et al. (1993, S. 119), daß bei Gartengrasmücken die Amplitude des Melatoninrhythmus im Plasma während

der Zugzeit (im Vergleich zu anderen Jahreszeiten) stark reduziert ist. Diese Veränderungen treten spontan und gleichzeitig mit dem circannualen Rhythmus der Zugunruhe auf und sprechen für eine circannuale Rhythmik der circadianen Melatoninsekretion, sowie für eine Kopplung der Regulation der circadianen und circannualen Rhythmiken (Brandstätter, 2002, S. 154).

Auch beim Menschen werden saisonale Rhythmen beobachtet, wie zum Beispiel bei Mortalität, Konzeption, Suiziden oder affektiven Psychosen (Aschoff, 1981, S. 478). Allerdings sind diese Rhythmen an saisonale Faktoren wie beispielsweise Tageslänge, Temperaturmaximum, Luftfeuchtigkeit u.a. gekoppelt, wie für den Jahresrhythmus der Konzeption bei Menschen gezeigt werden konnte (Roenneberg, Aschoff, 1990, S. 217).

Die circadianen Rhythmen – die von einzelligen Algen bis hin zum Mensch ubiquitär vorkommen – sind am besten erforscht und haben wichtige formale Eigenschaften gemeinsam: Die „natürliche“ Periodenlänge (τ) der circadianen Uhr liegt nahe 24 Stunden, und sie ist (jedenfalls für einen großen Bereich) unabhängig von der Temperatur der Umwelt (*Temperaturkompensation*). Außerdem ist sie synchronisiert mit dem Licht-Dunkel-Zyklus (Menaker, 2002, S.2).

Die molekularen Mechanismen, die den endogenen circadianen Oszillationen zugrundeliegen, unterscheiden sich grundlegend bei Cyanobakterien, Pilzen, höheren Pflanzen und Metazoen. Jedoch allen gemeinsam sind autoregulatorische Rückkopplungsmechanismen (feedback loops), die Gen-Transkription und - Translation beeinflussen (Dunlap, 1999, S. 271).

Bei Cyanobakterien beispielsweise stellt der circadiane Rhythmus anscheinend einen Selektionsvorteil dar, weil die UV-Licht-sensiblen chemischen Reaktionen zum richtigen Zeitpunkt, nämlich bei Dunkelheit, ablaufen müssen (Menaker, 2002, S.2).

Auch beim Menschen gibt es eine Vielzahl von circadianen Rhythmen. In **Abbildung 3** sind die Rhythmen für die Schlafstadien, rektale Temperatur, Wachstumshormonausschüttung, Plasma-Cortisolspiegel und Kaliumausscheidung mit dem Urin dargestellt. Aber auch Schlaf-Wach-Rhythmus, Griffstärke, visuelle Reaktionszeit und geistige Leistungsfähigkeit zeigen circadiane Rhythmen (Dijk und Lockley, 2002, S. 852; Lotze et al., 2000, S. 3467; s. auch Kapitel 1.2.).

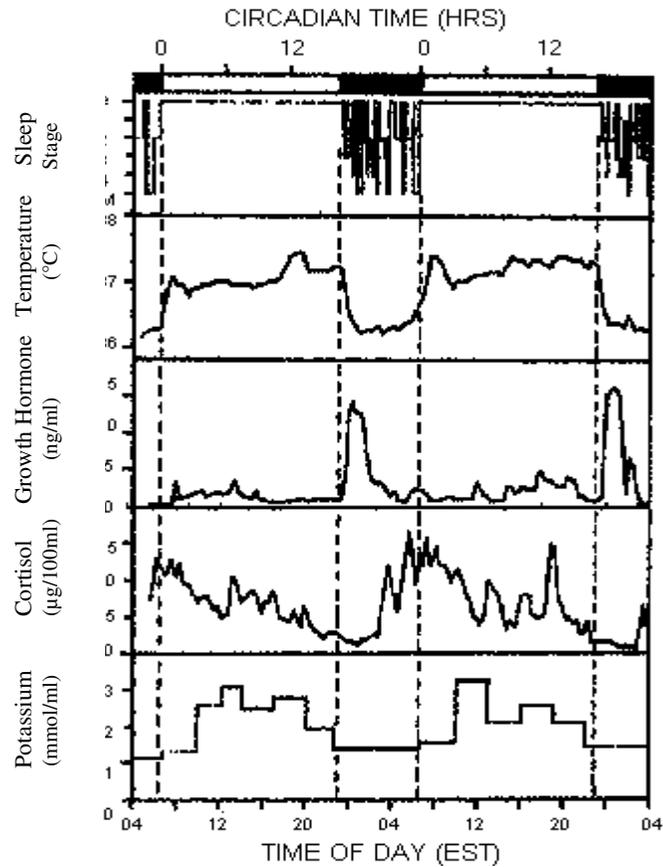


Abbildung 3: Darstellung einiger synchronisierter circadianer Rhythmen beim Menschen: Schlafphasen („sleep stage“), rektale Temperatur (temperature), Wachstumshormon-Spiegel („growth hormone“), Plasma-Cortisol-Spiegel („cortisol“) und Urin-Kalium-Ausscheidung („Potassium“). Es sind zwei aufeinanderfolgende Tage gezeigt, mit der Lichtphase jeweils von 06.00 bis 23.00 Uhr. Die gestrichelten Linien bezeichnen den Wechsel von Licht zu Dunkelheit und umgekehrt. Die Rektaltemperatur wurde alle 30 Minuten gemessen und die Plasmaproben wurden ca. alle 20 Minuten entnommen (nach Moore-Ede und Sulzman, 1981, S. 216).

1.1.3. Biologische Uhren – ein geschichtlicher Überblick

Die ersten schriftlichen Zeugnisse können bis in das frühe 4. Jahrhundert v. Chr. zurückverfolgt werden, als Alexander der Große auf seinen Reisen die täglichen Bewegungen von Blumen- und Blütenblättern beschrieb. Auch der griechische Philosoph Androsthenes berichtete laut Bretzl (1903; zitiert nach Moore-Ede et al., 1982, S. 5) über Schlafbewegungen der Blätter des Tamarindenbaumes (*Tamarindus indicus*). Zu dieser Zeit war jedoch noch nicht die Rede davon, daß diese diurnalen Rhythmen etwas anderes als eine passive Antwort auf eine sich zyklisch verändernde Natur sein könnten (Moore-Ede et al., 1982, S. 5).

Die moderne Geschichte der Erforschung biologischer Rhythmen begann 1729 mit der Demonstration einer endogenen Rhythmizität bei Pflanzen durch Jean Jacques d'Ortois de Mairan, einem französischen Astronom. Er beobachtete an einer heliotropen (=lichtwendigen) Pflanze (wahrscheinlich *Mimosa pudica*), daß sie ihre Blätter und Blütenblätter tagsüber entfaltet und nachts schließt. Als de Mairan die Pflanze an einen sonnenlichtgeschützten Ort brachte, fand er heraus, daß die Pflanze immer noch ihre Blätter unter Tags öffnete und sie für die ganze Nacht geschlossen hielt. In diesem Versuch wurde erstmals die Persistenz eines circadianen Rhythmus bei Abwesenheit eines Umweltzeitgebers nachgewiesen (Moore-Ede et al., 1982, S. 5).

Augustin de Candolle entdeckte 1832, daß die tagesrhythmischen Blattbewegungen der *Mimosa pudica* nicht nur in Dunkelheit persistierten, sondern daß sich die Blätter jeden Tag ein bis zwei Stunden früher als am Vortag öffneten, so daß sie eine Periodik von 22 bis 23 Stunden zeigten. Dies war der erste Nachweis einer *freilaufenden* circadianen Uhr mit einer eigenen endogenen Periodenlänge, die nicht mehr mit einem 24-Stunden-Licht-Dunkel-Zyklus synchronisiert war (Moore-Ede et al., 1982, S.8).

Der Nachweis eines *Zeitgedächtnisses*, z.B. von Bienen, war Gegenstand verschiedener Studien. Endgültig dokumentiert wurde die Existenz eines solchen von Renner (1955, S. 540), der 40 Bienen in einem Labor in Frankreich darauf trainierte, jeden Abend zwischen 20:15 und 22:15 Uhr Zuckerwasser an einer Futterstelle zu sammeln. Nach einigen Tagen brachte er die Bienen nach New York City, wo sie wieder in einem ähnlichen Labor gehalten wurden. In den folgenden Tagen kamen die Bienen erneut zur Futterstelle, und zwar zwischen 18:15 und 20:15 Uhr *französischer* Zeit. Dieses Experiment wies nach, daß keine äußeren Umstände oder unerkannte Umweltzeitgeber die Bienen beeinflussen konnten (Moore-Ede et al., 1982, S. 9).

Bünning wies 1935 nach, daß die freilaufende Periodenlänge genetisch determiniert ist, indem er Pflanzen mit unterschiedlichen endogenen Rhythmiken kreuzte (S. 411).

Ab 1954 veröffentlichte Pittendrigh eine Serie von Studien, welche die Steuerung des Schlüpfages (Ecdosion) der Fruchtfliege *Drosophila* durch eine circadiane Uhr und deren Unabhängigkeit von wechselnden Umgebungstemperaturen darstellte (Moore-Ede et al., 1982, S. 11). Obwohl

die meisten metabolischen Prozesse bedeutend schneller ablaufen bei erhöhten Körpertemperaturen (Vgl. Van t'Hoff-Regel), ist dies bei der Inneren Uhr nicht der Fall. Pittendrigh zeigte, daß circadiane Uhren temperatur-kompensiert sind – ein Umstand, der die Innere Uhr zu einem verlässlichen Zeitmesser macht (Moore-Ede et al., 1982, S.11).

1952 zeigte Kramer (S. 265), daß Zugvögel sich an der Sonne als Kompaß orientieren können – trotz des wechselnden Sonnenstandes im Verlauf des Tages. Dieser wird durch die circadiane Uhr der Vögel „berechnet“, so daß die Flugrichtung ausgeglichen werden kann (Moore-Ede et al., 1982, S. 13).

Im Bereich der Säugetiere hatten bereits 1906 Simpson und Galbraith (S. 65) die rektale und axilläre Temperatur von fünf Affen (*Macacus rhesus* und *M. sinicus*) im 2-Stunden-Takt über 60 Tage gemessen. Dabei wurde nicht nur ein Rhythmus der Körpertemperatur dokumentiert, sondern auch dessen Fortbestehen in konstanten Dunkel- oder Lichtverhältnissen. Außerdem konnte gezeigt werden, daß dieser Rhythmus durch eine Wiedereinführung des Licht-Dunkel-Zyklus synchronisiert werden konnte.

1922 konnte Richter (S.1) einige circadiane Aktivitäten bei Ratten und deren Synchronisierbarkeit durch Licht-Dunkel-Zyklen und durch Fütterungszeiten darstellen. Er war ein Pionier in der genaueren Definition der Inneren Uhr bei einer Vielzahl von Säugetieren.

Auf die Errungenschaften bei der Untersuchung der menschlichen Inneren Uhr durch Aschoff und Wever (1962, S. 337) soll im Kapitel 1.2.3.3. (s. S. 31) vermehrt eingegangen werden.

1.1.4. Terminologie und Charakteristika circadianer Innerer Uhren

Personen, die sich zum ersten Mal mit der Inneren Uhr von Lebewesen beschäftigen (aber auch damit schon vertrautere Menschen), kämpfen immer wieder mit dem verwirrenden Begriffs-Chaos. Daher sei an dieser Stelle eine Zusammenschau der wichtigsten Begriffe und Definitionen gegeben. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens von *circadianen* Rhythmen (und aufgrund des Themas dieser Dissertation) sei hier die Terminologie insbesondere anhand dieser erklärt.

In **Abbildung 4** sind die wichtigsten Zusammenhänge dargestellt. Am Beginn dieser Arbeit sind die Fachbegriffe in einem Glossar zusammengestellt.

Eine **biologische Uhr** ist durch zwei Eigenschaften definiert:

1. Sie muß Zeit messen können, auch wenn kein Umwelt-Zeitgeber gegeben ist und von daher eine selbst-erhaltende Rhythmik aufweisen.
2. Sie muß biologische/ physiologische Ereignisse steuern können (Moore-Ede et al., 1982, S. 21).

Wird eine endogene Uhr von ihrer Umwelt dauerhaft beeinflusst, so daß sie den Umwelt-Rhythmus des *Zeitgebers* annimmt und auch bei dessen Abwesenheit noch für einige Zeit beibehält, spricht man von **Synchronisation oder Entrainment** (engl. entrain = in einen Zug verladen). Dann nimmt der biologische Oszillator eine **stabile Phasenlage** zum Zeitgeber ein.

Will man die Innere Uhr eines Organismus untersuchen, so ist das unter **konstanten Laborbedingungen** in Abwesenheit des jeweiligen Umwelt-Zeitgebers und unter genauer Kontrolle der Umgebungsparameter möglich (Aschoff, 1981, S. 6).

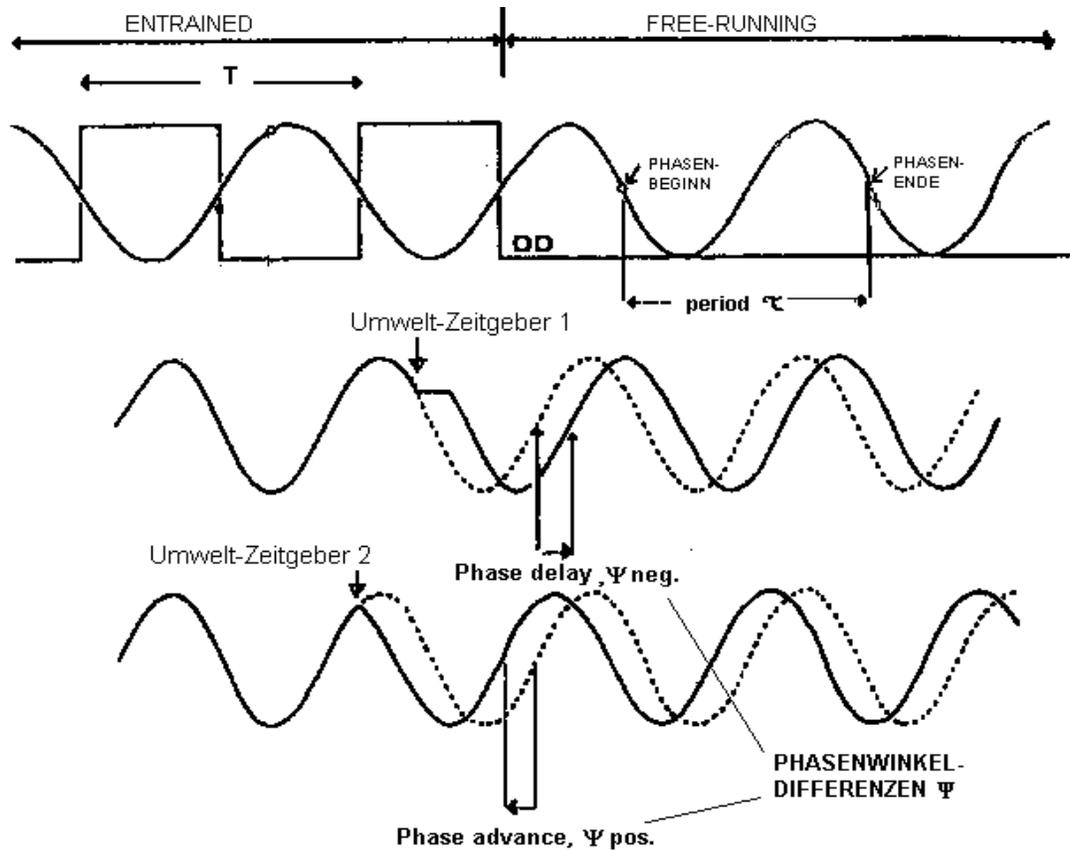


Abbildung 4: Schematische Darstellung von Synchronisation versus Freilauf eines endogenen Oszillators. Linke Hälfte: Synchronisierter (=entrainiert) endogener Oszillator (Sinuskurve) mit dem Umwelt-Zeitgeber (eckige „Kurve“) mit der Periodenlänge T . Rechte Hälfte: Ohne Umwelt-Zeitgeber läuft der endogene Rhythmus mit der Periodenlänge τ frei. Im unteren Teil der Abbildung ist die Beeinflussung eines freilaufenden Oszillators durch einen Umwelt-Zeitgeber (1/2) dargestellt. Die Phasenwinkeldifferenzen Ψ sind positiv („phase advance“) oder negativ („phase delay“; verändert nach Saunders, 1977, S. 165).

In Abwesenheit eines *Umwelt-Zeitgebers mit der Periodenlänge T* zeigt die *circadiane Rhythmik* eine *freilaufende Periodik τ* , die entweder etwas kürzer oder etwas länger ist als 24 Stunden. Solche freilaufenden Rhythmen sind ein Hinweis darauf, daß die circadiane Rhythmik eines Organismus durch eine autonome Uhr verursacht wird. Dabei zeigt jede Tierart eine charakteristische Freilauf-Rhythmik (meistens ca. 24 Stunden), um dessen Mittelwert die Rhythmen der Individuen gruppiert sind. Tag-aktive Tierarten zeigen häufig eine freilaufende Periode $\tau > 24$ h, während Nacht-aktive Tiere im Allgemeinen $\tau < 24$ h aufweisen (Aschoff, 1979, S. 225, s. **Abbildung 5**).

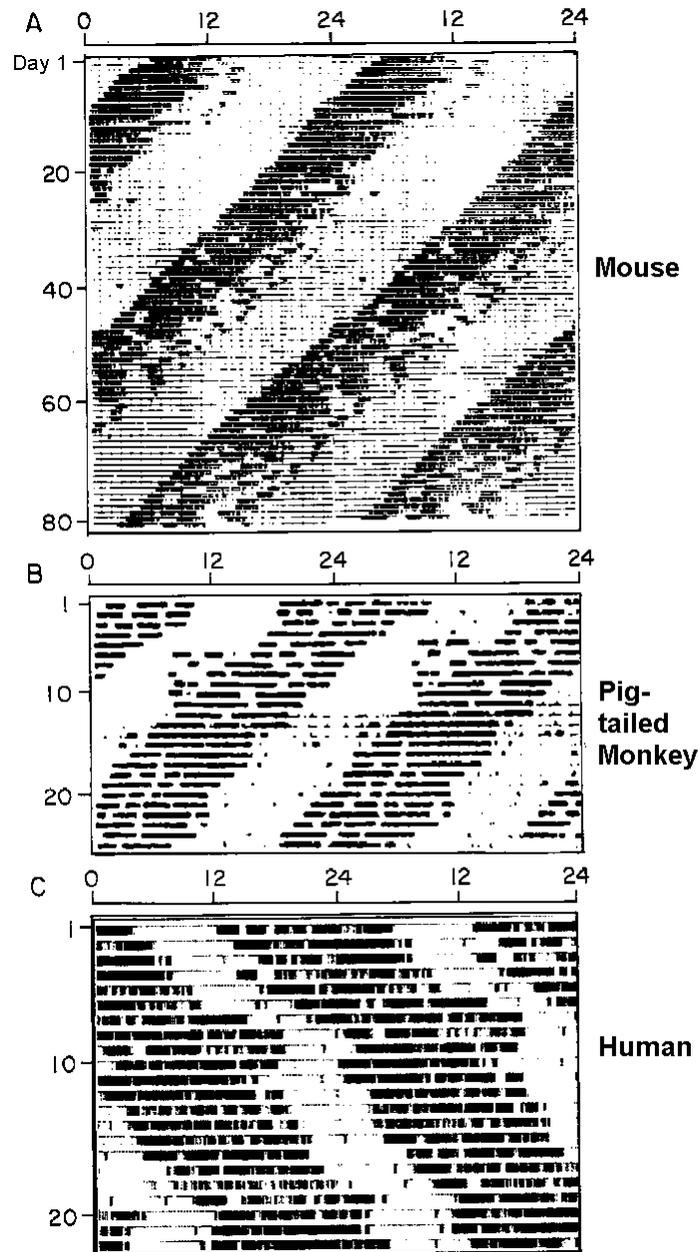


Abbildung 5: Dargestellt sind die Aktivitäts-Rhythmen verschiedener Säugetiere im Freilauf (in Abwesenheit eines äußeren Zeitgebers). (A) Maus (*Mus musculus*); (B) Affe (*Macaca nemestrina*); (C) Mensch. Jeden Tag begann (und endete) die Aktivität früher (A, B) oder später (C). Demnach bestand entweder eine Periodenlänge im Freilauf, die kürzer (A, B) oder länger (C) war als 24 Stunden (nach Moore-Ede et al., 1982, S. 33).

Selbst-erregte circadiane Rhythmen können sich unter Konstantbedingungen normalerweise lange Zeit erhalten, sogar über Jahre bis zu einem Jahrzehnt (Moore-Ede et al., 1982, S. 33). Diese Rhythmik setzt sich auch über Generationen hinweg, wie beispielsweise Aschoff an Mäusen zeigte (1960, S. 11). Die Tiere zeigten dabei circadiane Rhythmen, obwohl die Mäuse in den Folgegenerationen nie einen Licht-Dunkel-Rhythmus gesehen hatten.

Circadiane Rhythmen haben also folgende Eigenschaften:

- nahe dem Solartag mit $\tau \sim 22\text{-}26$ Stunden
- für ein biologisches Phänomen relativ präzise
- bleibt unter Konstantbedingungen über viele Zyklen erhalten
- bestimmter Mitnahmebereich
- Temperatur-kompensiert

(Aschoff, 1981, S. 6; Pittendrigh, 1981, S. 95)

Die **Temperaturkompensation** sichert die Unabhängigkeit und Präzision endogener Uhren.

Die Reaktionszeit der meisten physikalisch-chemischen Prozesse steigert sich um das zwei- bis dreifache mit jeder Erhöhung der Temperatur um 10°C ($Q_{10} = 2\text{-}3$, **Van't-Hoff-Regel**). Hiervon sind circadiane Rhythmen weitgehend unabhängig und bleiben dadurch in ihrer Zeitmessung präzise (Moore-Ede et al., 1982, S. 39).

Die **Phasenwinkeldifferenz** Ψ bezeichnet dabei unter synchronisierten Bedingungen das Verhältnis zwischen der Periode τ des circadianen Rhythmus und der Periode T des Zeitgebers. Die Beziehung ist in **Abbildung 6** dargestellt.

Abbildung 6 A) demonstriert die Abhängigkeit von Ψ zu τ : Wenn der synchronisierende Zeitgeber langsamer in seinem Rhythmus ist, geht ein schneller endogener Rhythmus dem Zeitgeber voraus ($\tau < T$); er **antizipiert** ihn (Ψ positiv). Ein langsamerer endogener Rhythmus „hinkt“ dem Zeitgeber hinterher ($T < \tau$, Ψ negativ).

In **Abbildung 6 B)** wird ein endogener Rhythmus von mittlerer Frequenz durch einen Zeitgeber mit höherer Frequenz ($T < \tau$, Ψ negativ) entrainiert – und folgt ihm nach. Hat der Zeitgeber eine niedrigere Frequenz (und somit eine größere Periodenlänge, $\tau < T$), antizipiert der biologische Oszillator den Zeitgeber (Ψ positiv, Aschoff, 1981, S. 86).

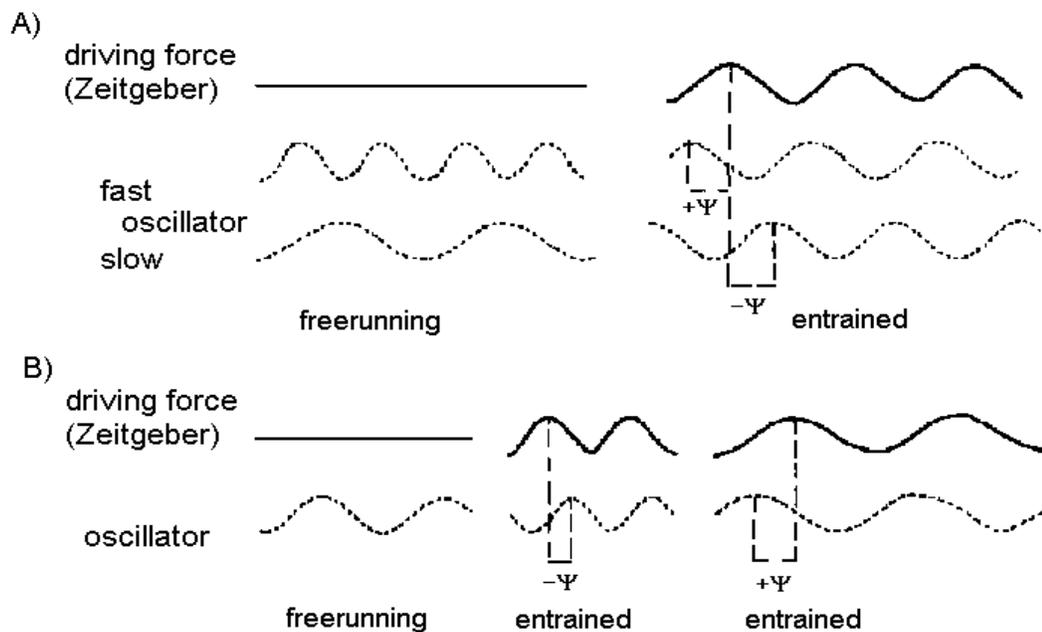


Abbildung 6: (A) Synchronisation zweier endogener Oszillatoren (schnell und langsam). Links im Bild laufen die endogenen Rhythmen („fast and slow Oszillator“) in Abwesenheit eines Umwelt-Zeitgebers mit ihrem eigenen Rhythmus frei. Bei Einsetzen eines äußeren Zeitgebers (rechts im Bild) wird der schnellere Oszillator abgebremst (Phasenwinkeldifferenz Ψ positiv) und der langsame Oszillator beschleunigt (Phasenwinkeldifferenz Ψ negativ). (B) Synchronisation eines endogenen Oszillators durch verschiedene Zeitgeber. Links im Bild: Freilauf eines endogenen Oszillators mit einer mittleren Periodenlänge. Bildmitte und rechts im Bild: Synchronisation dieses endogenen Oszillators mit Zeitgebern von hoher (Mitte) oder niedriger (rechts) Frequenz. Die Periodenlänge des endogenen Zeitgebers wird durch den schnellen Zeitgeber verkürzt (Phasenwinkeldifferenz Ψ negativ) und durch einen langsamen Zeitgeber verlängert (Phasenwinkeldifferenz Ψ positiv). Ψ : Phasenwinkeldifferenz zwischen endogener Oszillation und Umwelt-Zeitgeber (nach Aschoff, 1981, S. 87).

Die **Stärke eines Zeitgebers** hängt zum einen ab von den Eigenschaften des Zeitgebers und zum anderen von der Reagibilität des endogenen Rhythmus auf die synchronisierenden Signale des Zeitgebers (Aschoff, 1981, S. 86).

Starke Zeitgeber für circadiane Rhythmen sind: Licht-Dunkel-Zyklus (helleres Licht mehr als schwaches Licht), Kalt-Warm-Zyklen (für bestimmte Tierarten; Aschoff, 1981, S. 86). Weitere, weniger starke Zeitgeber sind Luftdruck-Schwankungen (Hayden und Lindberg, 1969, S.1288), Fütterungszeiten (Sulzman et al., 1977, S. 775), artspezifischer Vogelgesang (Gwinner, 1966, S. 765) wie auch soziale Kontakte (Marimuthu et al., 1978, S. 6000).

Der **Mitnahmebereich** eines Zeitgebers (**Range of Entrainment**) bezeichnet den Bereich an Periodenlängen, durch die ein endogener Rhythmus durch einen Umwelt-Zeitgeber synchronisiert werden kann (Klotter, 1960, S. 185).

Er ist bei endogenen Oszillatoren begrenzt, im Gegensatz zu passiven Oszillatoren, die unbegrenzt mitgenommen werden können.

Der Mitnahmebereich vergrößert sich in Abhängigkeit von der Stärke des Zeitgebers. Dabei sind Mitnahmebereiche von Vertebraten relativ klein (bis zu 10 h), größer für Insekten (ca. 20 h) und erreichen extreme Werte für Pflanzen und einzellige Organismen (Aschoff und Pohl, 1978, S. 80).

Es kommt häufig vor, daß in den Grenzbereichen des Mitnahmebereichs die Synchronisation instabil wird und sich ein Freilauf entwickelt, der jedoch durch den Einfluß des Zeitgebers Schwankungen in den Periodenlängen τ aufweist („*relative entrainment*“, Wever, 1972, S. 119; Aschoff, 1981, S. 89; Syn.: „*relative Koordination*“).

Von relativer Koordination spricht man auch in Fällen, in denen ein Zeitgeber nicht stark genug ist zu einer Synchronisation, aber dennoch etwas Einfluß auf die Rhythmik der Inneren Uhr hat. Dies wird oft im Zusammenhang mit circadianen Systemen beobachtet und wurde beispielsweise von Swade und Pittendrigh (1967, S. 431) bei Hamstern beschrieben, deren Rhythmus sich zwar bei Anwesenheit des 24h-Zeitgebers verlangsamt, jedoch keine Periodenlänge $\tau = 24$ h annahm.

Auch können verschiedene Rhythmen *innerhalb* eines Organismus unterschiedliche Mitnahmebereiche haben (Aschoff, 1978, S.172). Dann kann es zu einer „*partiellen Synchronisation*“ kommen: In Gegenwart eines Zeitgebers laufen Teile eines circadianen Systems frei, während andere synchronisiert bleiben (Aschoff, 1981, S. 86).

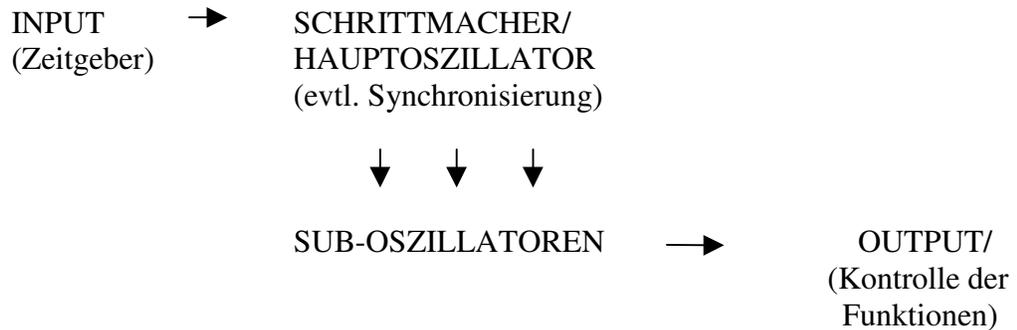
Wird der Organismus hingegen in seinem Rhythmus durch einen Umwelteinfluß passiv verändert, ohne daß die Innere Uhr selbst synchronisiert wird (und den neuen Rhythmus folglich nach Verschwinden des Umwelt-Zeitgebers *beibehalten* könnte), spricht man von *Maskierung, passivem Effekt* oder „*Noise*“. Der Organismus schwingt also mit dem Rhythmus des endogenen Oszillators, wird dabei jedoch zusätzlich durch den Umweltrhythmus überlagert. Bei dessen Wegfallen schwingt der Organismus wieder *sofort* im ursprünglichen Rhythmus der endogenen Inneren Uhr.

Nach einem plötzlichen Phasensprung des Zeitgebers (*Phasenshift des Zeitgebers*) vergehen im Allgemeinen einige Übergangszyklen (*Transients*), bis der endogene Rhythmus wieder seine ursprüngliche Phasenlage zum Zeitgeber einnimmt (Aschoff, 1981, S. 90).

Die Anzahl der Übergangszyklen ist dabei negativ korreliert mit der Stärke des Zeitgebers (je schwächer der Zeitgeber, desto mehr Transients werden benötigt) und z.T. positiv korreliert mit der Größe des Zeitgeber-Shifts. Bei den meisten untersuchten Tierarten hängt die *Dauer der Resynchronisation* (gemessen in Transients) auch von der Richtung des Shifts ab. Bei tagaktiven Vögeln dauert die Resynchronisation nach einem „Shift nach vorne“ (advance shift: der Zeitgeber beginnt „früher“ als zuvor) halb so lange wie nach einem „Shift nach hinten“ (delay shift). Bei nachtaktiven Vögeln ist es dagegen genau umgekehrt (Aschoff, 1978, S. 185). Dieser „asymmetrische Effekt“ scheint davon abzuhängen, ob in einem Organismus die „dominante Periodenlänge τ “ kürzer oder länger als 24 Stunden ist (Aschoff et al., 1975, S. 23).

Die Dauer der Resynchronisation ist auch bei den einzelnen Parametern innerhalb eines Organismus unterschiedlich. Dadurch wird die zeitliche Ordnung des circadianen Systems vorübergehend gestört. Häufige Desynchronisationen dieser Art können dem Organismus schaden, wie bei der Aasfliege gezeigt werden konnte. Die Lebenserwartung der Fliegen, bei denen jede Woche ein Zeitgeber-Shift von sechs Stunden durchgeführt wurde, reduzierte sich um 25 % (Aschoff et al., 1971, S. 574).

Obwohl das circadiane System eines Organismus sich wie *ein* Oszillator verhält, existiert oft eine Vielzahl von Untereinheiten, die unterschiedlich stark aneinandergeschaltet sind, die nicht alle die Fähigkeit zur Entwicklung einer Eigenrhythmik haben und die teilweise in einer hierarchischen Ordnung organisiert sind (Aschoff, 1981, S. 91). Man geht von einem oder einigen „Hauptoszillator(en)“ (**Schrittmacher, Pacemaker**) aus, der (die) das **multioszillatorische** System koordiniert(-nieren). Durch gegenseitige Kopplung der „**Sub-Oszillatoren**“, mittels Kontrolle durch den Schrittmacher und durch die synchronisierenden Signale des Zeitgebers, ist eine präzise zeitliche Orientierung gegeben, die einen gesunden Organismus ausmacht (Aschoff, 1981, S. 92, s. **Abbildung 7**).



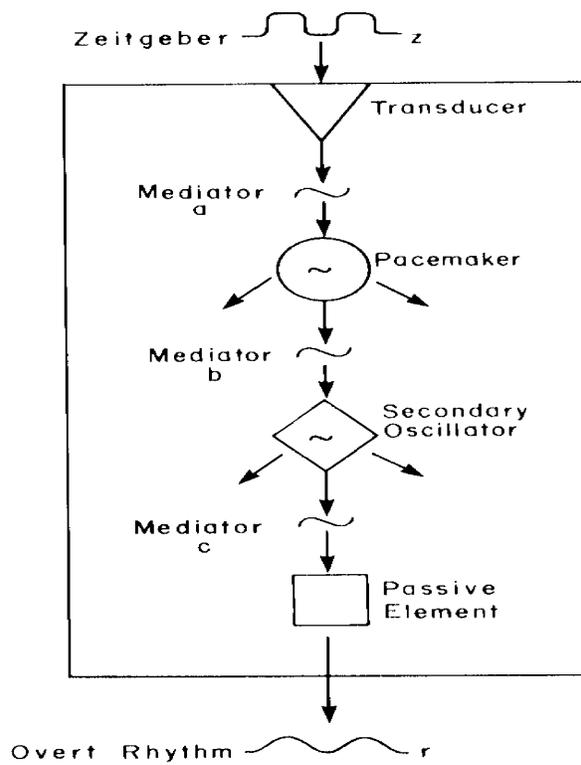


Abbildung 7: Diagramm zur Darstellung der verschiedenen funktionellen Einheiten des circadianen Systems. Informationen des Umwelt-Zeitgebers werden durch Rezeptoren (Transducer) empfangen und fließen durch Signalüberträgerstoffe (Mediator a) zum Schrittmacher (Pacemaker), anschließend über Mediator b zu den sekundären Oszillatoren. Deren Signal wird durch weitere Botenstoffe (Mediator c) an passive Elemente weitergeleitet, so daß ein gemeinsamer, den ganzen Körper betreffender Rhythmus (overt rhythm) entsteht (nach Moore-Ede et al., 1982, S. 140).

1.2. Das circadiane System aus verhaltensphysiologischer und molekularbiologischer Sicht

1.2.1. Das circadiane System von Zellen

Seit 1948 ist die Existenz einer endogenen Inneren Uhr bei Einzellern immer wieder nachgewiesen worden (Pohl, 1948, S. 367). Auch einzelne Zellen von multizellulären Organismen scheinen in Kultur selbständig einen circadianen Rhythmus beibehalten zu können, wie es beispielsweise für Leberzellen von Ratten dargestellt werden konnte (Yamazaki et al., 2000, S. 682). Dabei ist jedoch ungeklärt, ob *alle* Zellen in einem Organismus ihren eigenen circadianen Rhythmus aufrechterhalten können. Nach dem heutigen Erkenntnisstand ist dies nicht der Fall (Roenneberg und Mellow, 2002, S. 66).

Circadiane Uhren bestehen aus drei Elementen: 1. Den verschiedenen Wegen der Synchronisation (= input durch den Zeitgeber), 2. dem Mechanismus, der eine Rhythmizität erzeugt (Oszillator) und 3. den Kontrollmechanismen, welche die circadianen Rhythmen des Körpers kontrollieren (= output; Mellow et al., 2001, S. 307).

Intrazellulär produzieren circadiane Uhren autonom eine Vielzahl an Genen, die rhythmisch exprimiert werden und in Abwesenheit äußerer Zeitgeber (Licht, Temperatur, Nutrition, u.a.) eine Periodizität von ungefähr einem Tag aufweisen. Auf molekularer Ebene werden die circadianen Oszillationen durch Transkriptions-Translations-Rückkopplungsmechanismen gesteuert, die eine große Komplexität aufweisen (Görl et al., 2001, S. 7074).

Verschiedene Elemente und Rückkopplungsmechanismen wurden auf molekularer Ebene identifiziert, welche die selbst-erregte Oszillation im Bereich der mRNA und der Proteinkonzentration aufrechterhalten. Es gibt „negative“ Elemente, die den Prozeß verlangsamen und „positive“ Elemente, die als Quelle der Erregung und Aktivierung wirken, und so verhindern, daß sich der Oszillator verlangsamt (Sharma und Joshi, 2002, S. 8).

Die „positiven“ Elemente bei der Inneren Uhr von *Neurospora* sind mit *white collar-Gen wc-1* und *wc-2* benannt, das „negative“ Element ist das *frequency-Gen (frq)*; Crosthwait et al., 1997, S. 763).

Bei *Drosophila melanogaster* wurden als positive Elemente die Gene *Cyc (cycle)* und *Clk (clock)* gefunden, als Zusatz-Gen wirkt *dbt* (es wird zusätzlich für die Produktion von Uhr-Proteinen benötigt). Die negativen Elemente sind die Gene *per (period)* und *tim (timeless)* (siehe Zusammenfassung bei Young, 1998, S.135).

Bei *Mäusen* wurden als (vermeintlich) negative Elemente die *period-Gen*e *Per1*, *Per2* und *Per3* identifiziert, das *timeless-Gen (tim)* gilt als „Zusatz-Gen“ und *Clock* und *bmal 1* als positive Elemente (Hogenesch et al., 1998, S. 5474).

Bei *D. melanogaster* sind circa 10 Genmutationen bekannt, die den Rhythmus verändern. Beispielsweise bei dem *period (per)*- Gen wurden *in vivo*- und *in vitro*- Mutagen beschrieben, die kurze Periodenlängen (per^T , per^S und per^{Clk}),

lange Periodenlängen (per^L) oder arrhythmische Rhythmen (per^{01} , per^{04}) hervorrufen (Sharma und Joshi, 2002, S. 8).

Die Weiterleitung der Information „Licht-Impuls“ an den circadianen Oszillator geschieht dabei beispielsweise bei *Drosophila* intrazellulär über die Aktivierung des Cryptochrom-Gens (*dCRY*), welches damit die Funktion eines zellulären Lichtrezeptors einnimmt (Emery et al., 1998, S. 669). Bei *Neurospora crassa* übernimmt diese Funktion das Genprodukt des *wc1* – Gens (He et al., 2002, S. 840).

Licht ist der häufigste Zeitgeber für praktisch alle Organismen. Seine Rolle als Zeitgeber für in einem Säugetier-Organismus befindliche Einzelzellen ist nicht ausreichend geklärt (Roenneberg und Mellow, 2002, S. 63). Dabei ist jedoch nicht ausschlaggebend, daß die Einzelzellen meist im Gewebe eingebettet und dem Licht nur schlecht zugänglich sind, denn bei vielen Tieren wurden spezialisierte Photorezeptor-Zellen tief im Gehirn nachgewiesen, die Opsin-abhängige Rezeptoren besitzen (Foster et al., 1994, S. 541).

Bei *Säugetieren* gibt es viele Hinweise darauf, daß das circadiane System durch Licht ausschließlich über die *Retina* synchronisierbar ist. Nach Zerstörung der Netzhaut kann keine Synchronisation durch Licht mehr erfolgen (Roenneberg und Foster, 1997, S. 549).

Bei niedrigeren Vertebraten hingegen sind sogar einzelne Organe durch Licht entrainierbar, wie beispielsweise Herz, Nieren und einzelne Zell-Linien des Zebrafisches (Whitmore et al., 2000, S. 87).

Neben der Kommunikation zwischen circadianen Uhren im Gehirn gibt es auch Tausende von zellulären circadianen Uhren im peripheren Gewebe, die in das Tagesprogramm des Organismus eingebettet sind. Dabei besteht eine Phasenwinkeldifferenz von mehreren Stunden zwischen den zentralen Schrittmachern und den peripheren Oszillatoren mit ihrer rhythmischen mRNA-Expression (Balsalobre et al., 1998, S. 929; Yamazaki et al., 2000, S. 682).

Beispielsweise ist die Existenz von circadianen Uhren in Fibroblasten bekannt. In Fibroblasten-Kulturen sind *per*- und andere Gene in circadianer Rhythmizität nach einer Serumexposition nachweisbar (Balsalobre et al., 1998, S. 929).

1.2.2. Das circadiane System von Einzellern

Circadiane Rhythmen wurden sowohl für Einzeller wie auch für komplexe Organismen beschrieben.

Der marine Dinoflagellat *Gonyaulax polyedra* ist eine einzellige Alge mit einem komplexen circadianen Zeitprogramm, das biochemische Prozesse und Verhaltensweisen kontrolliert, wie etwa Photosynthese, Leuchtaktivität, vertikale Wanderung, Stickstoffmetabolismus und Zellteilung. *Gonyaulax* enthält mindestens zwei differenzierbare Oszillatoren, die beide durch Licht, Temperatur und Nitratkonzentration beeinflusst werden und unterschiedliche Rückkopplungsmechanismen zeigen (s. **Abbildung 8**). Diese beiden Oszillatoren zeigen unterschiedliche Periodenlängen unter verschiedenen Umweltbedingungen und unterschiedliche Bereiche der Temperaturkompensation (Morse et al., 1996, S. 101).

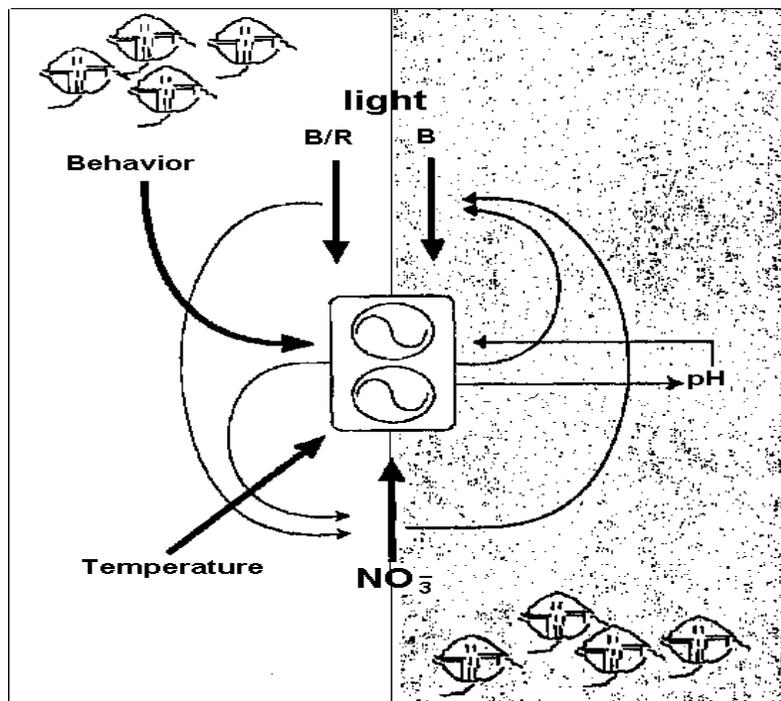


Abbildung 8: Darstellung des komplexen circadianen Systems der Meeresalge *Gonyaulax*, welches verschiedene biochemische Reaktionen und zahlreiche Verhaltensweisen (vertikale Wanderung, Schwarmbildung, Messung von Lichtgradienten) kontrolliert. Diese Innere Uhr besteht aus mindestens zwei voneinander unterscheidbaren Oszillatoren, von denen jeder durch Licht (über zwei verschiedene Wege: einen für blaues und rotes Licht sensiblen, BR; und einen nur für blaues Licht sensiblen, B), durch Temperaturunterschiede und durch Stickstoffquellen beeinflusst wird. Eingehende und ausgehende Informationen (input und output) bilden einen Rückkopplungsmechanismus (feedback loop) mit dem (den) Oszillator(en) (nach Roenneberg und Mellow, 2002, S. 62).

Gonyaulax sammeln sich untertags in den oberen Schichten des Ozeans, um Photosynthese durchzuführen. Während der Nacht sinken sie 30m tief (und in der Nähe der Küste bis zum Boden), wo sie hohe Konzentrationen von gebundenem Stickstoff aufnehmen. Licht, Photosynthese und die Innere Uhr von Gonyaulax stellen dabei *ein* Beispiel eines metabolischen (Rückkopplungs-)Kreislaufs dar (Roenneberg und Merrow, 2002, S.61).

Dies gilt auch für den Nitratkreislauf, der ebenfalls circadian kontrolliert wird (Roenneberg, Rehman, 1996, S. 1443). Hier ist jedoch der Zeitgeber nur indirekt Licht – der eigentliche Zeitgeber ist chemischer Natur, nämlich die Nitratkonzentration. Dessen Konzentration in den tiefen Schichten des Ozeans verändert sich nicht im tageszeitlichen Rhythmus, jedoch besteht durch die vertikale Wanderung der Zellen eine tageszeitabhängige Exposition. Die vertikale Wanderung wiederum unterliegt der circadianen Steuerung eines durch Licht entrainierbaren Oszillators. Demnach sind wahrscheinlich alle Zeitgeber von Gonyaulax sonnenlichtabhängig (Roenneberg und Merrow, 2002, S. 64).

Am Beispiel von *Gonyaulax polyedra* wurde auch nachgewiesen, daß Einzeller hinsichtlich ihrer circadianen Rhythmen untereinander kommunizieren können. Zwei Zellkulturen mit unterschiedlichen Rhythmen entwickeln langsam einen gemeinsamen circadianen Rhythmus, wenn sie zusammengeführt werden, solange sie sich in einem gemeinsamen Medium befinden. Wird das Medium hingegen alle zwei Tage ausgetauscht, ist dies nicht der Fall. Als Mediatoren zwischen den Zellen dienen sowohl Nitrat wie auch der pH-Wert des Mediums (Roenneberg und Merrow, 2002, S. 65).

Die zuletzt entdeckte Innere Uhr war vielleicht die Erste, die in der Evolution entstanden ist: In drei (oder mehr) Millionen Jahre alten Stromatolithen wurden als der früheste fossile Nachweis von Leben auf der Erde Cyanobakterien gefunden. Ihre heutigen Nachkommen haben einen (soweit beurteilbar) sehr ähnlichen Aufbau – und voll funktionstüchtige circadiane Uhren, die (formal) sehr ähnlich funktionieren wie die von hoch entwickelten Wirbeltieren. Der ursprüngliche Selektionsvorteil, der die Entwicklung eines endogenen Oszillators mit einer Periodenlänge nahe 24 Stunden begünstigte, mag die Notwendigkeit gewesen sein, die lichtempfindlichen chemischen Reaktionen auf die dunklen Stunden des Tages zu beschränken. Das Ergebnis dieser zeitlichen Programmierung war anscheinend, daß nun ein Großteil des Genoms dieser photosynthetisierenden Bakterien nachts transkribiert wird (Menaker, 2002, S. 2).

1.2.3. Das circadiane System von Vertebraten

Bei den Wirbeltieren gibt es eine große Übereinstimmung der circadianen Organisation auf anatomischer und physiologischer Ebene sowie im Verhalten (Menaker und Tosini, 1996, S. 37), obwohl es im Detail betrachtet auch eine große Vielfalt an Variationen gibt (Menaker, 2002, S. 2).

Circadiane Rhythmen werden bei Vertebraten durch einen zentralen neuroendokrinen Rückkopplungsmechanismus (feedback loop) gesteuert, der auch als „circadiane Achse“ bezeichnet wird. Er besteht aus dem suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus (SCN), dem Pinealorgan (Zirbeldrüse), der Retina und den jeweiligen Kommunikationsstrukturen, die auf neuralem und humoralem Weg diese Strukturen verbinden. Man geht derzeit – auch wenn diese Meinung nicht von allen unterstützt wird – von einem gemeinsamen „output“ aus, welcher die circadiane Rhythmik des restlichen Körpers reguliert. Viele Hinweise für diese These kommen aus den „Läsions- und Transplantationsversuchen“ (s. unten). Sie liefern zwingende Beweise, allerdings „nur“ auf der Ebene der Verhaltensphysiologie (Menaker, 2002, S. 2).

Beispielsweise führt die Entfernung der Zirbeldrüse (Pinealektomie) bei Haussperlingen zu einer Arrhythmie der Hüpfaktivität. Wird dem arrhythmischen Sperling jedoch ein Pinealorgan eines Spendervogels in die vordere Augenkammer transplantiert, so zeigt dieser innerhalb von zwei Tagen wieder eine Rhythmizität, und zwar mit der Phasenlage des Spendervogels. Dies zeigt, daß die Eigenschaften der Inneren Uhr durch das Spender-Pinealorgan übertragen wurden (Menaker und Zimmerman, 1976, S. 45; s. auch Kapitel 1.2.3.1. Vögel und **Abbildung 13**). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß das Pinealorgan eine oder mehrere Uhren/ Oszillatoren enthalten und daß die Signalübertragung auf humoralem Wege stattfinden muß. Diese Vermutungen wurden durch In vitro- Experimente bestätigt, die auch zeigten, daß die endogene Uhr im Pinealorgan durch Licht direkt synchronisiert werden kann (Takahashi et al., 1980, S. 2319). Eine ähnliche Kontrolle des circadianen Verhaltens ist typisch für alle Nicht-Säuger-Vertebraten (Menaker, Tosini, 1996, S. 37).

1.2.3.1. Vögel

Vögel können Informationen über die Lichtverhältnisse ihrer Umwelt über retinale, pineale und tiefe enzephalische Photorezeptoren wahrnehmen (Cassone, Menaker, 1984, S. 539). Zur Orientierung über die anatomischen Verhältnisse siehe auch **Abbildung 9**.

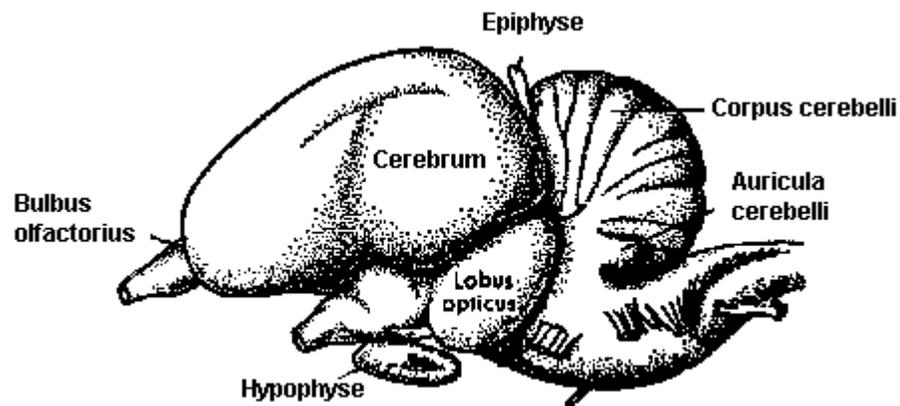


Abbildung 9: Seitansicht des Gehirns eines Vogels (nach Romer, 1959, S. 426).

Es gibt mindestens drei autonome, anatomisch unterscheidbare Oszillatoren bei Vögeln, die den circadianen Schrittmacher im Organismus steuern: Die Retina, das Pinealorgan und einen hypothalamischen Oszillator (Brandstätter, 2002, S. 145).

Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß diese Komponenten miteinander kommunizieren und voneinander abhängen, um einen stabilen circadianen Rhythmus des Organismus zu gewährleisten (Cassone, 1990, S. 319; Gwinner und Hau, 2000, S. 557; s. **Abbildung 10**).

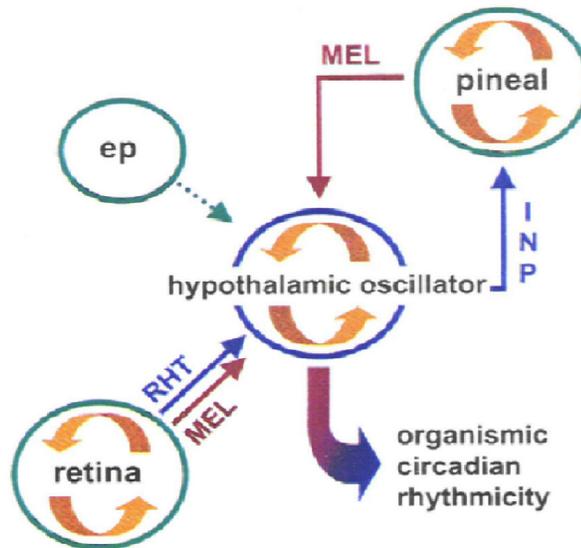


Abbildung 10: Übersichtsdiagramm über die Komponenten des circadianen Schrittmachersystems bei Vögeln. Oszillator-Komponenten befinden sich im Hypothalamus, im Pineal und in der Retina. Photorezeptive Strukturen sind im Pinealorgan, in der Retina und tief im Gehirngewebe („ep“) zu finden. Humorale Signalübertragungswege führen von der Retina zum Hypothalamus und vom Pinealorgan zum Hypothalamus (MEL = Melatonin). Neuronale Wege befinden sich zwischen Retina und Hypothalamus (RHT = retinohypothalamischer Trakt) und zwischen Hypothalamus und Zirbeldrüse (INP = indirect neural pathways). Durch die Koordination der verschiedenen Komponenten entsteht ein den ganzen Organismus betreffender circadianer Rhythmus (nach Brandstätter, 2002, S. 146).

Weder das Pinealorgan (Gwinner et al., 1997, S. 439) noch der hypothalamische Oszillator (Takahashi und Menaker, 1982, S. 815) können dabei – beispielsweise bei Haussperlingen – unter Konstantbedingungen die Rhythmizität des Organismus aufrechterhalten, wenn der andere entfernt wurde (s. **Abbildung 11**).

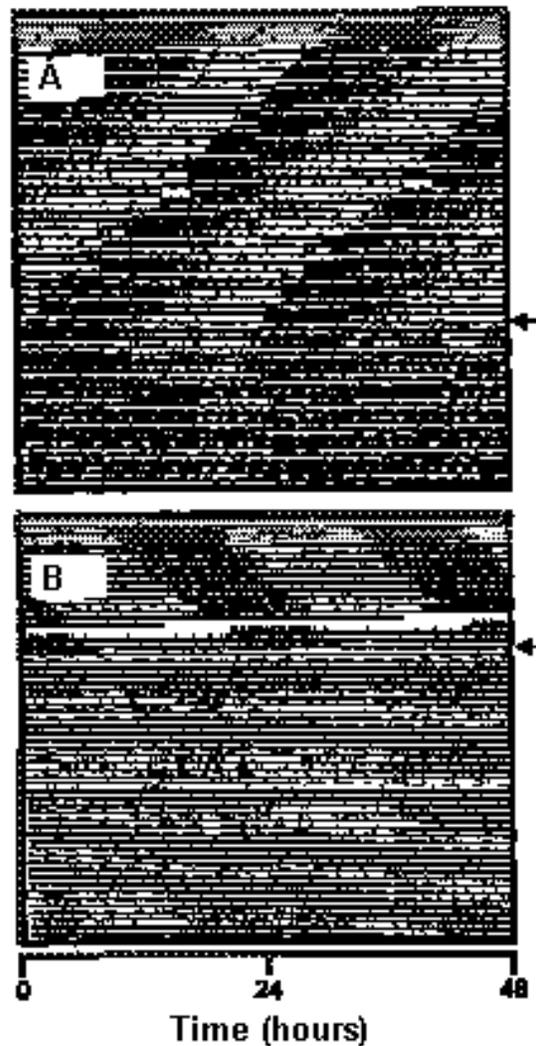


Abbildung 11: Darstellung der Wirkung einer Pinealektomie (A) und einer Läsion der Nuclei suprachiasmatici (B) auf die circadianen Aktivitäts-Rhythmen des Haussperlings in Dauerdunkelheit (dargestellt als Doppelplot-Aktogramm). Der Zeitpunkt der Operationen ist jeweils durch einen Pfeil am Seitenrand der Abbildung gekennzeichnet. Weder das Pinealorgan (B) noch der hypothalamische Oszillator (A) halten die Rhythmik des Organismus aufrecht, wenn der jeweils andere entfernt wurde (nach Brandstätter, 2002, S. 150).

Die beiden Schrittmacher bewirken gemeinsam einen selbständigen Rhythmus: Der SCN ist tagsüber aktiv und hemmt dabei die Melatoninsynthese im Pinealorgan. Dagegen ist die Zirbeldrüse nachts produktiv und inhibiert über das in den Blutstrom sezernierte Melatonin die Aktivität des SCN (Cassone, Menaker, 1984, S. 539; Gwinner, 1989, S. 127).

Die meisten Vögel besitzen eine gut entwickelte Zirbeldrüse, die Melatonin rhythmisch in den Blutstrom freisetzt (Gwinner und Hau, 2000, S. 557). Dabei kann eine rhythmische Melatoninfreisetzung im Blut sowohl unter synchronisierten Verhältnissen (Licht-Dunkel-Zyklus), als auch unter

konstanten Bedingungen (Dauerdunkelheit, DD oder Dauerdämmerlicht, LLdim) nachgewiesen werden und läßt den Schluß zu, daß die Melatoninproduktion durch einen endogenen, circadianen Oszillator gesteuert wird (Kumar et al., 2000, S. 205; s. **Abbildung 12**).

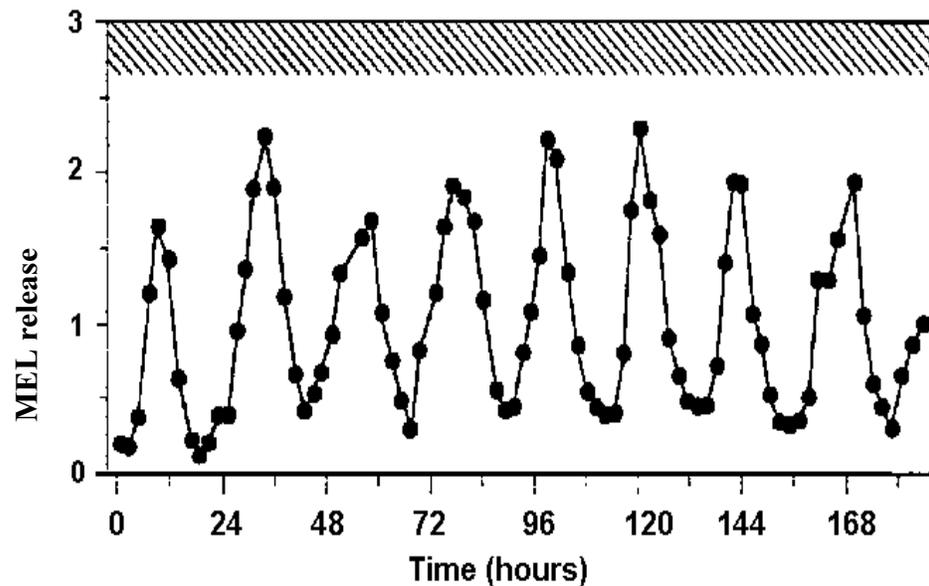


Abbildung 12: Darstellung des circadianen Rhythmus der *in vitro*-Sekretion von Melatonin aus einem isolierten Pinealorgan eines Haussperlings in Kultur. Die Melatonin-Sekretion besteht über 8 Zyklen in kontinuierlicher Dunkelheit mit großer Amplitude (nach Brandstätter 2002, S. 147).

In-vitro-Versuche von Nakahara et al. (1997, S. 242) konnten zeigen, daß sogar isolierte Einzelzellen des Pinealorgans von Hühnern einen autonomen circadianen Rhythmus der Melatoninproduktion unter Konstantbedingungen aufrechterhalten. Man kann also davon ausgehen, daß einzelne Pinealzellen in Kultur 1. eine photorezeptive Wahrnehmung haben, 2. daß sie einen circadianen Oszillator haben, der den Rhythmus erzeugt und 3. einen Signalübertragungsmechanismus haben, welche die Synthese und Freisetzung von Melatonin verursacht (Brandstätter, 2002, S. 146).

In Verhaltensversuchen zeigen pinealektomierte Sperlinge unter Konstantbedingungen eine Arrhythmie der lokomotorischen Aktivität (Gaston, Menaker, 1968, S.1125), der Körpertemperatur (Binkley et al., 1971, S. 311) und der Futteraktivität (Heigl und Gwinner, 1994, S. 83). Durch die Pinealektomie ist die rhythmische Melatonin-Sekretion unterbrochen; sobald jedoch ein Pinealorgan eines Spender-Spatzes einem arrhythmischen, pinealektomierten Sperling in die vordere Augenkammer transplantiert wird, zeigt dieser wieder eine Rhythmik seiner Aktivitäten, und zwar mit der Phasenlage des Spendervogels (Zimmerman, Menaker, 1979, S. 999; s. **Abbildung 13**).

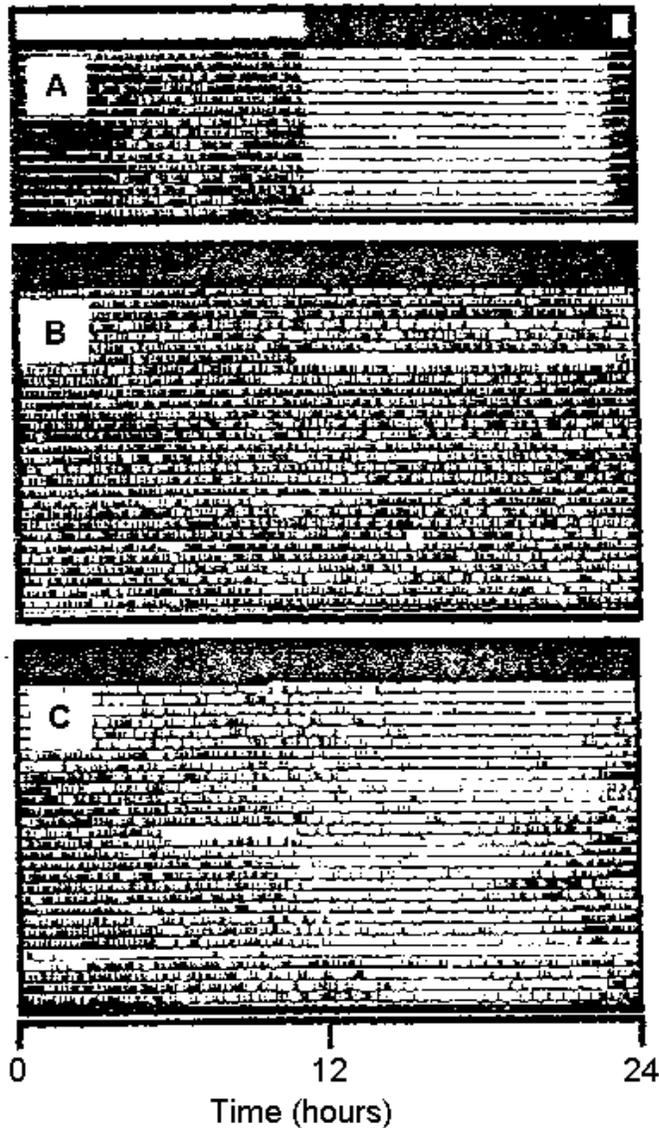


Abbildung 13: Aktogramme der lokomotorischen Aktivität bei Haussperlingen unter Licht-Dunkel-Bedingungen (A), nach Pinealektomie im Dauerdunkel (B) und nach Transplantation eines Spender-Pinealorgans in die vordere Augenkammer bei anschließender Dauerdunkelheit (C). Das Licht-Dunkel-Schema in A ist am oberen Bildrand angezeigt; kontinuierliche Dunkelheit ist durch einen schwarzen horizontalen Balken über B und C gekennzeichnet (nach Brandstätter, 2002, S. 151).

Die Rhythmizität bei pinealektomierten Spatzen ist aber auch durch eine exogene, rhythmische Melatoninabgabe mit dem Trinkwasser wiederherstellbar (Heigl und Gwinner, 1994, S. 83). Allerdings wurde bei einem anderen passeriformen Vogel, dem Europäischen Star, durch Pinealektomie der Rhythmus der Lokomotion und der Futteraktivität unter Konstantbedingungen nur gestört und nicht vernichtet (Gwinner, 1978, S. 123).

Es gibt also Unterschiede in der Wichtigkeit des Pineals für den circadianen Rhythmus bei den unterschiedlichen Vogelarten, aber die totale Beseitigung

des endogenen Melatoninrhythmus hat immer einen Effekt auf das Verhalten der passeriformen Vogelarten (Brandstätter, 2002, S. 152). Bei Wachteln hingegen existieren Melatonin-*unabhängige* circadiane Rhythmen (Underwood, 1994, S. 639).

Auch die Retina von Vögeln produziert – soweit untersucht – rhythmisch Melatonin. Es gibt Hinweise darauf, daß dies durch einen autonomen, unabhängigen extra-retinalen Oszillator geschieht (z.B. Chong et al., 1998, S. 243). Ähnlich wie bei Säugetieren, wurde ein retinohypothalamischer Trakt beschrieben (z.B. King und Follett, 1997, S. 541), der vor allem in den lateralen Hypothalamus und (in geringerem Maße) nahe des „suprachiasmatischen Kerngebiets“ endet. (Norgren und Silver, 1989, S. 73).

Eine dem Nucleus suprachiasmaticus (SCN) von Säugetieren aus funktioneller Sicht gleichzusetzende Einzelstruktur konnte bei Nicht-Säuger-Vertebraten bisher nicht lokalisiert werden (Brandstätter, 2002, S. 148). Frühe anatomische Studien (Oksche und Farner, 1974, S. 1) beschrieben zwar bei Vögeln im vorderen Hypothalamus einen Ncl. suprachiasmaticus (SCN), der auch funktionelle Ähnlichkeiten zum SCN der Säugetiere aufweist (Takahashi, Menaker, 1979, S. 2583). Allerdings wurden auch andere Kerngruppen des Hypothalamus als Sitz des zentralen circadianen Schrittmachers vorgeschlagen (King und Follett, 1997 S. 541), so daß die Frage kontrovers beantwortet wird, ob ein dem hypothalamischen circadianen Oszillator von Säugetieren homologer Nucleus bei Vögeln existiert (Brandstätter, 2002, S. 148).

Kürzlich wurde ein *Drosophila*-homologes Per-Gen (*per*) sowohl in der Retina, als auch im Pinealorgan des Haussperlings dargestellt, welche eine circadiane Rhythmik im Ncl. suprachiasmaticus und im lateralen Hypothalamus aufwies (Brandstätter et al., 2001, S. 1167). Von daher scheint die rhythmische Expression der clock-Gene im Hypothalamus von Vögeln nicht auf eine einzelne Zellgruppe begrenzt, wie es bei Säugetieren der Fall ist (Brandstätter, 2002, S. 148).

Insgesamt läßt die obige Darstellung der einzelnen Versuchsergebnisse erkennen, daß das circadiane Regulationssystem bei Vögeln nicht einheitlich ist. Vielmehr haben die einzelnen, erwähnten Komponenten (Pinealorgan, Retina, hypothalamischer Oszillator) bei den unterschiedlichen Vogelarten eine sehr unterschiedliche Gewichtung.

1.2.3.2. Säugetiere

Bei Säugetieren konnte bisher – im Gegensatz zu anderen Wirbeltieren – allein der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) als circadianes Schrittmacher-System identifiziert werden, der Informationen über die Lichtverhältnisse einzig über retinale Photorezeptoren erhält (Hastings und Maywood, 2000, S. 23). Das Pinealorgan hingegen ist nicht an der Erzeugung des circadianen Rhythmus oder an dessen Konstanz beteiligt, sondern spielt bei der Synchronisation der peripheren Zellen mit dem SCN eine entscheidende Rolle (Stehle et al., 2003, S. 383).

Die Zellen des SCN generieren, wenn sie *in vitro* isoliert werden, einen circadianen Rhythmus, und zwar jede Zelle mit einer eigenen Periodenlänge (Welsh et al., 1995, S. 697). Im intakten Ncl. suprachiasmaticus (SCN) sind die verschiedenen neuronalen Schrittmacherzellen untereinander synchronisiert, um ein starkes Signal für den Rest des Körpers zu geben (Enright, 1980, S. 1542).

Dabei ist die Hypothese entstanden, daß der circadiane Schrittmacher im SCN auf molekularer Ebene aus (mindestens) zwei circadianen Gen-Komplexen zusammengesetzt ist: *per1, cry1* und *per2, cry2* (Daan et al., 2001, S. 105; s. **Abbildung 14**). Der *per1/cry1*-Oszillator wird durch Licht beschleunigt und durch Dunkelheit gebremst, der *per2/cry2*-Oszillator wird durch Licht gebremst und durch Dunkelheit beschleunigt. Diese Hypothese von M- („morning“) und E- („evening“) Oszillatoren unterteilt somit die neuronale Aktivität des SCN in eine M- und eine E-Komponente (als Spezifizierung eines früheren E-M-Oszillator-Modells von Pittendrigh und Daan), welche auch die Reagibilität auf Tageslängenunterschiede und somit auch auf jahreszeitliche Unterschiede erklären könnte.

Die Zirbeldrüse der Säugetiere ist – anders als bei Vögeln, Reptilien und einigen Fischarten – nicht durch Licht direkt (*in vitro*) synchronisierbar.

Und auch die circadiane Melatoninproduktion des Pineals scheint einzig durch eine multi-synaptische, noradrenerge Projektionsbahn des SCN gesteuert zu werden. Allerdings besitzen die SCN-Zellen Melatonin-Rezeptoren und können so eine Rückkopplung (feedback) durch das Pinealorgan erhalten (Gwinner et al., 1997, S. 439). Bis jetzt konnte kein selbst-erregter Melatonin-Rhythmus des Pinealorgans bei Säugetieren nachgewiesen werden. Ob jedoch trotzdem eine endogene Rhythmizität von Uhr-Genen besteht, ist nicht ausreichend untersucht (Roenneberg, Mellow, 2002, S. 66).

Die Retina hingegen, die essentiell für die Synchronisation des Säugetier-SCN mit Licht ist, kann *in vitro* einen unabhängigen circadianen Rhythmus entwickeln (Tosini, Menaker, 1996, S. 419). Auch sie erhält offenbar eine Rückkopplung durch das Pinealorgan (Steinlechner, 1989, S. 175). Im Gegensatz zu allen anderen Vertebraten besitzen Säugetiere nicht multiple extra-retinale circadiane Photorezeptoren (Freedman et al., 1999, S. 502).

Der zentralen circadianen Achse (bestehend aus Retina, SCN und Pinealorgan) sind weitere periphere circadiane Oszillatoren angeschlossen: Bei transgenen Ratten wurde ein Per1-Promoter-Element so verändert, daß Luciferase rhythmisch unter Kontrolle des Per1-Promoters exprimiert wurde, sobald dessen Transkription durch circadiane Programme begann. Nicht nur konnte eine rhythmische, circadiane Lichtemission des suprachiasmatischen Kerns (SCN) dieser Ratten gemessen werden, sondern auch Leber, Lunge und Skelettmuskulatur zeigten in Kultur eine circadiane Lichtemission, welche zwei bis sieben Zyklen anhielt (Yamazaki et al., 2000, S. 682).

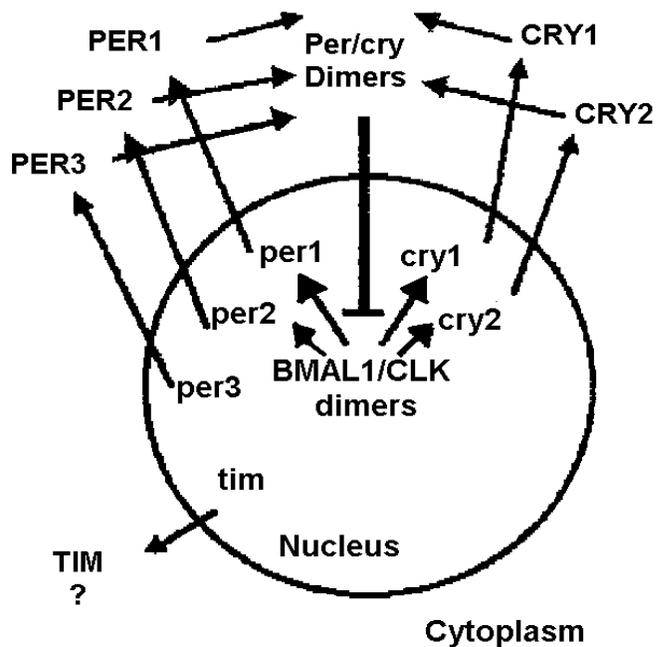


Abbildung 14: Schematische Darstellung der molekularen Zusammenhänge der Inneren Uhr von Säugetieren. Die positiven Elemente BMAL1 und CLK verursachen die Transkription der negativen Elemente per1, per2, per3, cry1 und cry2. Anschließend werden diese translatiert und dimerisiert, um nach dem Transport zurück in den Zellkern die positiven Elemente der Uhren-Transkription zu unterbrechen (nach Cassone, 2000, S. 11678).

1.2.3.3. Der Mensch

Von der Physiologie, einschließlich endokriner Funktionen, über den Schlaf-Wach-Rhythmus, psychiatrische Erkrankungen und Wirksamkeit von Medikamenten sind viele Bereiche der Inneren Uhr beim Menschen beschrieben worden (Bell-Pedersen, 2000, S. 1).

Es gibt eine Vielzahl verhaltensphysiologischer Nachweise von *circadianen* Rhythmen des Menschen. **Abbildung 15** zeigt beispielsweise die circadiane Rhythmik von Schlafen und Wachen. Auch für Rektaltemperatur, psychomotorische Leistungen (Griffstärke), Hormonsekretion (Catecholamine, Cortisol) und geistige Leistungsfähigkeit (Rechenaufgaben, visuelle Reaktionszeit) wurden circadiane Rhythmen nachgewiesen (Dijk und Lockley, 2002, S. 852; Lotze et al., 2000, S. 3467). Dabei spielt der Schlaf-Wach-Rhythmus zwar eine Rolle, aber er verursacht nicht die circadiane Rhythmik anderer Parameter.

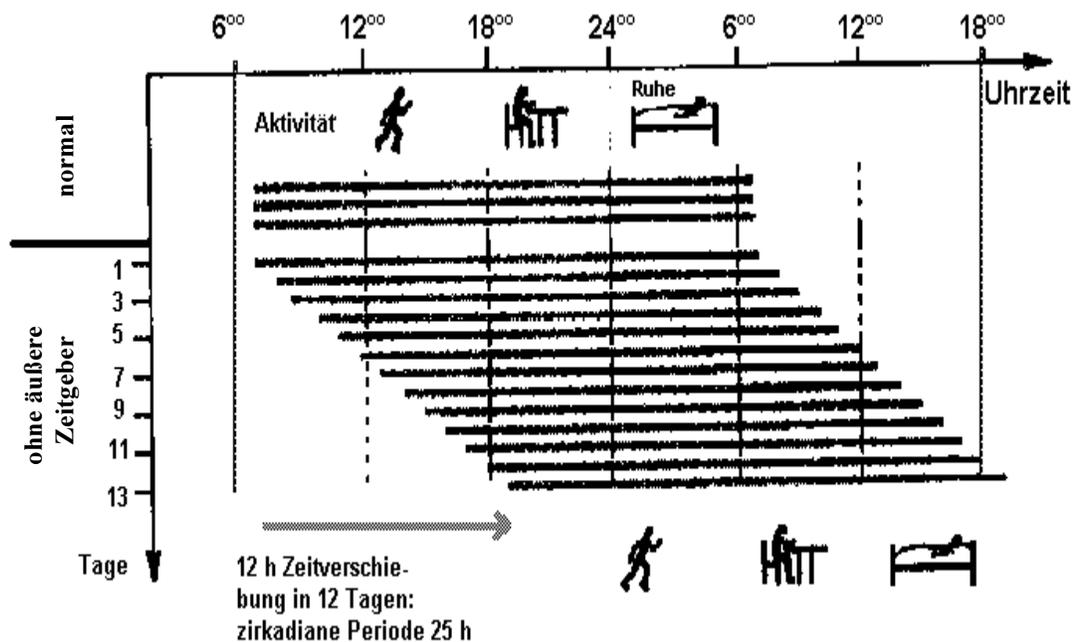


Abbildung 15: Darstellung des Schlaf-Wach-Rhythmus, der vom circadianen System gesteuert wird. Unter „normalen“ Umständen wird der Schlaf-Wach-Rhythmus von 24-Stunden-Umwelt-Zeitgebern „entrainiert“ (= synchronisiert; siehe oberer Abschnitt der Abbildung). Bei völliger Isolierung von der Umwelt (Keller ohne Fenster, Höhle, Labor, etc.) entwickelt sich ein Freilauf mit einer circadianen Wach-Schlaf-Periode von rund 25 Stunden (siehe unterer Abschnitt der Abbildung; nach Silbernagel und Despopoulos, 1991, S. 293).

1962 isolierten Aschoff und Wever einige gesunde Personen für 8-19 Tage in einem abgeschirmten Keller unter einem Münchner Krankenhaus. Dieser Versuch zeigte, daß Menschen einen freilaufenden Rhythmus mit Periodenlängen (τ) etwas über 24 Stunden haben, wenn sie sich unter akustisch isolierten Bedingungen und abgeschlossen von allen Zeitgebern aufhalten. Die interindividuellen Unterschiede sind bemerkenswert gering. Bei 147 Personen hatte die mittlere circadiane Periodenlänge (τ), gemessen an der rektalen Temperatur, 25 Stunden mit einer Standardabweichung von nur 0,5 Stunden. Dabei haben Faktoren wie Dauerhelligkeit, Dauerdunkel und Bewegungsaktivität allenfalls geringen Einfluß (Aschoff, Wever, 1981, S. 315).

In einigen Fällen jedoch entwickelte der Schlaf-Wach-Rhythmus eine Periodenlänge von 30 Stunden und mehr, oder war kürzer als 22 Stunden. Dann koppelte sich der Rhythmus der Körpertemperatur vom Schlaf-Wach-Rhythmus ab und lief weiterhin frei mit einer Periode von circa 25 Stunden. Man spricht hier von „interner Desynchronisierung“ bzw. „partieller Synchronisation“. Interessanterweise können Individuen unter solchen Bedingungen für 32 Stunden durchgehend wach sein und anschließend für 16 Stunden kontinuierlich schlafen und nehmen doch ihren subjektiven „Tag“ wie einen 24-Stunden-Tag wahr. Dies geschieht durch eine grundlegende Änderung der Zeiteinschätzung durch die interne Desynchronisation (Aschoff, 1989, S. 881).

Ähnliche Beobachtungen wie im Versuch von Aschoff und Wever wurden bei fünf Astronauten während 10- bis 16-tägiger Missionen ins All gemacht. Die im Raumschiff herrschenden variablen Licht-Dunkel-Zyklen bei teilweise sehr niedriger Beleuchtungsstärke (5 – 79 lux) führten zu einer verkürzten Periodenlänge des Schlaf-Wach-Zyklus auf unter 24 Stunden sowie zu einem Freilauf der Cortisolsekretion (Dijk et al., 2001, S. 1647).

Das Problem des morgendlichen Aufstehens an Montagen hängt mit der Tendenz der menschlichen Inneren Uhr zusammen, am Wochenende freizulaufen. An Freitagen, Samstagen und Sonntagen verschiebt sich das Zubettgehen und das Aufwachen am Morgen jeweils weiter „nach hinten“. Am Montag Morgen wird das circadiane System auf den „Rhythmus“ der sozialen Umwelt/ der Gesellschaft zurückgestellt, so daß die Menschen viel früher aufwachen müssen, als es die Innere Uhr des Körpers vorgesehen hatte. Bis zum Ende der Woche hat sich das circadiane System resynchronisiert, so daß das morgendliche Aufstehen leichter fällt (Roenneberg et al., 2003, S. 80).

Dies kann zu erheblichen Schwierigkeiten für den einzelnen Menschen (bis hin zu Insomnien) führen. Ein Lichtblick für den Alltag ist die (bei Nagetieren beobachtete) Erkenntnis, daß die circadianen Uhren auch altern und (anders als ihre Besitzer) mit zunehmendem Alter schneller „gehen“, so daß sich die freilaufende Periode langsam verkürzt (Yamazaki et al., 2002, S. 10801).

Natürliche Licht-Dunkel-Zyklen sind starke Zeitgeber für den Menschen, solange keine Nachttischlampen vorhanden sind (Aschoff und Wever, 1981, S. 319). In diesem Fall reicht auch eine relativ geringe Lichtintensität (ca. 180 lux), um einen deutlichen Phasenshift des menschlichen circadianen

Schrittmachers zu bewirken (im Vergleich hat helles Tageslicht 7000 bis 13.000 lux und Innenraumbeleuchtung ca. 50-300 lux; Boivin et al., 1996, S. 540; Kuchling, 1988, S. 391).

Beim Menschen, wie bei allen Säugetieren, befindet sich „das Uhrwerk“ der Inneren Uhr in einer Region des Hypothalamus, dem Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Diese ca. 10 000 Neurone haben die Fähigkeit, autonom einen Zyklus von elektrischer Aktivität zu generieren, mit einer Periodenlänge nahe 24 Stunden. Dadurch koordinieren sie den täglichen (circadianen) Rhythmus des gesamten Körpers (Hastings, 2002, S. 391; Holzberg und Albrecht, 2003, S. 339).

Auf molekulargenetischer Ebene wurden die „Uhr-Gene“ *Period (per)* und *Cryptochrome (cry)* identifiziert. Diese beiden Gene bilden einen sich selbst erhaltenden circadianen Oszillator, dessen Mechanismus auf einem negativen *feedback loop* beruht. Die beiden Gene werden angeschaltet durch die Proteine Clock und Bmal und periodisch abgeschaltet durch einen Komplex ihrer eigenen Genprodukte, Per und Cry. Auf diese Weise folgt dem Anschalten der Gene unausweichlich das Abschalten derselben Gene. Genmutationen, welche diesen Kreislauf stören, sind eng mit erblichen Schlafstörungen verbunden (Cheng et al., 2002, S. 405).

1.2.4. Die Rolle des Melatonins

Melatonin ist (wie Serotonin und die Catecholamine) ein hydrophiles Aminosäurederivat. Es wirkt im Körper als Hormon und Antioxidans. Zahlreiche neurobiologische Funktionen wurden inzwischen beim Menschen differenziert: 1. „anti-aging agent“; 2. Radikal-Fänger. 3. Regulator der circadianen Uhr; 4. endogene Induktion von Schlaf (Cajochen et al., 2003, S. 432; Olde-Rikkert und Rigaud, 2001, S. 491). 5. Einfluß auf die Reproduktion (Langer et al., 1997, S. 707). 6. Einfluß auf das Immunsystem (Bubenik et al., 1998, S. 195).

Bei der Synthese wird die Aminosäure Tryptophan decarboxiliert und hydroxyliert. Aus dem so entstandenen Serotonin wird durch N-Acetylierung und Methylierung Melatonin (= N-Acetyl-5-Methoxytryptamin; Koolman und Röhm, 1994, S. 336).

Beim Menschen wird Melatonin von der Epiphyse und der Retina synthetisiert und in Abhängigkeit vom Hell-Dunkel-Rhythmus sezerniert. Die Melatoninsynthese der Retina unterliegt einem ausgeprägten 24-Stunden-Rhythmus, der über die suprachiasmatischen Kerne im Hypothalamus und über die *Formatio reticularis* mittels Noradrenalin an die Epiphyse weitergeleitet wird (Löffler und Petrides, 1997, S. 991). Während der hellen Stunden des Tages werden die Photorezeptorzellen der Retina hyperpolarisiert, so daß die Abgabe des Noradrenalins gehemmt wird. In dessen Folge wird wenig Melatonin sezerniert. Nach Einsetzen der Dunkelheit wird Noradrenalin freigesetzt und die Anzahl der α_1 - und β_1 - adrenergen Rezeptoren in der Epiphyse erhöht sich. Dadurch wird die Aktivität der Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (das Enzym, daß die Melatoninsynthese steuert) gesteigert, so daß Melatonin verstärkt synthetisiert wird und passiv in den Blutstrom diffundiert (Brzezinski, 1997, S. 186). Die Plasma-Melatonin-Konzentration ist also tagsüber niedrig und steigt am frühen Abend vor dem Einschlafen an, um ihr Maximum gegen Mitternacht (02.00 - 04.00 Uhr) zu erreichen. Unabhängig davon, ob man schläft oder nicht, fällt die Konzentration daraufhin wieder ab (Löffler und Petrides, 1997, S. 991).

Eine große Dichte an Melatonin-Rezeptoren findet sich im Ncl. suprachiasmaticus (SCN) und in der Pars tuberalis des Hypophysenvorderlappens sowie (in geringerer Dichte) in diversen anderen Körpergeweben, wie zum Beispiel dem Gastrointestinaltrakt (Stehle et al., 2003).

Es gibt Hinweise darauf, daß der fetale Ncl. suprachiasmaticus (SCN) von Säugetieren durch die Mutter entrainiert wird: Zu diesem Zeitpunkt sind bereits Melatonin-Rezeptoren im Hypothalamus, in den Nieren und den Hoden nachweisbar (Seron-Ferre et al., 2002, S. 169).

In den ersten drei Monaten produzieren Säuglinge kaum selbst Melatonin. In den nachfolgenden drei Jahren wird die Melatoninproduktion circadian rhythmisch und erreicht ihren maximalen Spiegel im Blut (durchschnittlich 325 pg/ml). In der Pubertät fällt die Serumkonzentration um ca. 80% ab und bleibt

dann im Erwachsenenalter stabil (zwischen 10 pg/ml tagsüber und 60 pg/ml nachts; Waldhauser et al., 1993, S. 671). Im Alter nimmt die Sekretion von Melatonin erneut ab (Hendrick et al., 2002, S. 3).

Licht hat zwei Wirkungen auf die Melatoninproduktion: Tag-Nacht-Rhythmen beeinflussen zum einen den Sekretionsrhythmus, zum anderen genügen kurze Lichtpulse (von mindestens 200 - 400 lux, dies entspricht Zimmerbeleuchtung), um abrupt die Melatoninsekretion zu unterdrücken. Die maximale Inhibition wird ab 1 Stunde mit mindestens 600 lux erreicht.

Bei einigen Blinden ohne Pupillenreflex oder bewußter Lichtwahrnehmung kann die Melatoninsynthese durch Licht supprimiert werden. Analog dazu zeigen manche Blinde – obwohl die Netzhaut bei Menschen als die einzige photorezeptive Einheit gilt – einen gut synchronisierten Tag-Nacht-Rhythmus, auch wenn sie visuell kein Licht wahrnehmen können. Andere hingegen haben große Probleme, eine Synchronisation aufrechtzuerhalten und zeigen einen Freilauf ihres circadianen Rhythmus (sog. "non-24 h sleep/wake disorder"; Arendt, 2003, S. 427). Das läßt darauf schließen, daß verschiedene Rezeptorensysteme für die Steuerung der Melatoninsekretion der Retina und für die Lichtwahrnehmung existieren.

Der circadiane Rhythmus von endogenem Melatonin zeigt eine enge Assoziation mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus. Dies führte zu der Idee, daß Melatonin bei Menschen endogenen Schlaf induziert (Cajochen et al., 2003, S. 432). Melatonin findet Anwendung als Therapie bei Schlafstörungen unterschiedlichster Genese, beispielsweise bei Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen (Ross et al., 2002, S. 339), bei Blinden mit gestörtem Schlafrhythmus (Skene, 2003, S. 438) oder Circadian Rhythm Sleep Disorders (CRSD, s. auch S. 39; Kamei et al., 2000, S. 381). Es konnte auch gezeigt werden, daß Benzodiazepine in Kombination mit Melatonin besser vertragen und niedriger dosiert werden können (Rohr und Herold, 2002, S. 85). Exogenes Melatonin hat eine sedativ-hypnotische Wirkung und zeigt auch in hohen Dosen kaum toxische Nebenwirkungen, so daß es in Ländern, in denen es frei zugelassen ist (wie z. B. den USA), bereits großflächig eingesetzt wird (Arendt, 2003, S. 427).

Ein immunmodulatorischer Effekt durch Melatonin zeigt sich beispielsweise in der Verstärkung der antitumoralen Aktivität von Interleukin-2. Auch wurde für Melatonin eine zytostatische Wirkung in vivo und in vitro nachgewiesen (Bubenik et al., 1998, S. 195). Weiterhin scheint ein Schutz vor Brustkrebs durch hohe Melatoninspiegel zu bestehen: Blinde Menschen beispielsweise leiden nur halb so oft unter Brustkrebs wie Sehende (Rohr und Herold, 2002, S. 85).

Im Bereich des Zentralen Nervensystems wird Melatonin eine regulatorische Wirkung auf den Tonus zerebraler Arterien sowie eine anxiolytische Wirkung zugeschrieben. Im Gastrointestinaltrakt soll Melatonin das Auftreten von Magenulzera verhindern (Otsuka et al., 2001, S. 82) und die Darmmotilität erhöhen (Delagrangé et al., 2003, S. 442). Eine Beeinflussung der Entwicklung der Geschlechtsorgane in der Pubertät und eine kontrazeptive Wirkung bei Frauen wurden ebenfalls beschrieben, obwohl der Versuch, Melatonin als

Antikonzeptivum einzusetzen mißlang. Niedrige Melatonin-Spiegel werden bei Bulimie und Fibromyalgie beobachtet; die Gabe von Melatonin reduzierte das Auftreten von Schmerzen, Schlafstörungen und Depressionen bei Fibromyalgie und Bulimie (Rohr und Herold, 2002, S. 85).

Weiterhin zeigt Melatonin einen stark antioxidativen Effekt (Túnez et al., 2003, S. 265). Beispielsweise wird eine neuroprotektive Wirkung bei M. Alzheimer und M. Wilson postuliert (Savaskan et al., 2002, S. 59; Parmar et al., 2002, S. 237).

1.2.5. Medizinische Aspekte der Inneren Uhr beim Menschen

Die Entwicklung von Glühlampe und Flugzeug im 19. Jahrhundert ermöglichte schnelle „Shifts“, also einen schnellen Wechsel zwischen unterschiedlichen Licht-Dunkel-Schemata. Jedes Jahr machen Hunderte von Millionen Menschen Flugreisen von West nach Ost und umgekehrt, wobei eine oder mehrere Zeitzonen gekreuzt werden. Als Folge tritt ein „jet lag“ auf: Schlafstörungen, gastrointestinale Symptome, Aufmerksamkeitsstörungen und ein allgemeines Krankheitsgefühl (Moore-Ede et al., 1982, S. 319).

Die Messung von peripheren Oszillationen bei transgenen Ratten nach einem simulierten Transatlantik-Flug (z.B. durch Shift der Lichtphase 6 Stunden vor oder zurück) zeigt, daß peripheres Gewebe nur langsam wieder eine normale Phasenlage einnimmt: In einigen Fällen dauert dieser Prozeß mehr als eine Woche (Yamazaki et al, 2000, S. 682). In den USA ist Melatonin als Medikament gegen „jet lag“ zugelassen (Löffler und Petrides, 1997, S. 991).

Etwa 10-20% der arbeitenden Bevölkerung in den Industrienationen sind Schichtarbeiter (Zulley, 1999, S. 41). Dabei treten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (insbesondere peptische Magenulcera und Gastritis), Schlafstörungen (die sich als Änderungen der Schlafmenge und der Schlafqualität äußern), Koronare Herzerkrankung (assoziiert mit einer QTc-Verlängerung) sowie Fertilitätsstörungen gehäuft auf (Knutsson, 2003, S. 103). Weiterhin besteht eine höhere Rate an Depressionen bei prädisponierten Personen (Scott, 2000, S. 1057).

Viele der im medizinischen Bereich untersuchten physiologischen Variablen unterliegen einem circadianen Rhythmus, d.h. der Zeitpunkt der Messung und die Begleitumstände (z.B. Streß) können die Ergebnisse unter Umständen stark beeinflussen. Im Bereich der Diagnostik des M.Addison (adrenale Unterfunktion) oder des Cushing-Syndroms (adrenale Überfunktion) wird inzwischen dem Tagesverlauf des Cortisol-Spiegels (er ist am frühen Morgen am höchsten) Rechnung getragen (Moore-Ede et al., 1982, S. 345). In vielen Bereichen werden Schwankungen jedoch noch zu wenig beachtet, wie z.B. im Fall der Elektrolytausscheidung mit dem Urin (s. **Abbildung 16**).

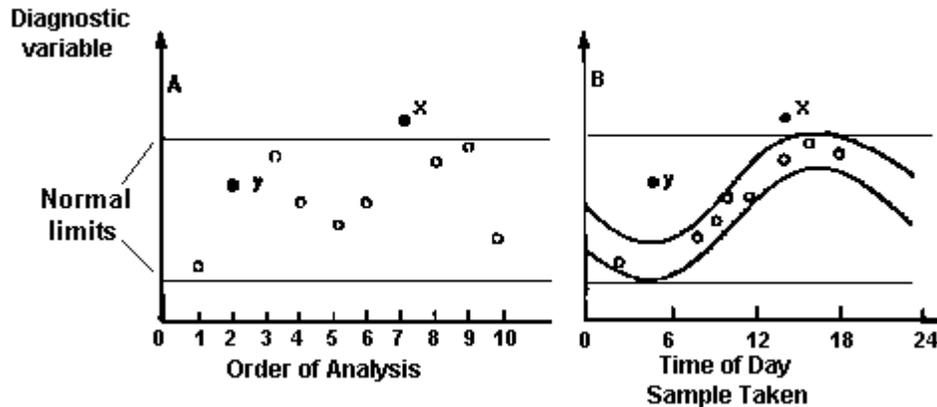


Abbildung 16: Darstellung des Normalbereichs für eine diagnostische Variable ohne (A) und unter (B) Berücksichtigung der Tageszeit. Wenn die Tageszeit berücksichtigt wird, wird die Erkennung von Werten außerhalb des Normalbereichs verbessert: Dann ist nicht nur Wert x, sondern auch Wert y außerhalb des „gesunden“ Bereichs (nach Moore-Ede et al., 1982, S. 346).

Auch viele Medikamentenspiegel zeigen circadiane Rhythmen in ihrer therapeutischen und toxischen Wirkung. Dies geht unter anderem auf circadiane Unterschiede der Metabolismusraten aufgrund von tageszeitlichen Schwankungen der Enzymaktivitäten (Radzialowski und Bousquet, 1967, S. 2545), der Urinexkretionsraten (Reinberg et al., 1967, S. 826) sowie des täglichen Blutvolumens (Cranston und Brown 1963, S. 107) zurück.

Beispielsweise zeigt das Zytostatikum Etoposid eine von der Applikationszeit abhängige Plasmakonzentration (Yamamoto et al., 1997, s. 669). Für Morphine konnte bei Mäusen die größte Wirkung nach Applikation in den Abendstunden dargestellt werden (Yoshida et al., 2003, S. 3532). Auch Prednisolon zeigte bei Ratten die größte Wirkung bei geringster Toxizität nach Einnahme in den Abendstunden (Tomizawa et al., 2001, S. 135). Bei Mäusen konnte gezeigt werden, daß sowohl die Wirkung wie auch die Toxizität von Tramadol circadian variierten und daß die günstigste Applikationszeit in den frühen Morgenstunden war (Liu et al., 2001, S. 561).

Unterschiede der Phasenlage von circadianen Schlaf-Wach-Zyklen werden seit langem bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen beobachtet. Eines der klassischen Symptome bei endogenen Depressionen ist das morgendliche Früherwachen und die Unfähigkeit, erneut einzuschlafen (Mendels und Cochrane, 1968, S.1). Pathophysiologisch wird daher eine Störung des circadianen Rhythmus vermutet. Beispielsweise war eine verlängerte nächtliche Melatoninsekretion mit erhöhten nächtlichen Melatoninspiegeln nachweisbar. Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Melatoninspiegels und Schwere der Erkrankung konnte allerdings nicht gezeigt werden (Szymanska et al., 2001, S. 192).

Bei Frauen mit „seasonal affective disorder (SAD), winter type“ wurden im Winter untertags erhöhte Melatoninspiegel im Serum nachgewiesen. Nach einer Lichttherapie oder im Sommer bestanden diese Unterschiede im Vergleich zu gesunden Frauen nicht (Danilenko et al., 1994, S. 137). Ob pathophysiologisch eine Phasenverzögerung der circadianen Rhythmen von Körpertemperatur und Melatoninsekretion vorliegt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Cardinali, 2000, S. 9).

Patienten mit Schizophrenie weisen eine hohe Gesamtaktivität bei geringer Tag/Nachtaktivitätsratio und eine starke Störung der circadianen Aktivitätsrhythmen, mit aktiven Phasen auch während der Nacht, auf. Gegenüber den depressiven Patienten ist der Schlaf dieser Patienten stärker gestört. Nach medikamentöser Therapie nimmt die Tag-Nachtaktivitätsratio zu (Hemmeter et al., 2002, S. 124).

Bei diesen Patienten konnten dabei wiederholt verminderte Melatoninspiegel nachgewiesen werden, welche gehäuft mit Insomnien assoziiert waren. Durch externe Gabe von Melatonin konnte die Schlafqualität bei diesen Patienten verbessert werden (Shamir et al., 2000, S. 373).

„Circadian Rhythm Sleep Disorders“ (CRSD) bezeichnet eine Gruppe von Schlafstörungen, die durch eine Desynchronisierung zwischen der menschlichen biologischen Uhr und dem 24-Stunden-Umwelt-Zeitgeber verursacht wird und sich durch auffallend spätes Einschlafen und Aufwachen charakterisiert. Es werden vier Haupttypen des CRSD unterschieden: Das „Delayed Sleep Phase Syndrome“ (DSPS, am häufigsten), das „Advanced Sleep Phase Syndrome“ (ASWD), das „Non-24-hour Sleep-Wake-Syndrom“ (Freilauf) und „Irregular (oder Disorganized) Sleep Wake Pattern“. Psychotrope Medikamente, wie SSRI (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) und Haloperidol, sowie Kopfverletzungen können CRSD verursachen (Dagan, 2002, S. 19). Zum Teil wurden jedoch auch erbliche Faktoren nachgewiesen. So ist eine Mutation im hPer2-Gen verantwortlich für das „familial advanced sleep phase syndrome“ (FASPS; Toh et al., 2001, S.1040). Inwieweit sich die CRSD und das Krankheitsbild der „endogenen Depression“ sich überschneiden, ist noch nicht ausreichend geklärt.

Die Therapie von Störungen des circadianen Rhythmus, verursacht durch intrinsische (wie z. B. Insomnien, Blindheit, Alterungsprozesse) oder extrinsische Faktoren (wie z. B. Jet lag oder Schichtarbeit) hat zur Entwicklung neuer Medikamente geführt, welche „Chronobiotics“ genannt werden und deren Prototyp das Melatonin darstellt (Cardinali, 2000, S. 9).

SCN-Neurone stehen mit anderen Neuronen nur in geringem Maße über elektrochemische Prozesse in Verbindung. Intrazerebrale Transplantationsversuche zeigten, daß ein neuronaler Kontakt zwischen SCN und anderen Neuronen nicht nötig ist, um eine Kommunikation zu ermöglichen (Silver et al., 1996, S. 810). Seit kurzem bekannt und mit großer Hoffnung beobachtet wird in diesem Zusammenhang die Entdeckung des Proteins *Prokineticin 2* (Cheng et al., 2002, S. 405). Es ist bisher als Regulationsprotein der gastrointestinalen Funktionen beim Menschen bekannt (Li, 2001, S. 692). Inzwischen konnte eine rhythmische Genexpression im SCN bei Mäusen,

sowie eine hohe Prokineticin-2-Rezeptor-Dichte in SCN-nahen Gehirnbereichen bei Ratten nachgewiesen werden (Cheng et al., 2002, S. 405). Bisher konnten bei Nagetieren und Menschen wiederholt analoge Steuerungsmechanismen und homologe Gene nachgewiesen werden. Es ist möglich, daß das SCN-Prokineticin-2 auch beim Menschen ein Botenstoff zur Koordinierung der zentralen Inneren Uhr mit den physiologischen Abläufen im Körper darstellt. Da beispielsweise gastrointestinale Dysfunktionen zu den akuten Beschwerden von Menschen mit Jet-Lag und zu den chronischen Problemen von Schichtarbeitern gehören, wird es interessant sein herauszufinden, ob Prokineticin als Mediator für die Regulation des Darms wie auch des Gehirns und eventuell auch in anderen Organen, wie etwa der Leber, wirkt (Hastings, 2002, S. 392).

1.3. Interaktion circadianer Rhythmen im Parasit-Wirt-Modell

1.3.1. Circadiane Rhythmen bei verschiedenen Parasiten

Parasitosen des Menschen mit circadianen Rhythmiken sind weltweit verbreitet und stellen schwere Infektionskrankheiten dar, die zum Teil große therapeutische Schwierigkeiten bereiten.

Unter den von einzelligen Parasiten verursachten Krankheiten zeigt die Malaria einen je nach Plasmodienart unterschiedlichen, rhythmischen Fieberverlauf.

Für Plasmodium berghei wurde bei Mäusen auch ein circadianer Rhythmus der Empfindlichkeit gegenüber Malaria nachgewiesen, sowie ein circaseptaner (ca. sieben Tage) Rhythmus für die Mortalität (Sanchez de la Pena et al., 1984, S. 196).

Auch mehrzellige Parasiten zeigen teilweise eine circadiane Rhythmik, wie z.B. einige Mikrofilarien-Arten, die nur zu bestimmten Tageszeiten im Blut nachweisbar sind. Je nach zeitlichem Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut unterscheidet man nachtperiodische von tagperiodischen Arten. *Loa Loa* ist ein Beispiel für eine tagperiodische Mikrofilarienart, während *Wuchereria bancrofti* größtenteils nachtperiodisch ist (Kayser et al., 1998, S. 603-605).

Zerkarien von *Schistosoma mansoni* zeigen einen circadianen Schlüpfrythmus beim Verlassen des Zwischenwirts Süßwasserschnecke (Bogea et al., 1996, S. 93).

Das Weibchen des Madenwurms, *Enterobius vermicularis*, legt seine Eier vorwiegend nachts im Bereich der Perianalhaut ab (Janitschke, 2001, S. 803).

1.3.2. Coccidien

Die in dieser Arbeit untersuchte Coccidienart *Isospora lacazei* gehört zum System der Protozoen und zum Stamm der Apicomplexa (Sporozoans). Sie finden sich in der Ordnung der Eucoccidiida, der Unterordnung der Eimeriina und der Gattung der Isospora. Zur selben Unterordnung gehören auch *Toxoplasma*, *Cyclospora*, *Sarcocystis* und *Cryptosporidium* (Eckert, 1998, S. 485).

Coccidien sind typischerweise sehr wirts-, organ- und gewebsspezifisch (Mehlhorn, 2001a, S. 138). Sie gehören zu den einzelligen Parasiten (Protozoen), die (abgesehen von wenigen Arten) intrazellulär vorkommen. Der Entwicklungszyklus besteht aus drei Phasen: Der **Schizogonie** (ungeschlechtliche Vermehrung), der **Gamogonie** (geschlechtliche Phase, die im Allgemeinen zur Oogamie mit Makrogameten und Mikrogameten

übergeht), und der **Sporogonie**, bei der aus der Oozyste durch eine weitere ungeschlechtliche Vermehrung zahlreiche infektiöse Sporozoiten hervorgehen (Mehlhorn, 2001a, S. 129; s. **Abbildung 17** und **Abbildung 18**).

Die Coccidiose ist eine sehr verbreitete Protozoeninfektion, die beispielsweise von Eidechsen, Maulwürfen, Vögeln, Affen bis hin zum Menschen bei sehr vielen Arten mit unterschiedlicher Pathogenität zu finden ist.



Abbildung 17: Darstellung der Oozysten von Cyclospora. Ungefärbt nach Isolation aus dem Stuhl (nach Kayser et al., 1998, S. 1994).

Es werden humanpathogene und nicht-humanpathogene Arten unterschieden. Zu den humanpathogenen Coccidien-Gattungen gehören *Toxoplasma* (*T. gondii*, Toxoplasmose), *Isospora* (*I. belli*, Isosporose), *Sarcocystis* (Sarkozystose/ Sarkosporidiose), *Cyclospora* (*C. cayetanensis*) und *Cryptosporidium* (*C. parvum*, Kryptosporidiose; Mehlhorn, 2001a, S.131-133). Die Symptome bei Isosporose, Sarkosporidiose und Kryptosporidiose umfassen vor allem Diarrhoe und Gewichtsverlust (Mehlhorn, 2001b, S. 127-128). Die Toxoplasmose tritt als pränatal erworbene oder infolge einer oralen (meist reaktivierten) Infektion als generalisierte Symptomatik auf (ZNS, Augen, Herz, Skelettmuskulatur, RES, Dünndarm; Eckert, 1998, S. 522). *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii* und *Cyclospora spp.* werden zu den opportunistischen Parasitosen gezählt, die bei Immunsuppression, z.B. im Rahmen von HIV (AIDS), auftreten (Mehlhorn, 2001a, S. 138).

Unter den nicht-humanpathogenen Coccidien-Gattungen finden sich beispielsweise die meisten der *Isospora*-Arten (auch die in dieser Arbeit untersuchten *I. lacazei*), sowie *Eimeria*, einige *Cyclospora*-Arten, *Frenkelia*, *Besnoitia*, *Hammondia* u.v.m.

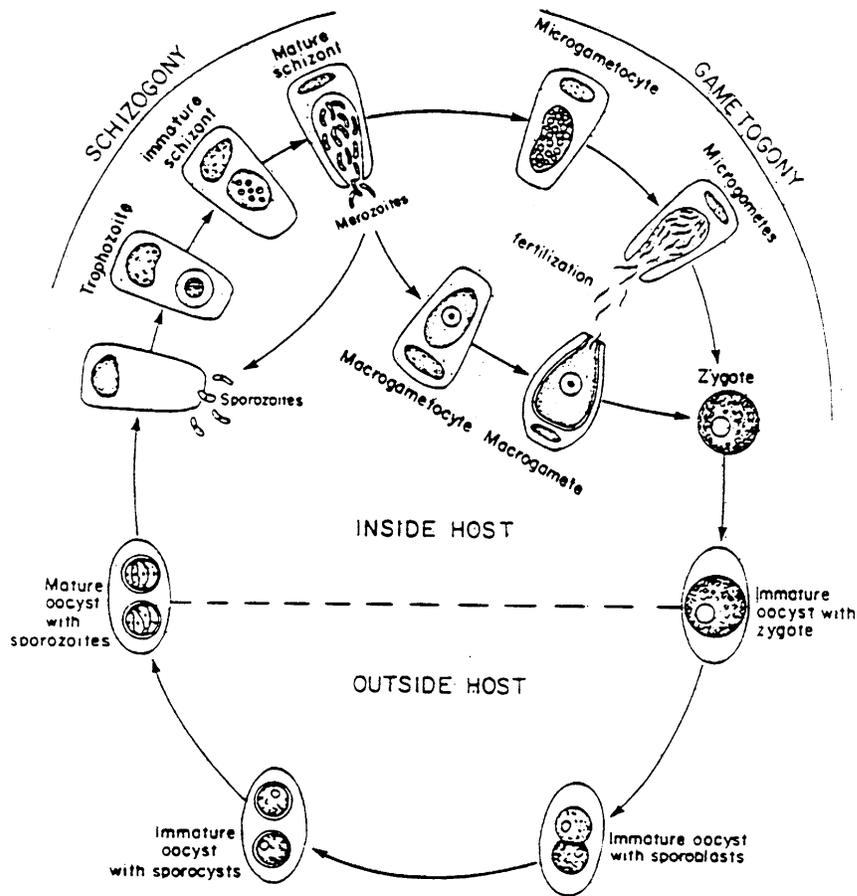


Abbildung 18: Entwicklungszyklus von *Isospora belli*. Wenn die Oozysten erstmals im Stuhl auftauchen, sind sie noch nicht sporuliert. Innerhalb 24 Stunden bei Raumtemperatur „reifen“ sie und produzieren zwei Sporoblasten, die sich zu Sporozysten weiterentwickeln. Wird eine sporulierte Oozyste vom Wirt aufgenommen, werden die Sporozoiten im Dünndarm aus den beiden Sporozysten freigesetzt und es kommt zur Invasion der Epithelzellen. Im Epithelium entwickeln sich die Sporozoiten zu Trophozoiten, welche sich ungeschlechtlich vermehren (Schizogonie). Die Schizonten enthalten Merozoiten, die freigesetzt werden und benachbarte Epithelzellen befallen. Dort entwickeln sich die Merozoiten zu Makrogametozyten und Mikrogametozyten. Nach der Befruchtung der Makrogametozyten durch die Mikrogametozyten bildet sich eine Zygote, diese reift zu einer Oozyste heran und wird mit dem Stuhl ausgeschieden (nach Sun Tsieh, 1988, S.68).

1.3.3. Coccidiose bei Vögeln

Die Entwicklung von *Isoospora*-Arten ist äußerst wirts-spezifisch: *Isoospora lacazei* ist ein Parasit der Singvögel, *Isoospora belli* befällt ausschließlich den Menschen. Die Gamogonie im Entwicklungszyklus findet intrazellulär im intestinalen Epithel statt.

Die Oozysten von *Isoospora lacazei* sind 22-35 µm groß, werden unsporuliert mit dem Kot ausgeschieden und sporulieren innerhalb von 48 Stunden bei Raumtemperatur. Dann sind sie infektiös für andere Tiere der gleichen Art. Die Schizogonie ist nicht auf die intestinalen Epithelzellen beschränkt, sondern kann auch in der Darmwand oder extraintestinal stattfinden (Mehlhorn, 2001a, S. 135).

Die Coccidiosen bei Singvögeln zeigen meist einen klinisch inapparenten Verlauf. Da die Parasiten nur eine limitierte Anzahl von ungeschlechtlichen Vermehrungen durchlaufen, handelt es sich häufig um selbstlimitierende Infektionen (Mehlhorn, 2001a, S. 138).

Isoospora ist ein weit verbreiteter Darmparasit bei Vögeln, insbesondere bei Sperlingen, Buchfinken, Kanarienvögeln u.a. (Reichenow, 1952, S. 879). Die Pathogenität ist gering (Mehlhorn, 2001a, S. 131), unter Streßbedingungen (Käfigvögel, Kälte) oder bei Jungtieren kann jedoch ein seuchenhaftes Auftreten mit großen Sterblichkeitsziffern auftreten (Mehlhorn, 2001a, S. 138).

1893 wurden durch Labbé (nach Grulet et al., 1982, S. 209) fast alle *Isoospora*-Infektionen bei Haussperlingen als eine Art, nämlich *Isoospora lacazei* beschrieben. Inzwischen untersuchten jedoch Grulet et al. (1982, S. 209) die *Isoospora*-Arten bei Spatzen näher und beschrieben 12 weitere Arten, die sich aufgrund ihrer Morphologie der frisch sporulierten Oozysten unterscheiden. Jede dieser Arten zeigt eine synchrone Ausscheidungs-Zeit der Oozysten in der zweiten Tageshälfte, die sich jedoch von Art zu Art auf eine ganz bestimmte Tageszeit beschränkt.

Auch die Verteilung im Vogeldarm wird von dieser Forschungsgruppe als artspezifisch gedeutet.

Die unterschiedlichen Arten traten in dieser Studie entweder das ganze Jahr hindurch oder nur zu bestimmten Jahreszeiten auf.

Auch in den Versuchen von Keinath (1998, S.61), Schuster (1998, S.75) und Flohrs (2002, S.81) wurde unter Konstantbedingungen (06.00 Uhr Licht an, 18.00 Uhr Licht aus) eine rhythmische Oozystenausscheidung zwischen 11.00 Uhr und 23.00 Uhr dokumentiert. Das Ausscheidungs-Maximum lag dabei hauptsächlich zwischen 14.00 und 16.00 Uhr.

Untertags verstreuen sich Spatzen weit über ein gewisses Gebiet, um Futter zu suchen. Dort ausgeschiedene Oozysten hätten kaum Aussicht auf die Infektion eines anderen Sperlings. Abends sammeln sich die Spatzen in großer Menge an verschiedenen Schlafplätzen – zu der Tageszeit, wenn auch die Oozysten mit

dem Kot ausgeschieden werden. Bevor sie schlafen, nehmen die Spatzen ein Bad im Sand (welcher Coccidien-Sporen enthält) und putzen anschließend ihr Federkleid. Während dieser Prozedur gelangen einige Sporen in den Gastrointestinaltrakt der Sperlinge. Der gleiche Mechanismus wurde anhand von *Isospora sylvianthina* bei Kohlmeisen (*Parus major*) beobachtet (Hawking, 1975, S. 140).

Bei *Eimeria*-infizierten Hühnern in Kamerun wurde eine maximale Oozystenausscheidung zwischen 16 und 18 Uhr beschrieben - wenn auch die Luftfeuchtigkeit am höchsten ist. Dies wird hier als beste Voraussetzung für die Vermehrung und somit als Selektionsvorteil gewertet (Mpoame und Tchoumboue, 1996, S. 227).

Bei Mäusen mit *Eimeria arizonensis*- und *E. delicata*-Infektion wurden für die Oozystenausscheidung von *E. arizonensis* Periodenlängen von 20-24 Stunden und für *E. delicata* von 12-16 Stunden beobachtet (Fuller et al., 1995, S. 187).

1.4. Fragestellung

Parasitosen sind beim Menschen nicht gut erforschbar, da eine Vielzahl von Blut- und Stuhluntersuchungen nötig wäre, die sehr belastend sind. Auch ist die Stuhlfrequenz für eine nicht-invasive Parasitendiagnostik im tageszeitlichen Verlauf bei Menschen zu gering.

Die Coccidiose beim Sperling stellt hingegen ein transparentes und effektives Modell dar: Sowohl die Aktivitäten des Sperlings (Freßaktivität, Lokomotion), als auch der Verlauf der Coccidien-Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden lassen sich beim Sperling leicht dokumentieren. Auch kann die circadiane Rhythmik leicht beeinflusst werden, beispielsweise durch Veränderung der Lichtverhältnisse oder der Futterzeiten.

Circadiane Rhythmen bei Parasiten sind ein aus medizinischer und physiologischer Sicht sehr interessantes Thema. Bisher läßt die Beziehung der circadianen Rhythmen von Wirt und Parasit jedoch noch viele Fragen offen.

Folgende Fragen wurden in dieser Arbeit untersucht:

1. Besitzen die hier untersuchten Parasiten, *Isospora lacazei*, einen eigenen circadianen Oszillator oder folgen sie passiv dem Rhythmus des Wirtes oder der Umwelt?
2. Im Falle der Existenz einer Inneren Uhr der Parasiten: Durch welche Zeitgeber kann diese synchronisiert werden? Aus wie vielen Elementen besteht ein solcher endogener Oszillator? Gibt es eine Hierarchie? Synchronisieren sich die Coccidien gegenseitig? Wie reagieren sie auf einen veränderten Rhythmus des Wirtes? Lassen sich die Parasiten durch äußere Veränderungen stören und ist somit ein Therapieansatz denkbar?

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere und Haltung

Bei den Versuchstieren handelte es sich um Haussperlinge, *Passer domesticus* (s. **Abbildung 19**), die von der Max-Planck-Forschungsstelle für Ornithologie in Andechs zur Verfügung gestellt wurden. Sie waren im Süddeutschen Raum gefangen und zunächst in Erling in Außenvolieren zu mehreren gehalten worden.

Das Alter ist bei diesen Tieren nicht bekannt. Pro Versuch handelte es sich bei den Tieren um zwei Männchen und zwei Weibchen.

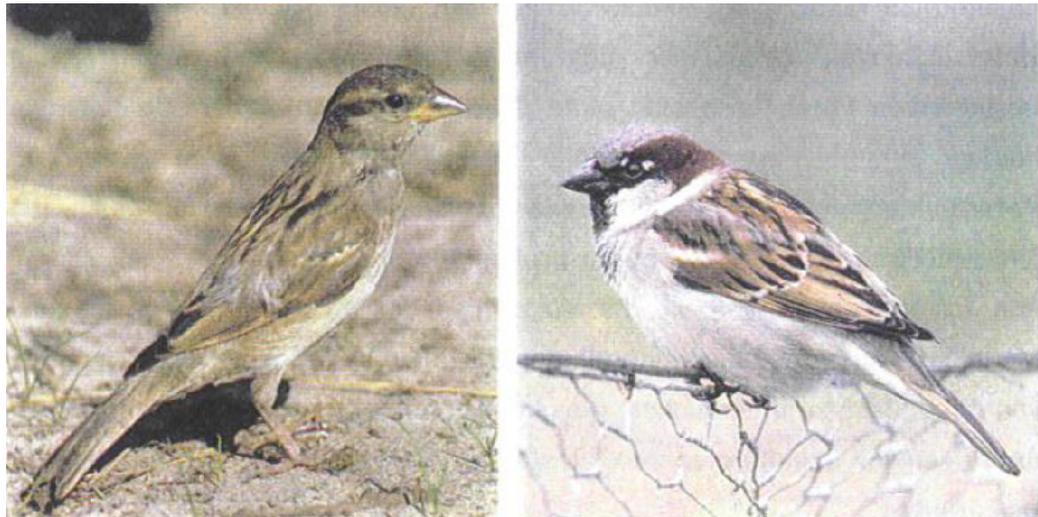


Abbildung 19: *Passer domesticus* (Haussperling): Weibchen (links) und Männchen (rechts; nach Thiede, 1975, S. 129)

Nach dem Transfer in den Versuchsraum des Instituts für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München wurden die vier Vögel in Einzelkäfigen (L=43cm, H=26cm, B=22cm) gehalten, die durch Trennwände optisch voneinander getrennt waren. Der Versuchsraum (L=480cm, B=168cm, H=270cm) mit den Sperlingen war gut Lärm- und Licht-isoliert mit einer relativ konstanten Raumtemperatur von 20-25°C. Das Kokzidiostatika-freie Futter (HEMO-Entenalleinfutter, Bayerische Kraftfutter GmbH & Co, Staudach-Mühle, Hergatz) und Wasser waren (je nach Versuch, s.unten) ad libitum zugänglich. Auch Sand, der für die Körnerfresser wichtig ist, wurde in frei zugänglichen Spendern angeboten.

Der Versuchsraum wurde täglich zu wechselnden Tageszeiten für kurze Zeit zur Fütterung, Probengewinnung und Apparaturkontrolle unter Wahrung der Lichtverhältnisse betreten.

Die Kotproben wurden durch eine speziell für diesen Raum entwickelte Apparatur (Diplomarbeit Fr. C. Knott, 1992) gesammelt. Durch diese Apparatur wird Endlos-Computerpapier von einem Zeitschaltuhr-gesteuerten Elektro-Gleichstrommotor alle zwei Stunden über die Bodenfläche der Käfige transportiert (**s. Abbildung 20**). Die Kotproben trocknen dabei am Papier fest und können durch handschriftliche Markierungen auf dem Papier der entsprechenden Ausscheidungs-Zeit zugeordnet werden.

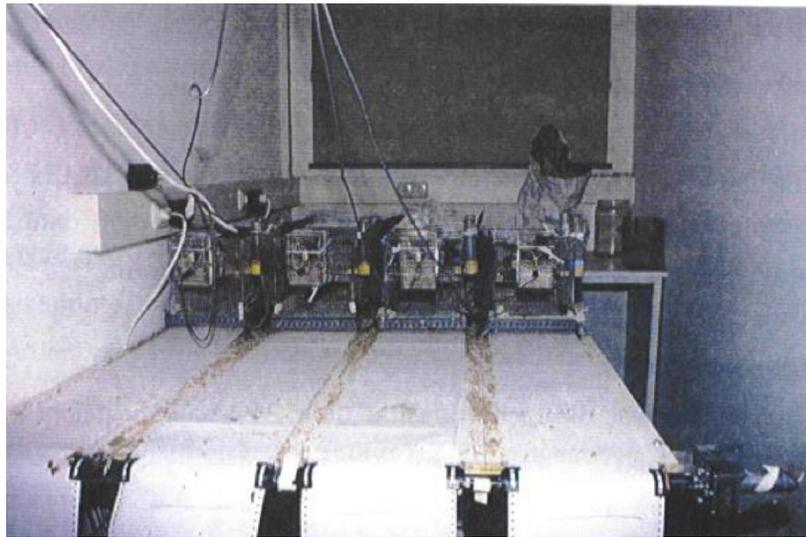


Abbildung 20: Versuchsaufbau zum Sammeln der Kotproben. Vorne rechts der durch einen Elektromotor angetriebene Zugtraktor. Im Hintergrund die vier Vogelkäfige, durch deren Bodenfläche im zwei-Stunden-Takt das Endlospapier gezogen wird (nach Knott, 1992, S. 13).

2.2. Versuchsbedingungen

Die Beleuchtung des Versuchsraumes wurde zum einen durch eine Deckenlampe gewährleistet, welche durch einen Dimmer in ihrer Beleuchtungsstärke regulierbar war und mittels einer Zeitschaltuhr gesteuert werden konnte. Zur Gewährleistung höherer Beleuchtungsstärken (500 lx) wurde zusätzlich eine Lampe in 50 - 80 cm Abstand von den Käfigen (an die Decke strahlend) angebracht. Mit Hilfe eines Luxmeters wurde die Beleuchtungsstärke genau abgestimmt.

Zum Vergleich: Beleuchtungsstärke, gemessen in Lux (Kuchling, 1988, S. 391):

- direktes Sonnenlicht: 7 000-100 000 lx
- bedeckter Himmel: 5 000-20 000 lx
- normale Innenraumbeleuchtung: 40-300 lx
- Vollmondlicht: 0,2 lx.

In Versuchen mit Futterrestriktion wurden die Futterspender über Nacht aus dem Käfig entfernt und am Morgen zurück in den Käfig gehängt.

Licht-Dunkel-Zyklus LD 12:12; T=24

Unter diesen Bedingungen wurde die Zeitschaltuhr so programmiert, daß morgens um 6 Uhr die Lichtphase mit 5 lx (Versuch 1 und 3) bzw. 500 lx (Versuch 2, „Grelles Licht“) begann. Abends ab 18 Uhr blieb in Versuch 1 und 3 in der Dunkelphase lediglich ein schwaches Dämmerlicht von 0,5 lx an, während in Versuch 2 nachts absolute Dunkelheit (0 lx) herrschte. Dieser Versuchsaufbau entspricht einem „natürlichen“ Licht-Dunkel-Rhythmus mit einer Tageslänge von 24 Stunden (T=24).

Licht-Dunkel-Zyklus LD 12,5:12,5; T=25

Auch hier waren die Tag-Nacht-Beleuchtungsstärken bei 5:0,5 lx (Versuch 1). Jedoch waren die Licht- und Dunkelphase jeweils 12, 5 Stunden lang, so daß sich insgesamt eine Gesamt-Tageslänge (Periodenlänge T) von 25 Stunden ergab.

Licht-Dunkel-Zyklus LD 11,5:11,5; T=23

Die Licht- und Dunkelphase ist jeweils 11,5 Stunden lang (bei 5:0,5 lx), so daß die Periodenlänge (T) 23 Stunden beträgt.

Dauer-Dämmerlicht LLdim

Unter Dauer-Dämmerlicht betrug die Beleuchtungsstärke über 24 Stunden gleichbleibend 0,5 lx.

Grelles Licht

Im Versuch „Grelles Licht“ wurde die Beleuchtungsstärke „tagsüber“ (von 6-18 Uhr) von 5 lx auf 500 lx gesteigert. „Nachts“ (zwischen 18 und 6 Uhr) herrschte Dunkelheit (0 lx).

Futterrestriktion FR 10:14

Hierbei war das Futter zwischen 8 und 18 Uhr (für 10 Stunden) unbegrenzt zugänglich. Zwischen 18 Uhr bis 8 Uhr (= 14 Stunden) hatten die Tiere hingegen keine Möglichkeit zur Futteraufnahme.

2.3. Apparatur und Datenverarbeitung

2.3.1. Hüpf- und Freßaktivität

Zur Registrierung der Hüpfaktivität war jeweils eine der beiden Sitzstangen in jedem Käfig mit einem Mikroschalter versehen, der jeden Hüpfimpuls aufnahm und an zwei Apparaturen weiterleitete.

Zum einen wurden die Hüpfimpulse in einem Zählcomputer (Fa. Hengstler GmbH, Zähler- und Zeitsysteme, Aldingen) in absoluten Zahlenwerten in 1-Stunden-Intervallen für jeden Sperling separat gespeichert. Die Informationen des Zählcomputers wurden später zur Erstellung der Balkendiagramme verwendet (s. unten).

Zum anderen wurden die lokomotorischen Impulse von einem Registriergerät (Esterline-Angus-Zeitmarkenschreiber „Event Recorder“, Fa. Neumüller, Taufkirchen, Oberbayern) aufgenommen und mechanisch von einem Tintenschreiber auf einem fortlaufenden Spezialpapier pro Impuls als ein senkrechter Ausschlag einer fortlaufenden Linie (für jeden Spatz eine Linie) registriert. Der Papiervorschub entsprach 2 cm pro Stunde. Die dadurch entstehenden Informationen wurden später zu den sog. Aktogrammen aufbereitet (s. unten).

Um das Futter zu erreichen, mußten die Spatzen mit dem Kopf eine hängende Klappe zurückschieben, an der (wie an den Hüpfstangen) ein Mikroschalter installiert war. Bei jedem Zurückschieben der Klappe wurde über den Schalter ein Impuls sowohl an den Zählcomputer (Fa. Hengstler, s. oben), als auch an das Registriergerät (Esterline-Angus-Zeitmarkenschreiber, s. oben) in analoger Weise wie die Hüpfimpulse weitergeleitet und registriert.

Die „Impuls-Linien“ des Tintenschreibers (Esterline Registriergerät) wurden in 24-Stunden-Streifen geschnitten und in chronologischer Abfolge der Versuchstage pro Spatz und Parameter (Hüpf- und Freßaktivität) auf Kartons untereinandergeklebt. Auf diese Weise entstanden „Aktogramme“, die den Verlauf des jeweiligen Parameters in der Versuchsabfolge übersichtlich darstellen (s. **Abbildung 21**).

Die stündlich durch den Zählcomputer (Fa. Hengstler) registrierten absoluten Impulszahlen wurden ausgedruckt in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Sigma Plot 5.0) eingegeben. Pro Spatz, Versuchstag und Parameter wurde ein Balkendiagramm erstellt, in dem auch die Lichtverhältnisse als graue Fläche differenziert werden können. Dabei wurde die Uhrzeit (in h, x-Achse) gegen die Impulszahl (y-Achse) aufgetragen. Im Anschluß wurden dann alle (zu einem Spatz und Parameter gehörenden) Balkendiagramme eines Versuchsabschnitts verkleinert und in der Versuchsabfolge tageweise untereinander auf einer Seite angeordnet. Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Aktogrammen konnten so die Veränderungen des jeweiligen Parameters in der Versuchsübersicht dargestellt werden.

Zur Verdeutlichung der tagesgrenzenüberschreitenden Rhythmen wurden die Diagramme zusätzlich im sog. DoppelploTT-Verfahren angeordnet. Das bedeutet, daß jeweils rechts neben dem Balkendiagramm eines jeden Versuchstages das Balkendiagramm des Folgetages angeordnet wurde. Dies trägt zur weiteren Steigerung der Übersicht bei.

Mit den Aktogrammen und den Balkendiagrammen waren zwei unterschiedliche Darstellungen derselben Aktivitäts-Rhythmik (Hüpfaktivität, Freßaktivität) geschaffen. Dabei zeigen erstere Verhaltenstendenzen über einen größeren Zeitraum (Wochen), während sich die Balkendiagramme im DoppelploTTverfahren auf einen Versuchsabschnitt (evtl. plus einige Tage davor und danach) beschränken.

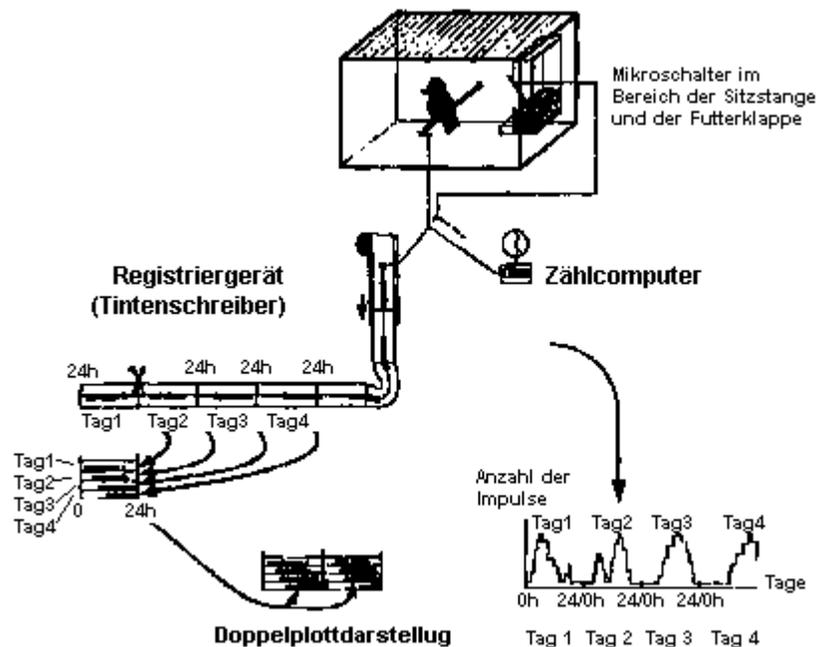


Abbildung 21 : Schematische Darstellung der Apparatur zur Aufzeichnung von Aktivitäts-Rhythmen. Jeder Aktivitäts-Impuls (aufgenommen durch Mikroschalter an einer Sitzstange und an der Futterklappe) wird an den Zählcomputer (rechte Bildhälfte, Mitte) und an das Registriergerät (Tintenschreiber, linke Bildhälfte, Mitte) weitergeleitet. Die Daten aus dem Zählcomputer werden in (Balken-)Diagrammen dargestellt (rechts unten), die Registrierstreifen des Tintendruckers werden in Form von 24-Stunden-Streifen untereinander angeordnet (links unten). Auf diese Weise entstandene sog. Aktogramme ermöglichen es dem menschlichen Auge, schnell die Verhaltensrhythmik zu erkennen. Oft werden die Aktogramme im DoppelploTTverfahren angeordnet, so daß das Rhythmusmuster fortlaufend dargestellt werden kann (s. Text und Bild links unten; abgewandelt nach Moore-Ede et al., 1982, S. 23 und Keinath, 1998, S. 34).

2.3.2. Coccidien-Ausscheidung

Die Kotproben, die durch die oben beschriebene Apparatur alle zwei Stunden aus dem Käfig befördert wurden, trockneten am Papier fest. Dieses faltete sich selbständig in bereitstehende Kartons. Jeden Tag wurden handschriftlich Datum und Uhrzeit auf dem Papier vermerkt, so daß der genaue Zeitpunkt der Kotabgaben rekonstruiert werden konnte.

Aus jedem 2-Stunden-Intervall wurden dann ein bis zwei Kotproben vom Papier abgelöst (es wurden nur festhaftende Proben verwendet, um den Entstehungszeitpunkt sicher feststellen zu können) und in Reagenzgläser gegeben, deren Leergewicht zuvor mittels einer elektrischen Feinwaage bestimmt worden waren. Anschließend wurden die Reagenzgläser erneut gewogen, um das Trockengewicht der Kotproben aus der Differenz zu erfahren.

Pro 1 Gramm Kot wurden 30 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung dazugegeben. Mittels einem Glasstab wurden nun die Proben zerstoßen und gut verrührt, bis sie sich nach einer Einwirkzeit von 30 – 60 Minuten gut gelöst hatten. Nach erneuter Durchmischung der Suspension wurde nun der gesamte Inhalt der Reagenzgläser durch Gaze gefiltert. Nach erneuter Durchmischung mit einer Pasteur-Pipette wurde nun eine McMaster-Zählkammer (Fa. Wagner und Munz, München) befüllt.

Eine McMaster-Zählkammer (s. **Abbildung 22**) dient dem Auszählen von Wurmeiern und enthält in der Grundplatte drei Kammern mit einer Tiefe von 1,5 mm. Mit einem Deckglas, welches drei Zählraster (jeweils 10x10 mm) aufgedruckt hat, werden die gefüllten Kammern abgedeckt.

Vor Beginn des Auszählens sollte noch mindestens eine Minute gewartet werden, bis die Oozysten an die Oberfläche direkt unter das Deckglas aufgestiegen sind. Anhand des Zählrasters wurden die Oozysten lichtmikroskopisch ausgezählt.

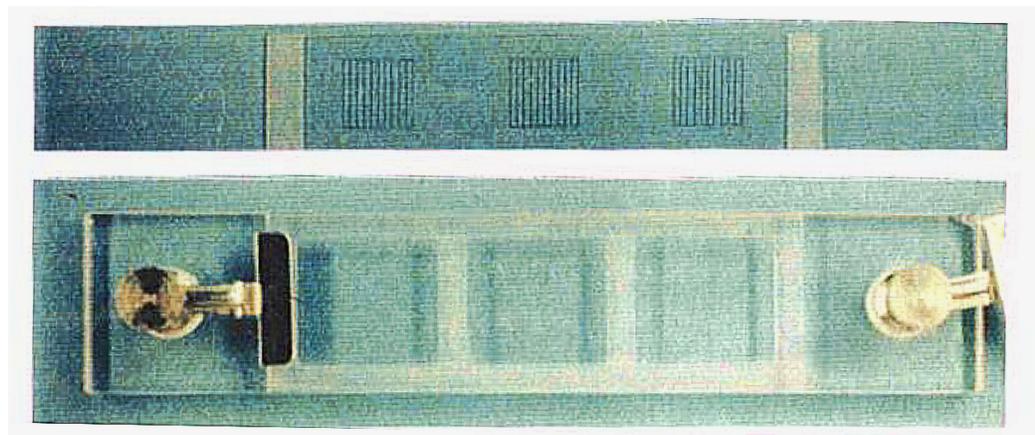


Abbildung 22: McMaster-Zählkammer mit Deckglas (oben) und drei Kammern (unten; Firma Wagner und Munz, München; nach Keinath, 1998, S. 35).

Bei einer Verdünnung von 1 g Kot mit 30 ml NaCl-Lösung und einem Zählkammervolumen von 0,15 ml ($10 \times 10 \times 1,5 \text{ mm} = 150 \text{ cmm} = 0,15 \text{ ml}$) entspricht die Anzahl der Oozysten unter dem Zählraster einer Kotmenge von 0,005 g. die Anzahl der Oozysten in 1 g Kot erhält man demnach durch die Multiplikation der ausgezählten Oozysten mit dem Faktor 200 (EPG-Regel, Eier pro Gramm, Wetzel, 1951, S. 209).

EPG-Regel:

Berechnung der Oozysten / g Kot = Anzahl der gezählten Oozysten x 200

Die so gewonnenen Daten der Oozystenausscheidung wurden (in gleicher Weise wie oben unter Hüpf- und Futteraktivität beschrieben) in Balkendiagrammen im DoppelploTT-Verfahren dargestellt. Auch hier wurde auf der Abszisse die Uhrzeit (in h) und auf der Ordinate die Anzahl der Oozysten aufgetragen. Da das qualitative Verhalten im Vordergrund stand, wurde der Maximalwert der Ordinate dem jeweiligen Tagesmaximalwert angepaßt.

2.4. Versuchsaufbau

2.4.1. Erster Versuch: Periodenlängenänderung des Zeitgebers

Vier Coccidien-infizierte Sperlinge wurden zunächst von den Außenvolieren in Einzelkäfige überführt. Bei den Tieren handelte es sich um zwei Weibchen und zwei Männchen unbekanntes Alters. In der Eingewöhnungszeit (wie während des gesamten Versuchs) von circa einer Woche standen Futter, Wasser und Sand ad libitum bereit. Es herrschte bereits ein Licht-Dunkel-Rhythmus (LD 12:12) mit 12 Stunden „Tag“ von 6 bis 18 Uhr (5 lx) und 12 Stunden „Nacht“ von 18 bis 6 Uhr (0,5 lx). Die Periodendauer (=gesamte Tageslänge) betrug also $T=24$ Stunden.

In dieser Zeit wurde auch geprüft, ob die Spatzen mit Coccidien infiziert waren und ob sie Oozysten ausschieden.

Während des gesamten 1. Versuchs herrschte in der Lichtphase eine Beleuchtungsstärke von 5 lx und in der Dunkelphase 0,5 lx.

In **Versuchsabschnitt 1** (Versuchstag 1 - 20) blieben die Tiere in dem bereits begonnenen Licht-Dunkel-Zyklus 12:12, $T=24$ (**s. Tab. 1**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 1	VERSUCHSTAG	LICHT AN - AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	01-20	06:00 - 18:00	$T=24$

Tabelle 1: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 1.

Im **2. Versuchsabschnitt** (Versuchstag 21 - 45) wurde sowohl die Lichtphase, wie auch die Dunkelphase auf 12,5 Stunden Dauer verlängert (LD 12,5:12,5). Dadurch wurde die Periodenlänge (T) des Zeitgebers 25 Stunden lang. Am Versuchstag 21 begann die Lichtphase um 6 Uhr und dauerte bis 18.30 Uhr. Von da an begann und endete sie täglich jeweils eine Stunde später (**s. Tab. 2**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 2	VERSUCHSTAG	LICHT AN - AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	21	06:00 – 18.30	T=25
	22	7 - 19.30	„
	23	8 - 20.30	„
	24	9 - 21.30	„
	25	10 - 22.30	„
	26	11 - 23.30	„
	27	12 - 0.30	„
	28	13 - 1.30	„
	29	14 - 2.30	„
	30	15 - 3.30	„
	31	16 - 4.30	„
	32	17 - 5.30	„
	33	18 - 6.30	„
	34	19 - 7.30	„
	35	20 - 8.30	„
	36	21 - 9.30	„
	37	22 - 10.30	„
	38	23 - 11.30	„
	39	0 - 12.30	„
	40	1 - 13.30	„
	41	2 - 14.30	„
	42	3 - 15.30	„
	43	4 - 16.30	„
	44	5 - 17.30	„
	45	6 - 18.30	„

Tabelle 2: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 2.

Der **Versuchsabschnitt 3** (Versuchstag 46 - 66) sah eine Rücknahme des Licht-Dunkel-Wechsels auf zwölf zu zwölf Stunden Länge (LD 12:12) vor. Die Periodenlänge betrug wieder 24 Stunden (T = 24; **s. Tab. 3**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 3	VERSUCHSTAG	LICHT AN - AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	46 - 66	06:00 – 18:00	T=24

Tabelle 3: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 3.

Im nachfolgenden **Versuchsabschnitt 4** (Versuchstag 67 - 83) unterlief ein versehentlicher Programmierfehler.

Es bestanden Lichtverhältnisse wie geplant von Versuchstag 67 bis 73 mit einer Licht-Dunkel-Rhythmik von 11,5:11,5 Stunden und einer Periodenlänge von 23 Stunden (LD 11,5:11,5; T=23).

Anschließend herrschte ungewollt den gesamten Versuchstag 74 über (bis auf die letzte halbe Stunde) Dunkelheit. Die restlichen Versuchstage verschob sich der LD-Rhythmus auf 10,5:12,5 Stunden (T=23).

Das Licht begann bzw. endete vor der Fehlprogrammierung (Tag 67 - 73) jeweils um eine Stunde vor dem Lichtphasenbeginn bzw. Lichtphasenende des Vortages, ausgehend von einem Licht-An um 6.30 Uhr und Licht-Aus um 18 Uhr an Tag 67.

Ab Tag 75 war dies ebenfalls wieder der Fall, nur war nun das Schema des Lichtphasenbeginns versehentlich einmalig um eine Stunde später verschoben. Dadurch änderte sich die Licht-Dunkel-Rhythmik in der Folge zu LD 10,5:12,5 (das Lichtphasenende hatte sich nicht verschoben; s. **Tab. 4**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 4	VERSUCHSTAG LICHT AN	VERSUCHSTAG LICHT AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	Tag 67 6.30	Tag 67 18	T=23
	Tag 68 5.30	Tag 68 17	„
	Tag 69 4.30	Tag 69 16	„
	Tag 70 3.30	Tag 70 15	„
	Tag 71 2.30	Tag 71 14	„
	Tag 72 1.30	Tag 72 13	„
	Tag 73 0.30	Tag 73 12	T=47
	Tag 74 23.30	Tag 75 10	
	Tag 74 23.30	Tag 75 10	T=23
	Tag 75 22.30	Tag 76 9	„
	Tag 76 21.30	Tag 77 8	„
	Tag 77 20.30	Tag 78 7	„
	Tag 78 19.30	Tag 79 6	„
	Tag 79 18.30	Tag 80 5	„
	Tag 80 17.30	Tag 81 4	„
	Tag 81 16.30	Tag 82 3	„
	Tag 82 15.30	Tag 83 2	„
	Tag 83 14.30	Tag 84 1	„

Tabelle 4: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 4. ■ = Dauerdunkelheit bei 0,5 lx (Programmierungsfehler).

Im **Versuchsabschnitt 5** (Versuchstag 84 - 114) wurde die vorherige Versuchsanordnung, unter Vermeidung einer Fehlprogrammierung, wiederholt. Dabei bestand eine Licht-Dunkel-Rhythmik von 11,5:11,5 Stunden und einer Periodenlänge von 23 Stunden (LD 11,5:11,5; T=23; s. **Tab. 5**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 5	VERSUCHSTAG LICHT AN	VERSUCHSTAG LICHT AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	Tag 84 13.30	Tag 85 01.00	T=23
	Tag 85 12.30	Tag 86 00.00	„
	Tag 86 11.30	Tag 86 23.00	„
	Tag 87 10.30	Tag 87 22.00	„
	Tag 88 09.30	Tag 88 21.00	„
	Tag 89 08.30	Tag 89 20.00	„
	Tag 90 07.30	Tag 90 19.00	T=47
	Tag 91 06.30	Tag 91 18.00	T=23
	Tag 92 05.30	Tag 92 17.00	„
	Tag 93 04.30	Tag 93 16.00	„
	Tag 94 03.30	Tag 94 15.00	„
	Tag 95 02.30	Tag 95 14.00	„
	Tag 96 01.30	Tag 96 13.00	„
	Tag 97 00.30	Tag 97 12.00	„
	Tag 97 23.30	Tag 98 11.00	„
	Tag 98 22.30	Tag 99 10.00	„
	Tag 99 21.30	Tag 100 09.00	„
	Tag 100 20.30	Tag 101 08.00	„
	Tag 101 19.30	Tag 102 07.00	„
	Tag 102 18.30	Tag 103 06.00	„
	Tag 103 17.30	Tag 104 05.00	„
	Tag 104 16.30	Tag 105 04.00	„
	Tag 105 15.30	Tag 106 03.00	„
	Tag 106 14.30	Tag 107 02.00	„
	Tag 107 13.30	Tag 108 01.00	„
	Tag 108 12.30	Tag 109 00.00	„
	Tag 109 11.30	Tag 109 23.00	„
	Tag 110 10.30	Tag 110 22.00	„
	Tag 111 09.30	Tag 111 21.00	„
	Tag 112 08.30	Tag 112 20.00	„
	Tag 113 07.30	Tag 113 19.00	„
	Tag 114 06.30	Tag 114 18.00	„

Tabelle 5: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 5.

In **Versuchsabschnitt 6** wurde dann wieder die Ausgangssituation mit einer Zeitgeber-Periode von T=24 und einem Licht-Dunkel-Zyklus von 12 zu 12 Stunden hergestellt (LD 12:12; s. **Tab. 6**).

VERSUCH 1 ABSCHNITT 6	VERSUCHSTAG	LICHT AN - AUS	ZEITGEBER-PERIODE
	115-122	06:00 – 18:00	T=24

Tabelle 6: Darstellung des Versuchsablaufs und der Lichtverhältnisse im Versuch 1, Abschnitt 6.

Übersicht über die Dauer und Versuchsbedingungen der einzelnen Versuchsabschnitte:

Versuchstag	Lichtbedingungen
1-20	LD 12:12 (5 lx : 0,5 lx), T=24
21-45	LD 12,5:12,5 (5 lx : 0,5 lx), T=25
46-66	LD 12:12 (5 lx : 0,5 lx), T=24
67-83	LD 11,5:11,5 (5 lx : 0,5 lx), T=23
84-114	LD 11,5:11,5 (5 lx : 0,5 lx), T=23 (Wdh.)
115-122	LD 12:12 (5 lx : 0,5 lx), T=24

2.4.2. Zweiter Versuch: Helles Licht

Dieser 10-tägige Versuch wurde mit denselben vier Coccidien-infizierten Spatzen durchgeführt wie in Versuch 1. Ohne Übergangstage wurde direkt mit dem Versuch 2 fortgefahren.

Die Beleuchtungsstärke wurde von Versuchstag 1 bis 10 verändert auf 300 lx in der Lichtphase und 0 lx in der Dunkelphase. Die Dauer des Licht-Dunkel-Zyklus war 12:12 Stunden (LD 12:12), die Periodenlänge (T) war also 24 Stunden lang.

Übersicht über die Dauer und Versuchsbedingungen des 2. Versuchs:

Versuchstag	Lichtbedingungen
1-10	LD 12:12 (300 lx : 0 lx)

2.4.3. Dritter Versuch: Futterrestriktion

Für den dritten Versuch wurden erneut vier Coccidien-infizierte Spatzen (zwei Weibchen und zwei Männchen) aus den Außenkäfigen in die Einzelkäfige gebracht. Der Versuch begann nach ca. einer Woche Eingewöhnungszeit, in der eine LD-Rhythmik von 12:12 Stunden (T=24, 5:0,5 lx) bestand. In dieser Zeit wurde auch die ausreichende Infektion der Tiere mit Coccidien überprüft.

Die Beleuchtungsstärke war in diesem Versuch während Versuchsabschnitten mit LD-Zyklus in der Lichtphase 5 lx und in der Dunkelphase 0,5 lx. Bei Dauerdämmerlicht LLdim herrschte 24 Stunden lang ein schwaches Dämmerlicht von 0,5 lx.

Von Versuchstag 1 - 3 (**Versuchsabschnitt 1**) wurden die Sperlinge in einem LD-Wechsel von 12:12 Stunden gehalten. Die Periodenlänge des Zeitgebers Licht-Dunkel betrug demnach 24 Stunden. Die Tiere bekamen Futter ad libidum.

Ab Tag 4 (bis Tag 13, **Versuchsabschnitt 2**) wurde zusätzlich zu diesem Schema eine Futterrestriktion eingeführt. Das heißt, zwischen 8 und 18 Uhr (also für 10 Stunden) war für die Spatzen das Futter frei zugänglich, während sie zwischen 18 und 8 Uhr (= 14 Stunden) keinen Zugang zum Futter hatten (FR 10:14).

Im **3. Versuchsabschnitt** (Tag 14 - 37) wurde die Futterrestriktion (FR 10:14) beibehalten. Jedoch änderte sich das Lichtschema: Die Licht-Dunkel-Rhythmik wurde durch ein 24-stündiges Dauerdämmerlicht (LLdim 0,5 lx) ersetzt. Damit war kein Zeitgeber mehr durch die Lichtverhältnisse gegeben und die Futter-Rhythmik fungierte als einziger (vorgesehener) Umwelt-Zeitgeber.

In **Versuchsabschnitt 4** (Tag 38 - 56) blieben die Sperlinge weiterhin im Dauerdämmerlicht (LLdim). Zusätzlich wurde nun auch die Futterrestriktion aufgehoben (Futter ad libidum).

In **Versuchsabschnitt 6** (Tag 57 - 72) wurde die Futterrestriktion zu den gleichen Tageszeiten wieder eingeführt. Das Dauerdämmerlicht (LLdim) wurde hingegen auch weiterhin beibehalten.

Übersicht über die Dauer und Versuchsbedingungen während Versuch 2:

Versuchstag Versuchsbedingungen

1-3	LD 12:12 (5 : 0,5 lx), $T_L = 24$, Futter ad lib.
4-13	LD 12:12 (5 : 0,5 lx), $T_L = 24$, FR 10:14, $T_F = 24$
14-37	LLdim (0,5 lx), FR 10:14, $T_F = 24$
38-56	LLdim (0,5 lx), Futter ad lib.
57-72	LLdim (0,5 lx), FR 10:14, $T_F = 24$

2.5. Auswertung

Folgende Fragen sollten bei der Auswertung der Daten beantwortet werden:

- **Versuch 1:**
 - die circadiane Rhythmik unter LD 12:12-Bedingungen
 - die Änderung der Periodenlänge τ unter LD 12,5:12,5 bzw. LD 11,5:11,5. Rhythmik? Desynchronisation? Resynchronisation? Arrhythmie?
 - Anzahl der Übergangszyklen/ Transients im Falle der Resynchronisation?

- **Versuch 2:**
 - die circadiane Rhythmik unter LD 12:12-Bedingung
 - quantitative Auswertung/ Vergleich der Oozystenanzahlen vor und nach Einsetzen der Beleuchtungsstärke von 300 lx

- **Versuch 3:**
 - die circadiane Rhythmik unter LD 12:12-Bedingungen
 - die circadiane Rhythmik unter LD 12:12-Bedingungen mit Futterrestriktion (FR)
 - das Verhalten unter Konstantbedingungen LLdim (0,5 lx) mit Futterrestriktion (FR): Rhythmik? Arrhythmie? Freilauf? De-/Resynchronisation? Anzahl der Transients?
 - das Verhalten unter Konstantbedingungen LLdim (0,5 lx) mit Futter ad libidum: Rhythmik? Arrhythmie? Interne Synchronisation?
 - Das Verhalten unter Konstantbedingungen LLdim (0,5 lx) mit erneuter Futterrestriktion (FR): Rhythmik? Synchronisation? Anzahl der Transients?

2.5.1. Hüpf- und Freßaktivität

In allen Versuchen wurden die Aktivitäten der Sperlinge aufgrund der besseren Übersicht und Ablesbarkeit anhand der Aktogramme ausgewertet. Dazu beurteilten drei unabhängige Beobachter visuell die Periodenlänge τ und den Phasenwinkel Ψ sowie die Uhrzeiten und Intensität der Aktivität. Außerdem wurde per „eye fitting“ die Anzahl der Übergangszyklen bestimmt (siehe auch Enright, 1981, S. 26f).

Diese Art der Auswertung scheint zunächst relativ ungenau. Es wurden den Betrachtern jedoch genaue Beurteilungskriterien an die Hand gegeben (s. unten). Dadurch war eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse unter den einzelnen Betrachtern gegeben, so daß dies als zuverlässige Auswertungsmethode angewandt werden konnte. Allerdings durften die Einschätzungen der Periodenlänge τ nicht mehr als 0,5 Stunden und die Phasenwinkel Ψ nicht mehr als 1 Stunde abweichen (ansonsten wurden die Ergebnisse nicht gewertet). In schwierig zu beurteilenden Fällen wurden zusätzlich die DoppelploTT-Darstellungen der Balkendiagramme hinzugezogen. Im Text wurde auf eventuelle Schwierigkeiten hingewiesen.

Folgende Kriterien wurden berücksichtigt: Der Beginn der Hüpfaktivität wurde definiert als das Auftreten von mindestens 10 Impulsen innerhalb einer halben Stunde (dabei beginnt die halbe Stunde beim ersten der zehn Impulse).

Innerhalb der ermittelten Aktivitäts-Phase gelegene Stundenwerte, in denen weniger als 10 Impulse gezählt wurden, wurden als (unbedeutende) Störungen gewertet. Wurde jedoch mehr als ein solcher Störwert innerhalb einer Aktivitäts-Phase beobachtet, wurde dieser Tag nicht berücksichtigt.

Der Beginn der Freßaktivität wurde analog als das Auftreten von mindestens 2 Impulsen innerhalb einer halben Stunde definiert. Auch hier wurden Tage mit mehr als zwei (wie oben definierten) Störwerten innerhalb einer Aktivitäts-Phase nicht ausgewertet.

Zur Bestimmung der Periodenlänge τ wurde durch den Aktivitäts-Beginn der letzten 10 bis 14 Tage (n) eines Versuchsabschnitts eine gemittelte Gerade gelegt. Die Differenz zwischen dem ersten und letzten Tag dieses gewählten Bereichs in Stunden wurde durch die Anzahl der dazwischenliegenden Tage ($n-1$) dividiert. Unter Auslassung der Übergangszyklen wurden nur Abschnitte mit einer stabilen Periode herangezogen. Änderte sich die Periodenlänge innerhalb eines Versuchsabschnittes, so wurde im Text darauf hingewiesen.

Als Arrhythmie wurde definiert, wenn sich die Aktivität über 24 Stunden gleichmäßig verteilte und keine regelmäßige Häufung zu bestimmten Zeiten zu erkennen war (bei der Beurteilung der Coccidien-Ausscheidung wurde ähnlich verfahren).

Als Übergangszyklen (Transients) wurden die Tage definiert, in denen nach Umstellung der Versuchsbedingungen (noch) keine stabile Phasenlage bestand. Die Phasenlage galt dann als stabil, wenn der Beginn der jeweiligen Aktivität weniger als der gemittelte Phasenwinkel des Kontrollversuchs (s. unten)

plus/minus eines definierten Spielraums (s. unten) vom Zeitgeberbeginn abwich. Dies mußte an 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen erfüllt sein.

Als Kontroll-Phasenwinkel, der als Kriterium für die Ermittlung der Transients und der stabilen Phasenlagen verwendet wurde, galt im 1. und 2. Versuch der gemittelte Phasenwinkel des 1. Abschnitts des 1. Versuchs (LD 12:12). Als Kontrollwert für den 3. Versuch fungierte für Abschnitt 2 der gemittelte Phasenwinkel des 1. Versuchsabschnitts (LD 12:12, Futter ad lib.) und für die Versuchsabschnitte 3-5 derjenige im 2. Versuchsabschnitt (LD 12:12, FR 10:14).

Für die Definition der Streubreite der Werte wurde die doppelte Standardabweichung unter annähernd „natürlichen“ Versuchsbedingungen herangezogen.

Diese fanden sich für den 1. und 3. Versuch am ehesten jeweils im 1. Abschnitt mit T=24, LD 12:12. Hier wurden die Standardabweichungen der Mittelwerte der Phasenwinkeldifferenzen für jeden Spatz berechnet und anschließend deren Mittelwert ermittelt.

Für die Hüpfaktivität wurde für den 1. und 2. Versuch auf diese Weise der Streubereich von +/- 0,17 Stunden um die gemittelte Phasenwinkeldifferenz ermittelt. Für die Futteraktivität galt ein Streubereich von +/- 0,19 Stunden.

Für den 3. Versuch wurde analog der oben beschriebenen Vorgehensweise für die Hüpfaktivität ein Streubereich von +/- 0,68 berechnet. Für die Freßaktivität wurde eine Streubreite von +/- 0,2 bestimmt.

2.5.2. Oozystenausscheidung

Die Auswertung der Ergebnisse der Oozystenausscheidung wurde von den drei unabhängigen Betrachtern anhand der Balkendiagramme im DoppelploTTverfahren (s. oben) durchgeführt.

Die Periode τ wurde auch hier bestimmt, indem durch die Ausscheidungs-Maxima der letzten 10 bis 14 Tage (n) eines Versuchsabschnitts eine gemittelte Gerade gelegt wurde. Die Differenz zwischen dem ersten und letzten Tag dieses gewählten Bereichs in Stunden wurde auch hier durch die Anzahl der dazwischenliegenden Tage (n-1) dividiert. Unter Auslassung der Übergangszyklen wurden ausschließlich Abschnitte mit einer stabilen Periode herangezogen. Auf Besonderheiten im Sinne von Periodenlängenänderungen (τ) innerhalb eines Versuchsabschnittes wurde im Text hingewiesen.

Als Übergangszyklen (Transients) wurden die Tage definiert, in denen nach Umstellung der Versuchsbedingungen (noch) keine stabile Phasenlage bestand. Die Phasenlage galt dann als stabil, wenn das Maximum der Oozystenausscheidung weniger als die gemittelte Phasenwinkeldifferenz des Kontrollversuchs (s. unten) plus/minus eines definierten Spielraums (s. unten) vom Zeitgeberbeginn abwich. Dies mußte wieder an 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen erfüllt sein.

Der oben erwähnte Kontrollwert war für den ersten und zweiten Versuch die gemittelte Phasenwinkeldifferenz des ersten Abschnitts des 1. Versuchs (T=24,

LD 12:12). Im dritten Versuch galt für den 2. Abschnitt der 1. Abschnitt als Kontrolle, für den 3. und 4. Abschnitt der 2. und für den 5. Abschnitt der 3. Abschnitt.

Die Coccidien-Maxima bewegten sich jeweils in einem bestimmten Streubereich. Um diesen bei der Ermittlung der Übergangszyklen berücksichtigen zu können, wurde im 1. Versuch pro Spatz die doppelte Standardabweichung der einzelnen Phasenwinkel im 1. Abschnitt berechnet, über die vier Spatzen gemittelt und dem 1. Und 2. Versuch als Streubereich zugrundegelegt. Im 3. Versuch wurde im gleichen Verfahren die Streuung im 2. Abschnitt berechnet und als Streubereich für den 3. Und 4. Abschnitt verwendet. Analog dazu war der 3. Abschnitt der „Kontrollversuch“ des 5. Abschnitts.

3. Ergebnisse

3.1. Versuch 1: Periodenlängenänderungen des Zeitgebers

Versuchsabschnitt	Versuchstag	Lichtbedingungen
1	01 - 20	LD 12 : 12 Stunden (5lux : 0,5lux), Lichtphase 6-18 Uhr, Zeitgeber-Periode T = 24 h
2	21 - 45	LD 12,5 : 12,5 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Beginn der Lichtphase am Versuchstag 21 um 6 Uhr, Periode T = 25 h
3	46 - 66	LD 12 : 12 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Lichtphase 6 - 18 Uhr, Periode T = 24 h
4	67 - 83	LD 11,5 : 11,5 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Beginn der Lichtphase am Versuchstag 67 um 6 Uhr, Periode T = 23 h; Programmierungsfehler (s. Text)
5	84 - 114	Wiederholung von Versuchsabschnitt 4 mit LD 11,5 : 11,5 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Beginn der Lichtphase am Versuchstag 84 um 13.30 Uhr, Periode T = 23 h
6	115 - 122	LD 12:12 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Lichtphase 6 - 18 Uhr, Periode T = 24 h

Tabelle 7: Übersicht über die Versuchsbedingungen der Abschnitte 1 - 6 des Versuchs 1.

Versuchs- Abschnitt	1	2	3	4	5	6
Spatz	T=24, LD 12:12	T=25, LD 12,5:12,5	T=24, LD 12:12	T=23, LD 11,5:11,5	T=23, LD 11,5:11,5	T=24, LD 12:12
	τ_h τ_f	τ_h τ_f	τ_h τ_f	τ_h τ_f	τ_h τ_f	τ_h τ_f
A	24 24	25,1 25,1	24 24	23 23,0	23 23	24 24
B	24 24	25,1 25,1	24 24	23 23,0	23 23	24 24
C	24 24	25,1 25,1	24 24	23 23,0	23 23	24 24
D	24 24	25,3 25,2	24 24	23 22,9	23 23	24 24
Mittelwert	24,0 24,0	25,2 25,1	24 24	23 23,0	23,0 23,0	24,0 24,0
SD	0 0	0,1 0,05	0 0	0 0,05	0 0	0 0

Tabelle 8: Circadiane Periodenlängen (in h) der Hüpfaktivität (τ_h) und Freßaktivität (τ_f) der Spatzen A – D in Versuch 1 unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Versuchsabschnitte 1 - 6). In den unteren beiden Zeilen sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) angegeben.

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5	6
Spatz	T=24, LD 12:12	T=25, LD 12,5:12,5	T=24, LD 12:12	T=23; LD 11,5:11,5	T=23; LD 11,5:11,5 (Wdh.)	T=24, LD 12:12
	Ψ_h Ψ_f	Ψ_h Ψ_f	Ψ_h Ψ_f	Ψ_h Ψ_f	Ψ_h Ψ_f	Ψ_h Ψ_f
A	+0,07 +0,10	+4,2 4,10	0,0 +0,17	0 +0,1	0 0,00	+0,7 +1,53
B	+0,50 +0,60	+4,2 3,97	+0,1 +0,20	0 0,0	0 0,00	+1,3 +1,03
C	+0,40 +0,18	+4,7 4,30	+0,2 +0,18	0 -0,1	0 -0,13	+1,4 +0,97
D	0,00 +0,75	+4,4 5,22	+0,2 +1,20	0 +0,2	0 +0,27	+1,1 +1,23
Mittelwert	+0,24 +0,41	+4,4 4,40	+0,13 +0,44	0 +0,05	0 +0,04	+1,1 +0,94
SD	0,21 0,27	0,2 0,49	0,09 0,44	0 0,11	0 0,15	0,27 0,33

Tabelle 9: Phasenwinkeldifferenzen (in h) zwischen dem täglichen Lichtbeginn und dem Beginn der Hüpfaktivität (Ψ_h) bzw. der Freßaktivität (Ψ_f) bei Spatz A - D in Versuch 1. Für jeden Spatz und Versuchsabschnitt wurde die durchschnittliche Phasenwinkeldifferenz berechnet (s. Methoden). In den unteren beiden Zeilen der Tabelle sind die über die vier Spatzen gemittelten Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der Mittelwerte dargestellt. Positive Werte (+) bezeichnen, daß die Hüpf- bzw. Freßaktivität den Lichtbeginn antizipierten, negative Werte (-) zeigen Aktivität nach Helligkeitsbeginn an.

Versuchsabschnitt	1		2		3		4		5		6	
Spatz	T=24, LD 12:12		T=25,LD 12,5:12,5		T=24, LD 12:12		T=23,LD 11,5:11,5		T=23, LD 11,5:11,5 (Wdh.)		T=24, LD 12:12	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
A	1	0	8	8	4	4	1	2	0	0	0	1
B	6	--	7	5	4	4	0	2	0	0	1	1
C	9	7	8	8	4	7	1	1	0	0	4	2
D	4	1	7	6	7	6	1	--	0	0	2	3
Mittelwert	5	2,7	7,5	6,8	4,8	5,3	0,8	1,7	0	0	1,8	1,8
SD	3,81	3,09	0,5	1,3	1,3	1,3	0,17	0,47	0	0	1,48	0,83

Tabelle 10: Übersicht über die Anzahl der Übergangszyklen von Hüpf- (H) und Freßaktivität (F) in Versuch 1.

3.1.1. Hüpfaktivität

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 7 bis 10** zusammengefaßt.

Versuchsabschnitt 1: T=24, LD 12:12

Alle vier Spatzen zeigten eine circadiane Rhythmik (τ_h) der Hüpfaktivität mit 24 Stunden auf. Dabei begannen Spatz A und D zusammen mit dem Lichtbeginn um 6 Uhr zu hüpfen, während Spatz B und C den Lichtbeginn um ca. 30 Minuten antizipierten. Die Hauptaktivität fand in der ersten Tageshälfte statt und endete bei allen vier Spatzen spätestens mit Beginn der Dunkelheit um 18 Uhr.

Eine stabile Phasenlage war nach 1-9 Tagen erreicht (im Mittel 5 Tage).

Versuchsabschnitt 2: T=25, LD 12,5:12,5

Nach Umstellung der Tageslänge des Zeitgebers auf 25 Stunden ($T = 25$) mit LD 12,5:12,5 zeigte sich eine Änderung der Periodenlänge τ_h der Lokomotorik auf durchschnittlich 25,2 Stunden (SD 0,1). Dabei antizipierten die Vögel den von Tag zu Tag je eine Stunde später beginnenden Tagesbeginn um 4,2 - 4,7 Stunden, also im Durchschnitt 4,4 Stunden (SD 0,2). Bis zum Erreichen der neuen, stabilen Phasenlage vergingen im Mittel 7,5 Tage (SD 0,5)

Versuchsabschnitt 3: T=24, LD 12:12

Bei der erneuten Umstellung der Licht-Dunkel-Phase auf 12:12 ($T = 24$) nahm die Hüpfaktivität aller Tiere nach vier bis sieben Tagen (durchschnittlich 4,8 Tage, SD 1,3) wieder eine Periodenlänge τ_h von 24 Stunden ein. Spatz A beginnt genau mit „Tagesbeginn“ zu hüpfen, während die anderen drei Tiere um 0,1 - 0,2 Stunden früher begannen. Durchschnittlich antizipieren sie den Lichtbeginn um 0,13 Stunden (SD 0,09; **vgl. Abbildung 23 und Abbildung 25**).

Versuchsabschnitt 4: T=23, LD 11,5:11,5 bzw. 10,5:12,5 (Programmierfehler)

Im folgenden Versuchsabschnitt unterlief versehentlich ein Programmierfehler. Beabsichtigte Lichtverhältnisse bestanden von Versuchstag 67 bis 73 mit $T = 23$ und LD 11,5:11,5. Anschließend herrschte den gesamten Versuchstag 74 über Dunkelheit. Die restlichen Versuchstage verschob sich der LD-Rhythmus auf 10,5:12,5 Stunden ($T = 23$).

Dies hatte auf die Lokomotorik der Vögel folgende Auswirkungen:

Die Tiere nahmen zunächst nach durchschnittlich 0,8 Tagen (SD 0,17) eine Tagesrhythmik τ_h von 23 Stunden ein. Im Vorfeld des Programmierfehlers (Tag 67 - 73) war die Phasenwinkeldifferenz Ψ_h zwischen Lichtbeginn und Aktivitäts-Beginn bei allen Tieren gleich Null. Am Versuchstag 74, dem Tag der Dauerdunkelheit, verzögerte sich der zu erwartende Lokomotionsbeginn (der 1 Stunde vor dem des Vortages gelegen hätte, wenn das Licht angegangen wäre) um durchschnittlich 1,2 Stunden (1,1 / 1,4 / 1,0 / 1,1). Anschließend verschob sich zwar der LD-Rhythmus auf 10,5:12,5 h, jedoch war der Tagesbeginn des Zeitgebers weiterhin jeweils eine Stunde vor dem des Vortages. Diesem schlossen sich die Spatzen in ihrer Aktivität wieder an, so daß die Phasenwinkeldifferenz Ψ_h erneut bei allen Tieren gleich Null war. Die Periodenlänge τ_h blieb 23 Stunden.

Versuchsabschnitt 5: T=23, LD 11,5:11,5

Von Versuchstag 84 an wurde die vorherige Versuchsanordnung, unter Vermeidung einer Fehlprogrammierung, wiederholt. Dabei zeigte sich erneut bei allen Spatzen eine Periodenlänge τ_h von 23 Stunden. Die Spatzen begannen exakt mit Lichtbeginn zu hüpfen ($\Psi_h = 0$; SD 0). Die stabile Phasenlage wurde beim Übergang vom vierten in den fünften Versuchsabschnitt nicht verlassen.

Versuchsabschnitt 6: T=24, LD 12:12

Nach Umstellung des Zeitgebers auf T = 24, LD 12:12 nahmen alle vier Spatzen nach 0 - 4 Tagen (durchschnittlich 1,8 Tage; SD 1,48) wieder eine Periodenlänge τ_h von 24 Stunden ein. Die durchschnittliche Phasenwinkeldifferenz betrug +1,1 Stunden (SD 0,33; vgl. **Abbildung 27** und **Abbildung 29**).

3.1.2. Freßaktivität

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 7 bis 10** zusammengefaßt.

Versuchsabschnitt 1: T=24, LD 12:12

Unter diesen Versuchsbedingungen nahmen alle vier Spatzen eine Periodenlänge τ_f von 24 Stunden ein (SD 0). Durchschnittlich begannen sie ca. 25 Minuten ($\Psi_f = +0,41$; SD 0,27) vor Beginn der Lichtphase zu fressen. Bis zum Erreichen einer stabilen Phasenlage vergingen 0 - 7 Tage (im Mittel 2,7 Tage).

Versuchsabschnitt 2: T=25, LD 12,5:12,5

Nach Veränderung der Tageslänge des Zeitgebers (T) auf 25 Stunden, entwickelten auch die Spatzen in ihrer Freßaktivität eine Periodenlänge τ_f von 25,1 Stunden (SD 0,05). Bis zum Erreichen dieser veränderten Phaselage vergingen im Schnitt 6,8 Tage (SD 1,3). Die Freßaktivität antizipierte auch weiterhin die Lichtphase, allerdings jetzt um durchschnittlich vier Stunden ($\Psi_f = +4,04$; SD 0,84).

Versuchsabschnitt 3: T=24, LD 12:12

Mit Wiedererlangen einer circadianen Rhythmik des Zeitgebers (T) von 24 Stunden, zeigte auch die Periodenlänge τ_f bei allen vier Tieren nach durchschnittlich 5,3 Übergangszyklen (SD 1,3) eine Dauer von 24 Stunden (SD 0). Die Antizipation der Lichtphase ging erneut auf durchschnittlich 26 Minuten zurück ($\Psi_f = +0,44$; SD 0,44; vgl. **Abbildung 24** und **Abbildung 26**).

Versuchsabschnitt 4: T=23, LD 11,5:11,5 bzw. 10,5:12,5 (Programmierfehler)

Wie unter 3.1.1. „Hüpfaktivität“ bereits beschrieben, kam es durch eine Fehlprogrammierung nach Tag 74 zu einer Verschiebung von LD 11,5:11,5h (Versuchstag 67 - 73) zu LD 10,5:12,5h (Versuchstag 75 - 83). Tag 74 selbst blieb vollständig dunkel. Das Licht begann vor der Fehlprogrammierung (Tag 74) jeweils um eine Stunde vor dem Lichtbeginn des Vortages. Ab Tag 75 war dies ebenfalls der Fall, nur war nun das Schema versehentlich einmalig um eine Stunde später verschoben. Dadurch änderte sich die Licht-Dunkel-Rhythmik in der Folge zu 10,5:12,5 h (das Lichtphasenende hatte sich nicht verschoben).

Trotz Programmierungsfehler folgte die Freßaktivität dem Zeitgeber über den gesamten Versuchsabschnitt mit einer Periode τ_f von 23 Stunden (SD 0,05). Dies geschah nach 1 - 2 Übergangszyklen (im Mittel 1,7; SD 0,47). Spatz A und D antizipierten den Lichtbeginn mit sechs bzw. zwölf Minuten ($\Psi_f = +0,1$ bzw. $+0,2$). Spatz B begann genau mit Lichtbeginn und Spatz C mit einer Verzögerung von durchschnittlich 6 Minuten ($\Psi_f = -0,1$) zu fressen.

Am Tag der Dauerdunkelheit (Versuchstag 74) begannen die Vögel mit einer Verzögerung von $\Psi_f = -1,5 / -1,25 / -0,75 / -1,0$ Stunden (Mittelwert $\Psi_f = -1,13$; SD 0,28) nach dem zu *erwarten* gewesenen Lichtbeginn (eine Stunde vor dem Beginn des Vortages) zu fressen. Der versehentlichen einmaligen Verschiebung des Lichtbeginns um eine Stunde nach hinten am Folgetag (Versuchstag 75) paßten sich die Vögel ohne auffällige Abweichung von der „gewohnten“ Phasenwinkeldifferenz an. Die Periodenlänge τ_f blieb weiterhin bei 23 Stunden (SD 0,05).

Versuchsabschnitt 5: T=23, LD 11,5:11,5

In diesem Abschnitt wurde die Versuchsabfolge des vorigen Abschnitts noch einmal ohne Programmierungsfehler des Zeitgebers wiederholt. Es zeigte sich weiterhin bei allen Spatzen eine Periodenlänge τ_f von 23 Stunden (SD 0). Die Phasenwinkeldifferenzen Ψ_f verhielten sich bei allen Spatzen jeweils annähernd identisch zum vorherigen Versuchsabschnitt (Mittelwert der Phasenwinkel $\Psi_f = +0,04$, SD 0,15; keine Übergangszyklen).

Versuchsabschnitt 6: T=24, LD 12:12

In diesem Abschnitt wurde erneut eine Periodenlänge des Zeitgebers von $T = 24$ Stunden vorgegeben, mit einer LD-Verteilung von 12:12 Stunden. Unter diesen Umständen nahmen die Spatzen nach im Mittel 1,8 Übergangszyklen (SD 0,83) eine Periodenlänge τ_f der Freßaktivität von 24 Stunden ein. Allerdings war die Antizipation des Lichtbeginns deutlich größer als unter den gleichen Versuchsbedingungen in Versuchsabschnitt 1 und 3. In diesem Versuchsabschnitt betrug die durchschnittliche Antizipation bei allen vier Spatzen fast eine Stunde (Mittelwert $\Psi_f = +0,94$, SD 0,33) im Vergleich zu ca. 30-minütiger Antizipation (Mittelwert $\Psi_f = +0,41$ bzw. $+0,44$) in Versuchsabschnitt 1 und 3 (vgl. **Abbildung 28** und **Abbildung 30**).

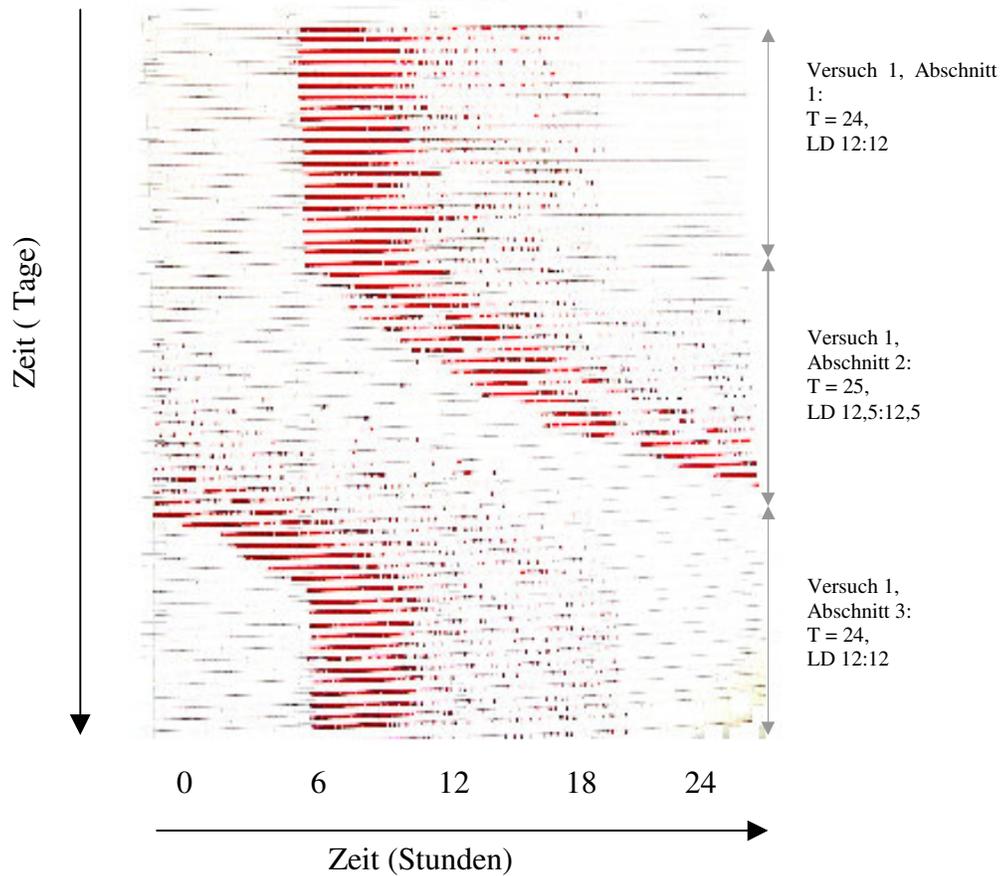


Abbildung 23: Aktogramm der Lokomotion von Sperling A im 1. Versuch, Abschnitt 1 – 3 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“).

Der Sperling war sowohl unter $T = 24$ (Versuchsabschnitt 1), als auch unter $T = 25$ (Versuchsabschnitt 2) mit dem Zeitgeber synchronisiert. Auch nach Wiedereinführung von $T = 24$ (Versuchsabschnitt 3) resynchronisierte sich der Aktivitätsrhythmus.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

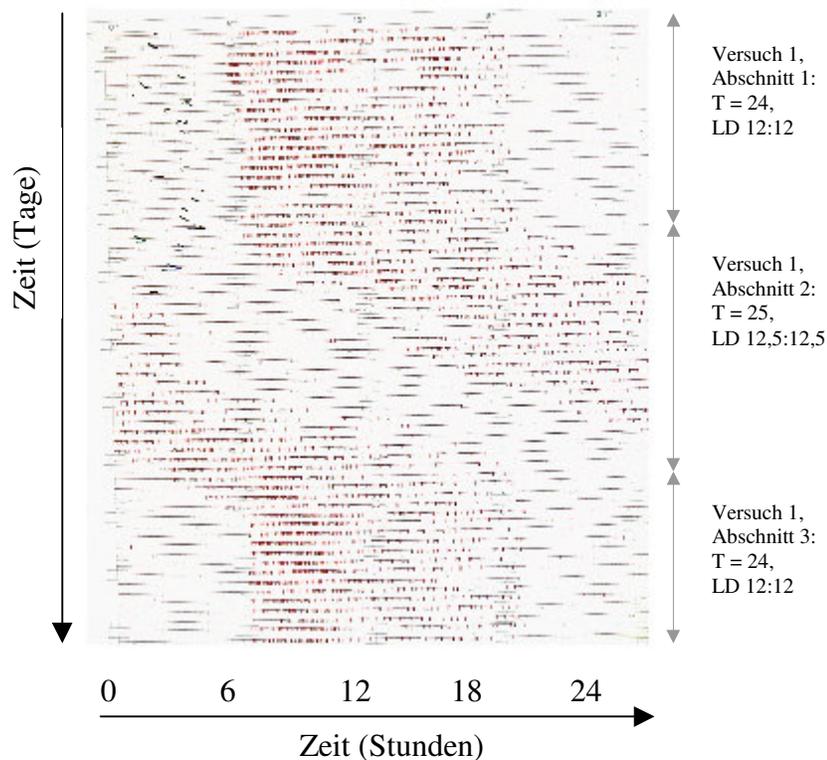


Abbildung 24: Aktogramm der Futteraktivität von Sperling A in Versuch 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 1 – 3.

Unter $T = 24$, LD 12:12 (Versuchsabschnitt 1) war die Freßaktivität mit dem Zeitgeber LD synchronisiert. Bei Verlängerung der Periodenlänge des Zeitgebers auf $T = 25$, LD 12,5:12,5 (Versuchsabschnitt 2) blieb die Synchronisation der Rhythmik erhalten und resynchronisierte sich auch nach Zurücksetzen der Periodenlänge T auf 24 Stunden.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

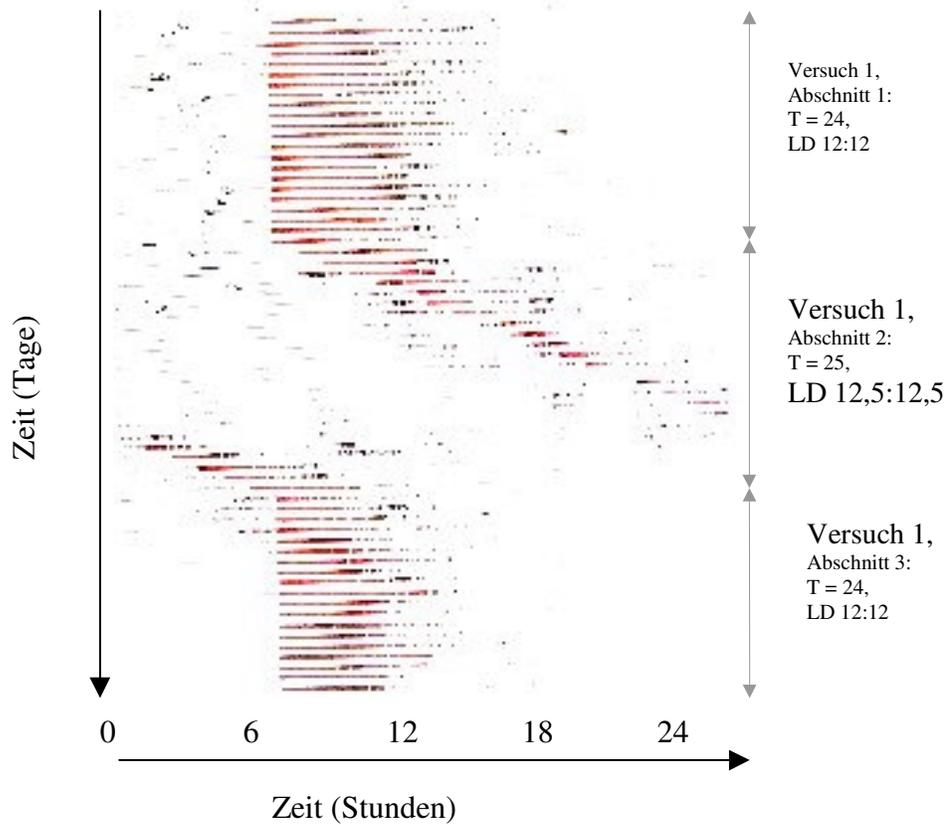


Abbildung 25: Aktogramm der Lokomotion von Sperling D in Versuch 1 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“), Abschnitt 1 – 3.

Auch Sperling D war unter beiden Periodenlängen (T = 24 und T = 25) mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

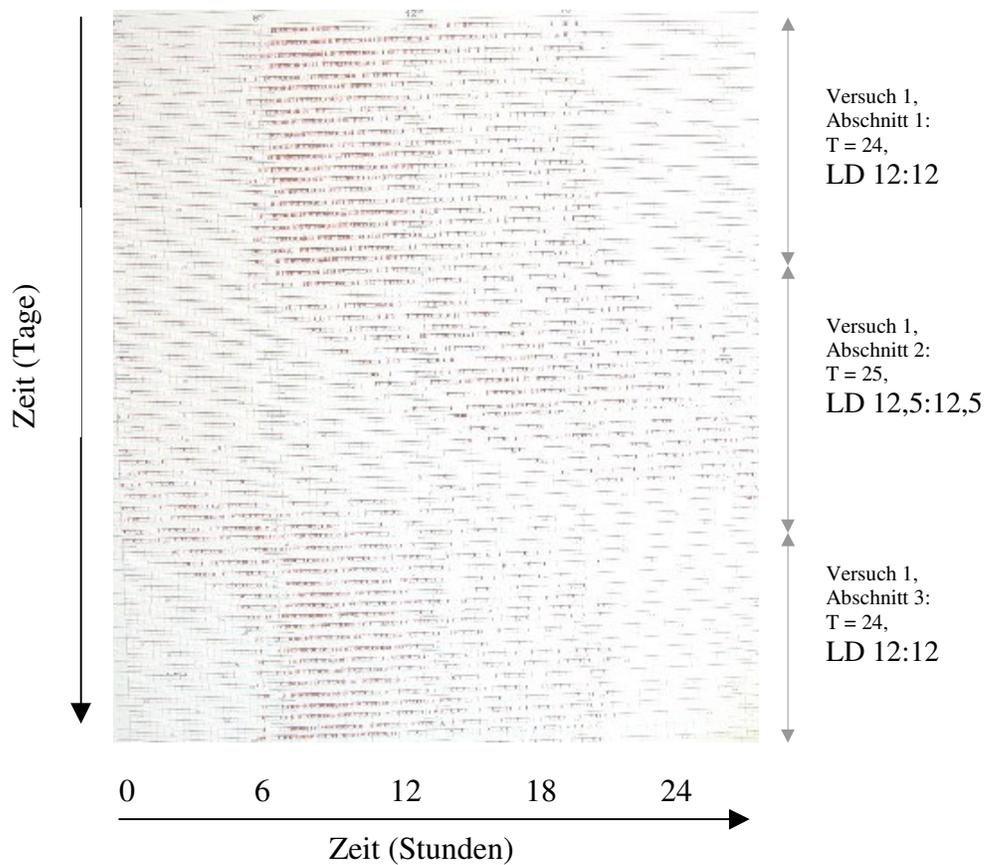


Abbildung 26: Aktogramm der Futteraktivität von Sperling D in Versuch 1 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 1 – 3.

Sowohl unter $T = 24$ (in Abschnitt 1 und 3), wie auch unter $T = 25$ (in Abschnitt 2) war die Rhythmik der Freßaktivität von Sperling D mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Versuchsbedingungen sind am rechten Bildrand angezeigt.

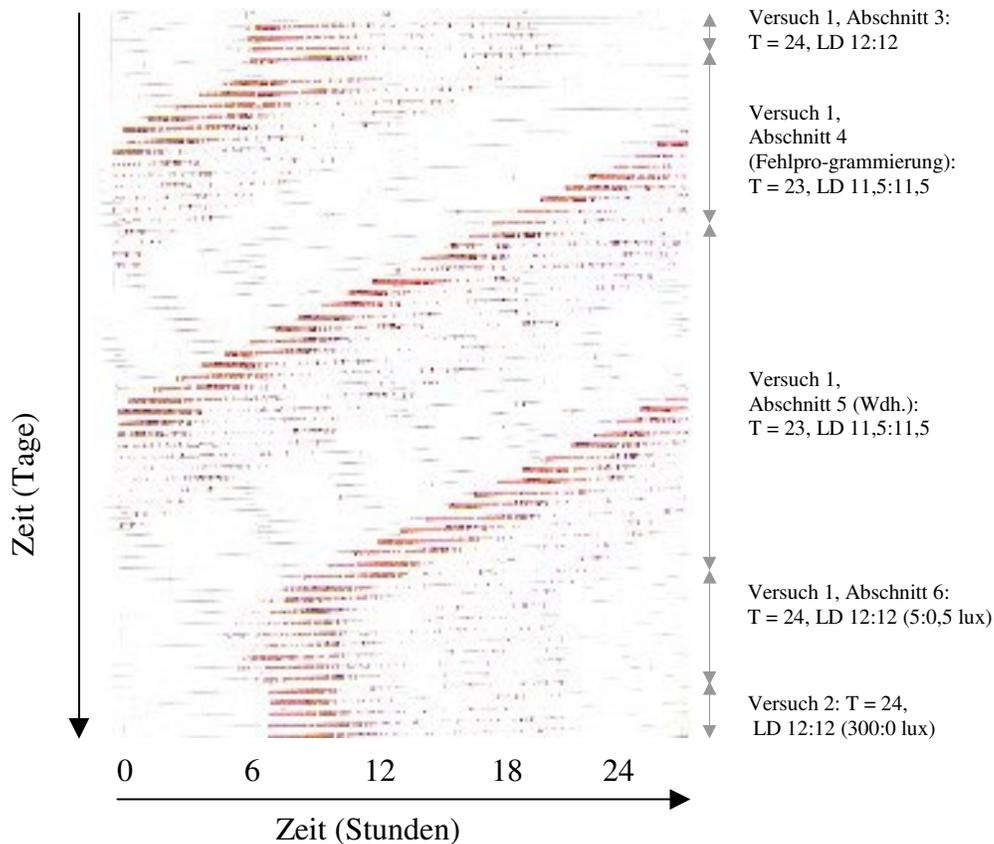


Abbildung 27: Aktogramm der Lokomotion von Sperling C im 1. Versuch, Abschnitt 3 - 6 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“) und im 2. Versuch („Helles Licht“).

Sperling C war im 1. Versuch sowohl unter T = 24 (Versuchsabschnitte 3), als auch unter T = 23 (Versuchsabschnitte 4 und 5) mit dem Zeitgeber synchronisiert (aufgrund eines Programmierungsfehlers wurde der Abschnitt 4 wiederholt). Nach Wiedereinsetzen von T = 24 resynchronisierte sich die lokomotorische Aktivität des Spatzes.

Im untersten Abschnitt ist Versuch 2 dargestellt. Hier war die stärker synchronisierende Wirkung des LD-Zeitgebers bei höherer Beleuchtungsstärke (300 Lux) gut zu erkennen.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) bzw. die Beleuchtungsstärke (in lux) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

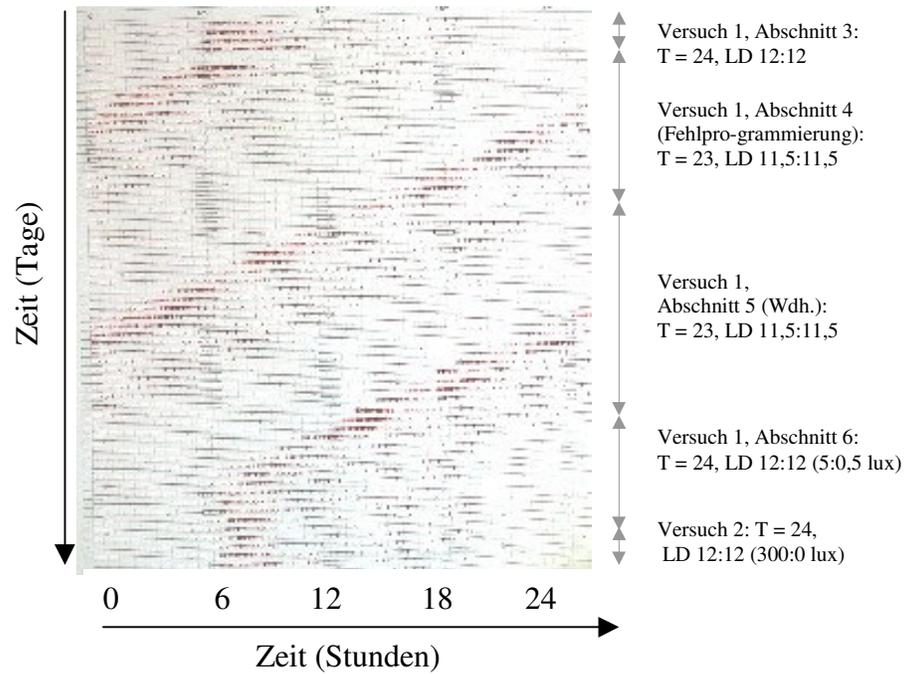


Abbildung 28: Aktogramm der Freßaktivität bei Sperling C im 1. Versuch („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“), Abschnitt 3 – 6 und im 2. Versuch.

Der Rhythmus des Sperlings war im 1. Versuch sowohl unter $T = 24$ (Abschnitte 3 und 6), als auch unter $T = 23$ (Abschnitte 4 und 5) mit dem Zeitgeber synchronisiert (aufgrund eines Programmierungsfehlers wurde der Abschnitt 4 wiederholt).

Im untersten Abschnitt ist Versuch 2 („Helles Licht“) dargestellt. Auch hier war eine stärker synchronisierende Wirkung bei gesteigerter Beleuchtungsstärke (300 Lux) zu erkennen.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) bzw. die Beleuchtungsstärke (in lux) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

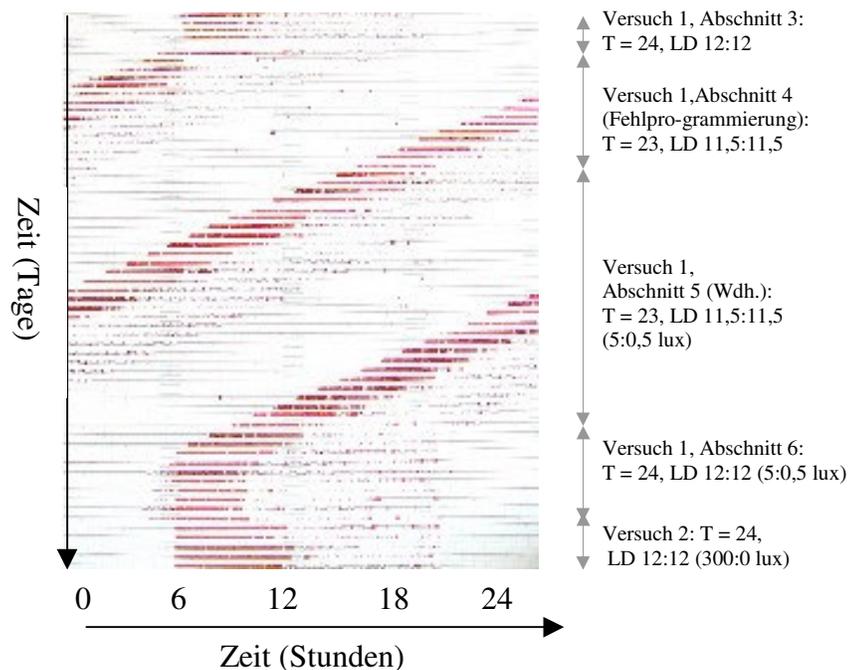


Abbildung 29: Aktogramm der Lokomotion von Sperling B im 1. Versuch, Abschnitt 3 – 6 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“) und im 2. Versuch („Helles Licht“).

Spatz B ist im 1. Versuch sowohl unter $T = 24$ (Versuchsabschnitte 3), als auch unter $T = 23$ (Versuchsabschnitte 4 und 5) mit dem Zeitgeber synchronisiert (Abschnitt 4 wurde aufgrund eines Programmierungsfehlers wiederholt = Abschnitt 5). In Abschnitt 6 resynchronisiert sich der Sperling erneut mit dem Zeitgeber ($T = 24$).

Im untersten Abschnitt ist Versuch 2 dargestellt. Die stärker synchronisierende Wirkung des LD-Zeitgebers bei höherer Beleuchtungsstärke (300 Lux) war deutlich zu erkennen.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Periodenlänge (T) bzw. die Beleuchtungsstärke (in lux) des Zeitgebers ist am rechten Bildrand angezeigt.

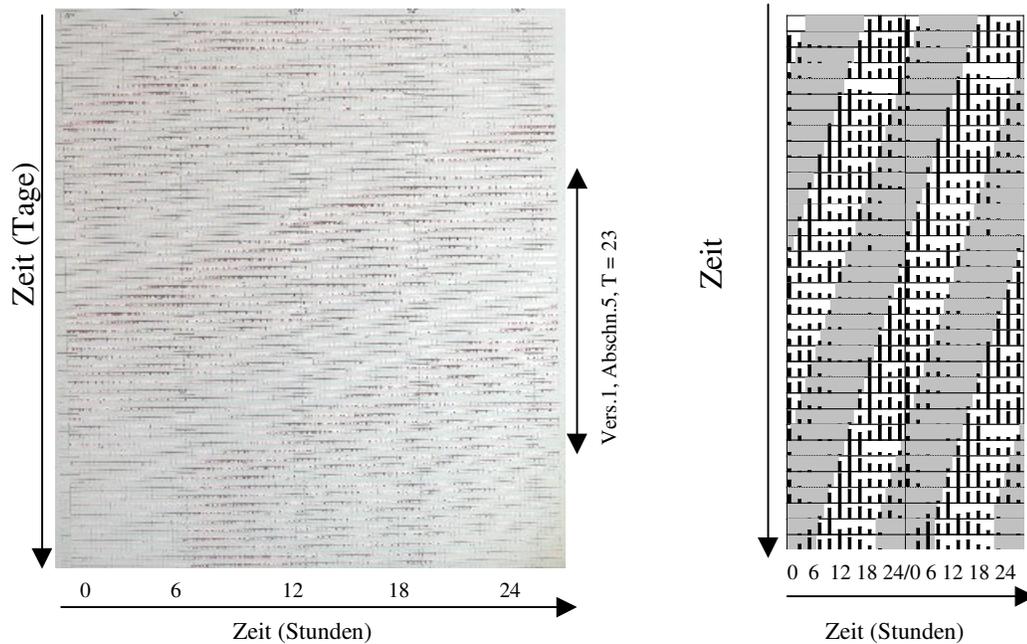


Abbildung 30: Die Freßaktivität von Sperling B in Versuch 1, Abschnitt 5 („Periodenlängenänderungen des Zeitgebers“). Aufgrund der schlechten Abbildungsqualität des Aktogramms (linke Seite), sind die Ergebnisse hier auch als Balkendiagramm-Doppelplotdarstellung (rechte Seite) dargestellt.

Unter $T = 23$ war Sperling B, wie in den vorigen Versuchsabschnitten auch, wieder mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert.

Der Pfeil am rechten Bildrand des Aktogramms bezeichnet den 5. Versuchsabschnitt. Rechte Seite: Doppelplotdarstellung. Graue Fläche: Dunkelphase, weiße Fläche: Lichtphase. Balken: Freßaktivität.

3.1.3. Oozytenausscheidung

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 7 und 11 - 13** zusammengefaßt.

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5	6
Spatz	T=24, LD 12:12	T=25, LD 12,5:12,5	T=24, LD 12:12	T=23, LD 11,5:11,5	T=23; LD 11,5:11,5 (Wdh.)	T=24, LD 12:12
	τ_c	τ_c	τ_c	τ_c	τ_c	τ_c
A	24	24,4 / 26,1	24	23,1	23	24
B	24	25,0 / 25,4	24	23,0	23	24
C	24	24,6 / 27,2	24	23,0	23	24
D	24	24,4 / 25,7	24	22,9	23	24
Mittelwert	24	24,6 / 26,1	24	23,0	23	24
SD	0	0,25 / 0,68	0	0,07	0	0

Tabelle 11: Circadiane Rhythmik (in h) der maximalen Coccidien-Ausscheidung (τ_c) der Spatzen A - D in Versuch 1 unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Versuchsabschnitt 1 - 6). In den unteren beiden Zeilen sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) angegeben. Im Versuchsabschnitt 2 ist die Änderung der Periodenlängen (τ_c) für die Versuchstage 26-37 und 38-45 angegeben (s.Text).

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5	6
Spatz	T=24, LD 12:12	T=25, LD 12,5:12,5	T=24, LD 12:12	T=23; LD 11,5:11,5	T=23; LD 11,5:11,5 (Wdh.)	T=24, LD 12:12
	Ψ_c	Ψ_c	Ψ_c	Ψ_c	Ψ_c	Ψ_c
A	-9,3	-2,9	- 9,9	-11,7	-10,4	-10,2
B	-9,0	-4,3	-10,3	-10,5	-10,6	-10,0
C	-9,8	-4,3	- 9,8	-10,4	-10,7	- 9,3
D	-9,6	-0,2	- 9,6	-10,1	-11,7	- 9,3
Mittelwert	-9,4	-2,9	- 9,9	-10,7	-10,9	- 9,7
SD	0,30	1,67	0,25	0,61	0,50	0,41

Tabelle 12: Phasenwinkeldifferenzen (in h) zwischen dem täglichen Lichtbeginn und dem täglichen Ausscheidungs-Maximum der Coccidien (Ψ_c) bei Spatz A - D in Versuch 1. Für jeden Spatz und Versuchsabschnitt wurde die durchschnittliche Phasenwinkeldifferenz berechnet (s. Methoden). In den unteren beiden Zeilen der Tabelle sind die über die vier Spatzen gemittelten Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der Mittelwerte dargestellt. Positive Werte (+) bezeichnen, daß die Hüpf- bzw. Freßaktivität den Lichtbeginn antizipierte, negative Werte (-) zeigen Aktivität nach Helligkeitsbeginn an.

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5	6
Spatz	T=24, LD 12:12	T=25,LD 12,5:12,5	T=24, LD 12:12	T=23;LD 11,5:11,5	T=23, LD 11,5:11,5 (Wdh.)	T=24, LD 12:12
	C	C	C	C	C	C
A	3	--	0	--	0	0
B	--	--	3	--	0	0
C	0	--	5	0	0	0
D	3	--	2	0	0	0
Mittelwert	2	--	2,5	--	--	0
SD	1,41		1,80			0

Tabelle 13: Anzahl der Übergangszyklen der Oozystenausscheidung in Versuch 1.

Versuchsabschnitt 1: T=24, LD 12:12

Unter Versuchsbedingungen mit $T = 24$ und LD 12:12 h, die natürlichen Lichtverhältnissen am ähnlichsten sind, betrug die Dauer der Oozystenausscheidung zwischen 8 - 12 Stunden (durchschnittlich 10,3 h). Sie begann zwischen 10 und 11 Uhr, hatte ihr Maximum durchschnittlich zwischen 14 und 16 Uhr und endete zwischen 18 und 22 Uhr. Die Periodenlänge τ_c war im Mittel 24 Stunden lang (SD 0). Das Maximum der Oozystenausscheidung war durchschnittlich etwas mehr als neun Stunden nach Lichtbeginn erreicht ($\Psi_c = -9,4$; SD 0,30; **vgl. Abbildung 31**).

Versuchsabschnitt 2: T=25, LD 12,5:12,5

Im zweiten Versuchsabschnitt folgte die Coccidien-Ausscheidung der Periodenlänge des Zeitgebers nur zögerlich. Nach 1 - 3 „Reaktionstagen“ verlängerte sich die Periodenlänge, ohne eine stabile Phasenlage einzunehmen. Durchschnittlich von Versuchstag 23 (22-24) bis Tag 31 (28-32) lag τ_c durchschnittlich bei 24,6 Stunden (SD 0,25) und nahm in diesen Tagen vorübergehend eine stabile Phasenlage ein. In den folgenden Versuchstagen verkürzte sich die Periodenlänge jedoch kurzzeitig auf Werte zwischen $\tau_c = 24,1$ bis 24,6. In den letzten 3-8 Tagen des Versuchsabschnitts entwickelte sich dann wieder eine „stabile“ Phasenlage mit $\tau_c = 26,1$ Stunden (SD 0,68). Diese Schwankungen waren bei allen Spatzen annähernd gleichzeitig zu beobachten (**vgl. Abbildung 32**).

Die Phasenwinkeldifferenz Ψ_c war in den letzten 14 Versuchstagen (Tag 32-45) durchschnittlich -2,9 (SD 1,67). Die Werte schwankten jedoch analog der Periodenlänge (wie oben beschrieben) zwischen $\Psi = +2,6$ und -11, so daß das Maximum zwischen 11 Stunden nach bis knapp 3 Stunden vor „Tagesanbruch“ zu finden war.

Versuchsabschnitt 3: T=24, LD 12:12

In diesem Abschnitt kehrte der LD-Zeitgeber zu einer Tageslänge von $T = 24$ und LD 12:12 zurück. Dabei nahm das Maximum der Oocystenausscheidung nach durchschnittlich 2,5 Übergangszyklen (SD 1,8) wieder eine Periodenlänge τ_c von 24 Stunden (SD 0) ein. Das Maximum folgte dem Lichtbeginn erneut mit einer Verzögerung von durchschnittlich 9 Stunden 54 Minuten ($\Psi_c = -9,9$; SD 0,25). Die Dauer der Ausscheidung war durchschnittlich 11,5 Stunden lang, begann zwischen 8 und 12 Uhr, gelangte in den meisten Fällen zwischen 14 und 18 Uhr zu ihrem Maximum, um zwischen 20 und 22 Uhr zu enden.

Versuchsabschnitt 4: T=23, LD 11,5:11,5 bzw. 10,5:12,5 (Programmierfehler)

Bei Spatz A und B nahm die Coccidien-Ausscheidung unter diesen Versuchsbedingungen eine Periodenlänge τ_c von ca. 23 Stunden ein, ohne wirklich eine stabile Phasenlage zu erreichen. Das Maximum der Oocystenausscheidung verlagerte sich auf durchschnittlich 11 Stunden nach Lichtbeginn ($\Psi_c = -11,1$), lag also 90 - 144 Minuten später als an einem 24-Stunden-Tag. Dabei schwankte die Phasenwinkeldifferenz Ψ_c zwischen Werten von -7 bis -13 Stunden in Bezug zum Lichtphasenbeginn.

Bei Spatz C und D hingegen nahm das Ausscheidungs-Maximum eine stabile Phasenlage zum Zeitgeber ein. Mit wenigen Ausnahmen lag der Phasenwinkel des Ausscheidungs-Maximums immer zwischen 9 und 11 Stunden nach dem Beginn der Lichtphase. Damit lagen die Maxima im Schnitt 36 Minuten später als unter T=24-Bedingungen.

Am Versuchstag 74, der aufgrund des (unter 3.1.1 und 3.1.2 bereits genauer beschriebenen) Programmierungsfehlers vollkommen dunkel blieb, konnte keine Verschiebung der Phasenwinkeldifferenz oder eine Auswirkung auf die folgenden Tage bemerkt werden (**vgl. Abbildung 33**).

Versuchsabschnitt 5: T=23, LD 11,5:11,5

In der Wiederholung des vorherigen Versuchsabschnittes schien sich die Phasenlage der Ausscheidungs-Maxima auch bei Spatz A und B zu stabilisieren. Von einzelnen Ausreißern abgesehen, stellte sich nun bei allen vier Spatzen eine Periodenlänge τ_c der Coccidien-Ausscheidung von 23 Stunden ein. Die Maxima lagen dabei oft am Beginn der Dunkelheit. Die Phasenwinkeldifferenz Ψ_c zwischen Licht-An und dem Maximum der Oocystenausscheidung lag in den letzten 14 Tagen des Abschnitts bei durchschnittlich -10,9 h (SD 0,50; **vgl. Abbildung 34**).

Versuchsabschnitt 6: T=24, LD 12:12

Nach Wiedererlangen einer Tageslänge des Zeitgebers (T) von 24 Stunden und LD 12:12, entwickelte auch die Periodenlänge der Coccidien-Ausscheidung ohne Übergangszyklen eine Rhythmik von 24 Stunden (SD 0). Die Maxima konnten, ähnlich wie unter den gleichen Versuchsbedingungen in Versuchsabschnitt 1 und 3, durchschnittlich bei neun Stunden und 42 Minuten nach Beginn der Lichtphase beobachtet werden ($\Psi_c = -9,7$; SD 0,41; **vgl. Abbildung 35**).

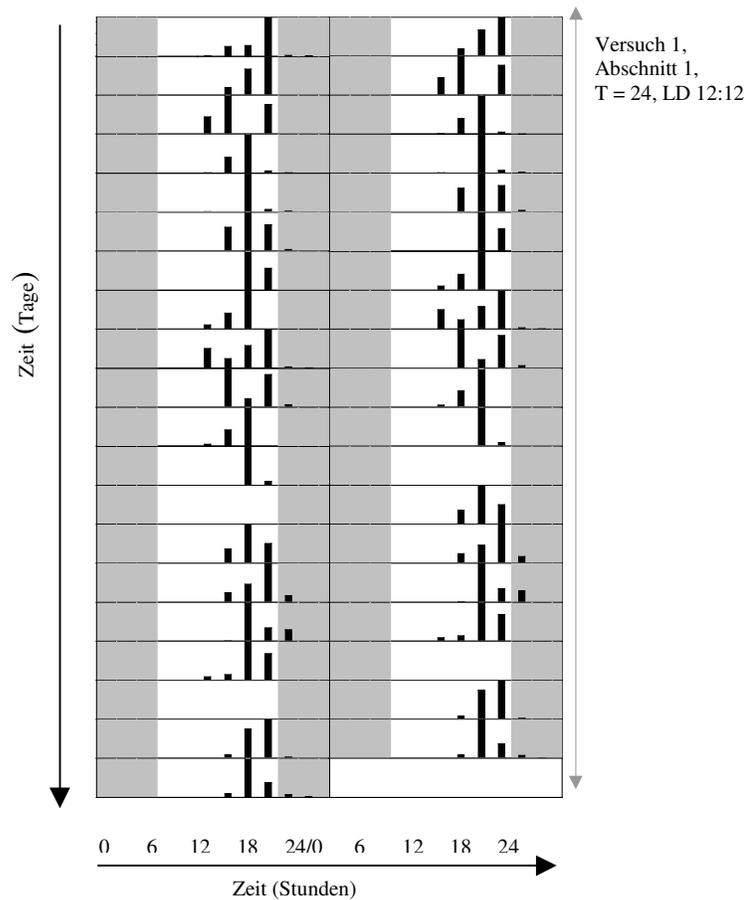


Abbildung 31: Rhythmik der Coccidienausscheidung bei Spermophilus A im Versuch 1, Abschnitt 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“). Versuchstag 1 bis 20 sind chronologisch untereinander angeordnet. Rechts neben jedem Versuchstag ist der Folgetag abgebildet (Doppelplottedarstellung).

Die Rhythmik der Coccidienausscheidung war mit der Rhythmik des Zeitgebers (T = 24, LD 12:12) synchronisiert.

Grau schattierte Fläche: Dunkelphase, weiße Fläche: Lichtphase. Balken: Coccidienausscheidung.

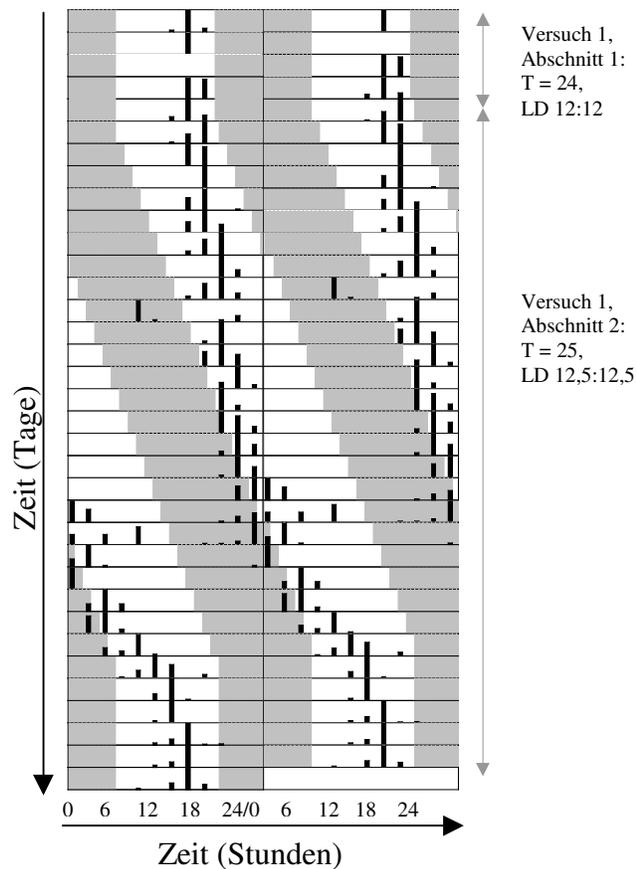


Abbildung 32: Rhythmik der Coccidienausscheidung bei Sperling D in Versuch 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 2. Chronologisch untereinander angeordnet sind die letzten 5 Tage des Versuchsabschnitts 1 ($T = 24$, LD 12:12), die 25 Versuchstage von Abschnitt 2 ($T = 25$; LD 12,5:12,5) und die ersten 5 Tage von Abschnitt 3 ($T = 24$, LD 12:12).

Während des 2. Abschnitts zeigte die Ausscheidungs-Rhythmik der Coccidien ein instabiles Verhalten. Die Periodenlänge τ war durch den Zeitgeber nicht exakt synchronisiert, wenngleich sie stark beeinflusst wurde. In Abschnitt 1 und 3 hingegen lag eine Synchronisation durch den Zeitgeber vor.

Grau schraffierte Fläche: Dunkelphase, weiße Fläche: Lichtphase. Schwarze Balken: Coccidienausscheidung.

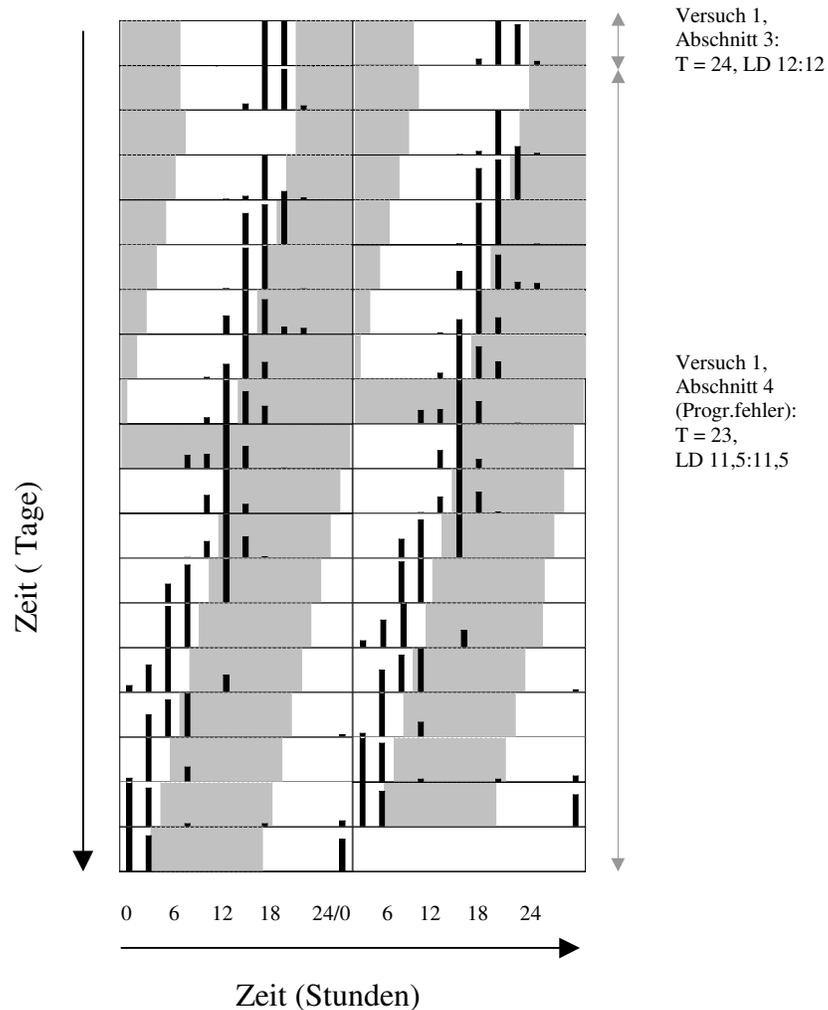


Abbildung 33: Rhythmik der Coccidienausscheidung bei Sperling C in Versuch 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 4. Der letzte Tag von Versuchsabschnitt 3 (T = 24, LD 12 : 12) und die 17 Versuchstage von Abschnitt 4 (T = 23; LD 11,5:11,5) sind chronologisch untereinander angeordnet.

Während des 4. Abschnitts war die Ausscheidungs-Rhythmik der Coccidien mit dem Zeitgeber (T = 23) synchronisiert.

Grau schraffierte Fläche: Dunkelphase, weiße Fläche: Lichtphase. Schwarze Balken: Coccidienausscheidung. Den gesamten Tag 74 über herrschte aufgrund eines Programmierungsfehlers Dunkelheit.

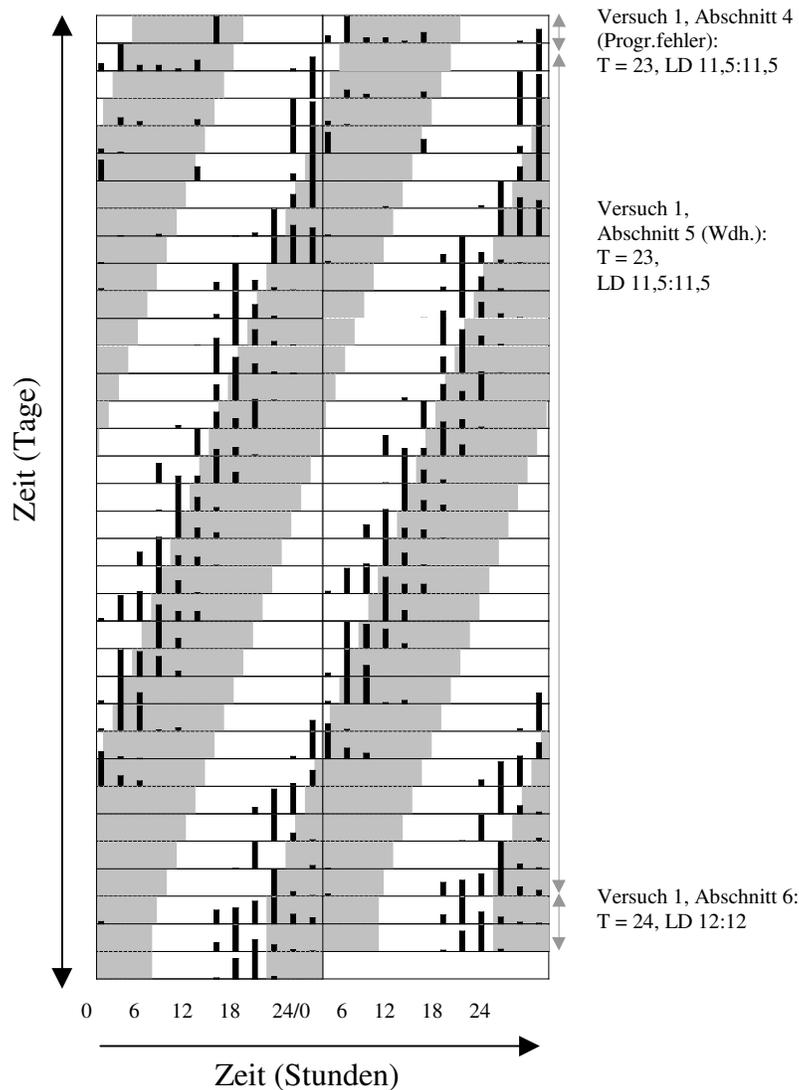


Abbildung 34: Rhythmik der Coccidienausscheidung bei Sperling B in Versuch 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 5. Chronologisch untereinander angeordnet sind die letzten 2 Tage von Versuchsabschnitt 4 (T = 23, LD 11,5:11,5), die 31 Versuchstage von Abschnitt 5 (T = 23; LD 11,5:11,5) und die ersten beiden Tage von Abschnitt 6.

Während des 5. Abschnitts (T = 23) war die Ausscheidungs-Rhythmik der Coccidien bei Sperling B zunächst instabil, synchronisierte sich jedoch im Verlauf mit dem Zeitgeber.

Grau schraffierte Fläche: Dunkelphase, weiße Fläche: Lichtphase. Balken: Coccidienausscheidung.

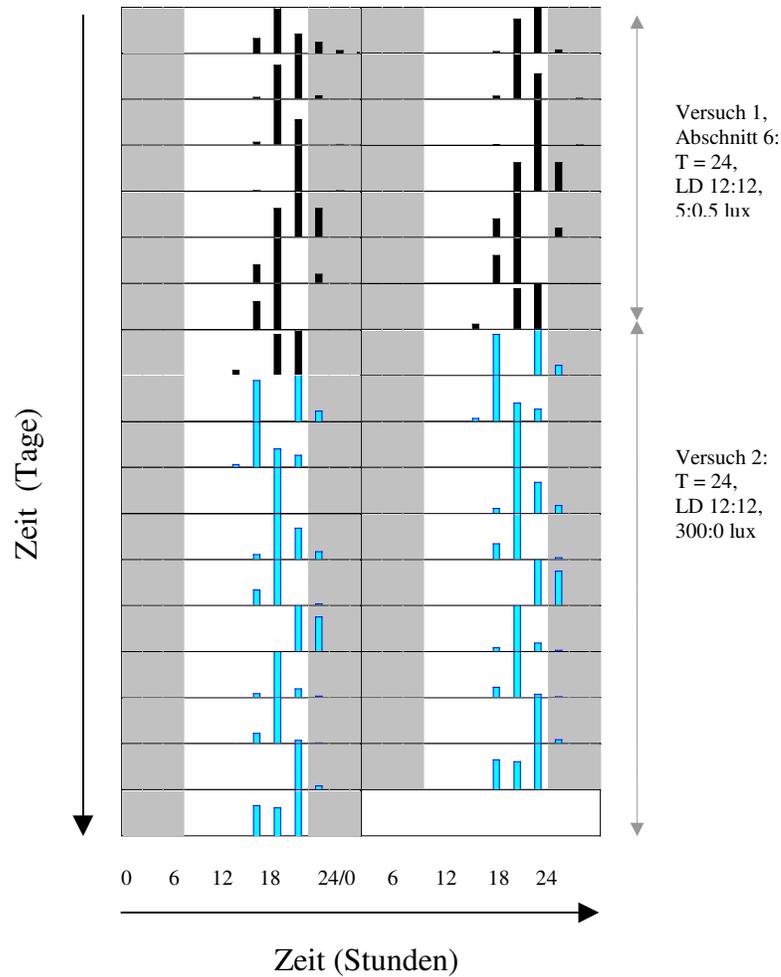


Abbildung 35: Rhythmik der Coccidienausscheidung bei Sperling B in Versuch 1 („Periodenlängenänderung des Zeitgebers“), Versuchsabschnitt 6, und in Versuch 2. Untereinander angeordnet sind die 8 Versuchstage von Versuchsabschnitt 6 (T = 24, LD 12:12, 5:0,5 lux) und die 10 Versuchstage von Versuch 2 (T = 24; LD 12:12, 300:0 lux).

Im 6. Abschnitt des 1. Versuchs (T = 24, LD 12:12) war die Ausscheidungs-Rhythmik der Coccidien mit dem Zeitgeber synchronisiert. Auch in Versuch 2 blieben die Coccidien trotz veränderter Beleuchtungsstärke (300 lux statt 5 lux in der Lichtphase, 0 lux statt 0,5 lux in der Dunkelphase) in gleicher Weise mit dem Zeitgeber synchronisiert.

Grau schraffierte Fläche: Dunkelphase bei 0,5 lux bzw. 0 lux, weiße Fläche: Lichtphase bei 5 lux bzw. 300 lux. Schwarze Balken: Coccidienausscheidung.

3.2. Versuch 2: Helles Licht

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 14 und 15** zusammengefaßt.

Versuch	Versuchstag	Lichtbedingungen
Nr.2	123- 132	Zeitgeber-Periode T=24 h, LD 12:12, Lichtstärke 300:0,5 Lux, Lichtphase 6- 18 Uhr

Tabelle 14: Übersicht über die Versuchsbedingungen in Versuch 2.

Spatz	H		F		C	
	τ_h	Ψ_h	τ_f	Ψ_f	τ_c	Ψ_c
A	24	0	24	+0,60	24	-10,2
B	24	0	24	+0,50	24	-9,40
C	24	0	24	+0,18	24	-9,20
D	24	0	24	+0,90	24	-9,80
Mittelwert	24	0	24	+0,60	24	-9,70
SD	0	0	0	0,26	0	0,39

Tabelle 15: Übersicht über die Periodenlängen τ_h , τ_f und τ_c der Freßaktivität, der Hüpfaktivität und der Maxima der Coccidien-Ausscheidung sowie die zugehörigen Phasenwinkeldifferenzen Ψ_h , Ψ_f und Ψ_c im 2. Versuch. In den unteren beiden Zeilen der Tabelle sind die über die vier Spatzen gemittelten Mittelwerte und deren Standardabweichung (SD) dargestellt.

3.2.1. Hüpfaktivität

Nach Umstellung auf helleres Tageslicht, welches statt mit 5:0,5 Lux nun mit 300:0 Lux einsetzte, blieb die Periodenlänge der Hüpfaktivität (τ_h) bei allen Tieren weiterhin 24 Stunden (SD 0).

Deutlich wirkte sich die Lichtstärke ohne Übergangszyklen auf die Phasenwinkeldifferenzen aus. Während unter Lichtphasen mit 5 Lx durchschnittlich eine deutlich stärkere Antizipation des Lichtbeginns stattfand (im Versuchsabschnitt 1 und 3 des ersten Versuchs waren es unter $T = 24$, LD 12:12 durchschnittlich 8 - 15 Minuten), konnte bei allen vier Spatzen unter 300 Lux keine Phasenwinkeldifferenz ($\Psi_h = 0$) beobachtet werden (Vgl. **Abbildung 27**, **Abbildung 29** und **Abbildung 36**).

3.2.1. Freßaktivität

Im Bereich der Freßaktivität waren die Ergebnisse nicht oder nur zeitweilig so deutlich wie bei der Hüpfaktivität. Bei Spatz A und C konnte umgehend, jedoch nur für einige Tage (3 bzw. 6 Tage) eine Reduktion der Phasenwinkeldifferenz von +1,53 h bzw. +0,97 h unter 5-Lux-Tageslicht auf Null unter 300 Lux beobachtet werden. Ab dem 4. Tag unter der neuen Lichtstärke antizipierte die Freßaktivität jedoch erneut, um sich durchschnittlich bei 36 Minuten ($\Psi_f = +0,6$; Spatz A) bzw. 11 Minuten ($\Psi_f = +0,2$; Spatz C) vor Beginn der Lichtphase einzuspielen. Damit waren die Phasenwinkeldifferenzen ähnlich wie unter einer ähnlichen Versuchsanordnung mit schwächerem Tageslicht (s. Versuch 1, Abschnitt 1 und 3).

Bei Spatz B und D zeigte sich auch zu Beginn des 2. Versuchs eine annähernd gleichmäßig verteilte Antizipation ($\Psi_f = +0,5$ bzw. +0,9). Die Phasenwinkeldifferenz ging also nicht erst auf Null zurück, war jedoch deutlich kleiner als die unter schwächerem Tageslicht ($\Psi_f = +1,03$ bzw. +1,23).

Die Periodenlänge τ_f blieb bei allen vier Tieren bei 24 Stunden (vgl. **Abbildung 28** und **Abbildung 36**).

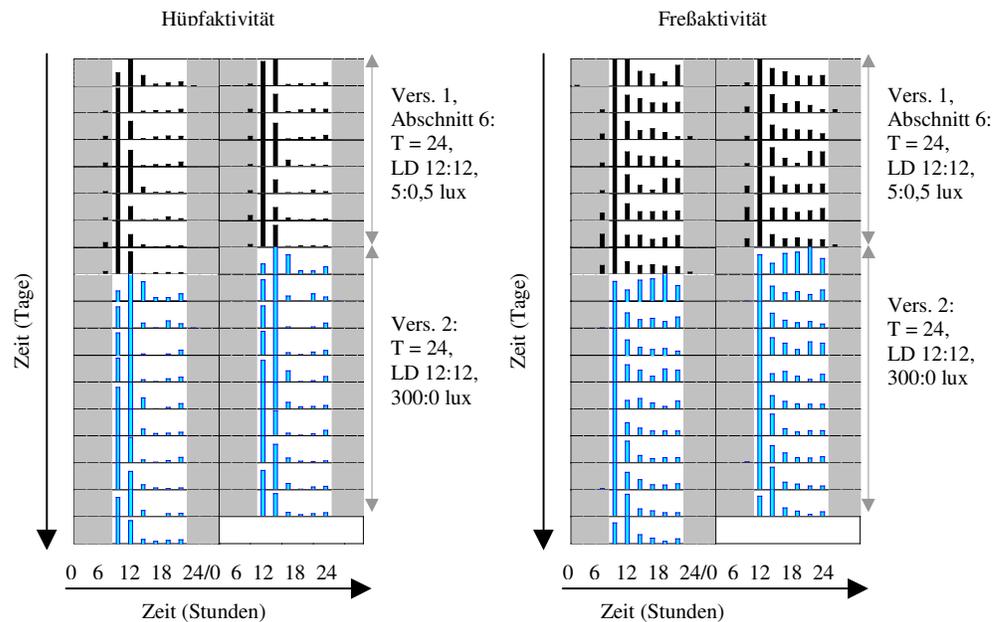


Abbildung 36: Balkendiagramme im DoppelploTTverfahren zur Darstellung der Hüpfaktivität (links) und Freßaktivität (rechts) von Sperling A in Versuch 1, Abschnitt 6 und in Versuch 2.

Die Hüpf- und Freßaktivität von Sperling A war sowohl bei einer Beleuchtungsstärke der Licht-Dunkel-Zyklen von 5:0,5 lux (Versuch 1, Abschnitt 6), als auch von 300:0 lux (Versuch 2) mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert. Nach Einsetzen des intensiveren Lichts verschwand jedoch jeweils die Antizipation des Lichtphasenbeginns.

Grauer Hintergrund: Dunkelphase; weißer Hintergrund: Lichtphase. Ordinate: chronologisch untereinander angeordnete Versuchstage; Abszisse: Tageszeit.

3.2.3. Oozystenausscheidung

Die Veränderung der Beleuchtungsstärke wirkte sich nicht oder nicht in so kurzer Zeit auf die Oozystenausscheidung aus. Die Phasenwinkeldifferenzen lagen in den Versuchsabschnitten 1, 3 und 6 des ersten Versuchs und im zweiten Versuch (jeweils $T = 24$, LD12:12) sehr nah beieinander (-9,4/ -9,9/ -9,7 und -9,7). Im Mittel lagen die Ausscheidungs-Maxima also 9,7 Stunden nach Lichtbeginn, unabhängig davon, ob die Lichtstärke unter Tag 5 Lux oder 300 Lux betrug.

Die Periodenlänge τ_c der Oozystenausscheidung lag bei allen vier Spatzen bei 24 Stunden (vgl. Abbildung 32, **Abbildung 35** und **Abbildung 37**).

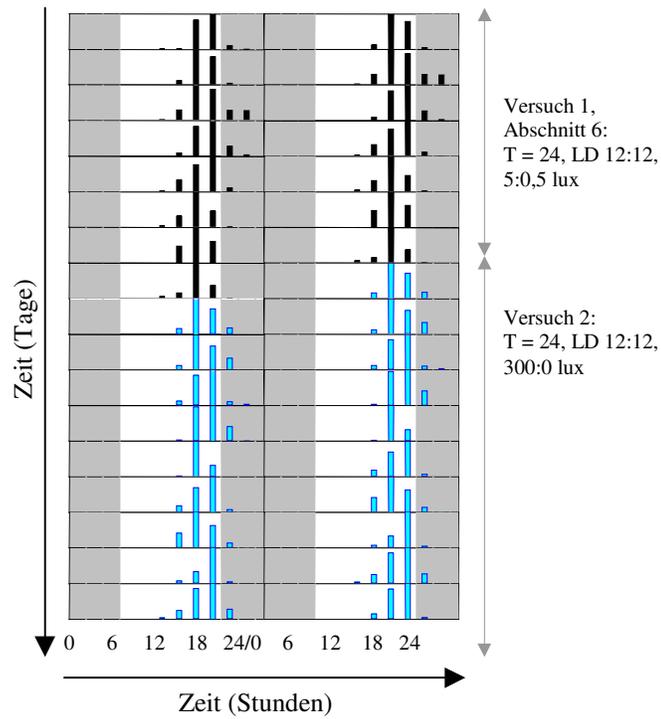


Abbildung 37: Doppelplottdarstellung der Coccidien-Ausscheidung von Sperling A im 1. Versuch (Abschnitt 6) und im 2. Versuch.

Die Coccidien-Ausscheidung blieb unter einer Beleuchtungsstärke von 300 lux unverändert mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert.

Grauer Hintergrund: Dunkelphase; weißer Hintergrund: Lichtphase. Ordinate: chronologisch untereinander angeordnete Versuchstage; Abszisse: Tageszeit.

3.2.4. Quantitativer Vergleich

Die quantitative Auswertung des Versuchs 2 untersuchte die Wirkung der Beleuchtungsstärke auf die Anzahl der ausgeschiedenen Oozysten. Die Analyse erbrachte folgende Ergebnisse:

3.2.4.1. Oozystenausscheidung

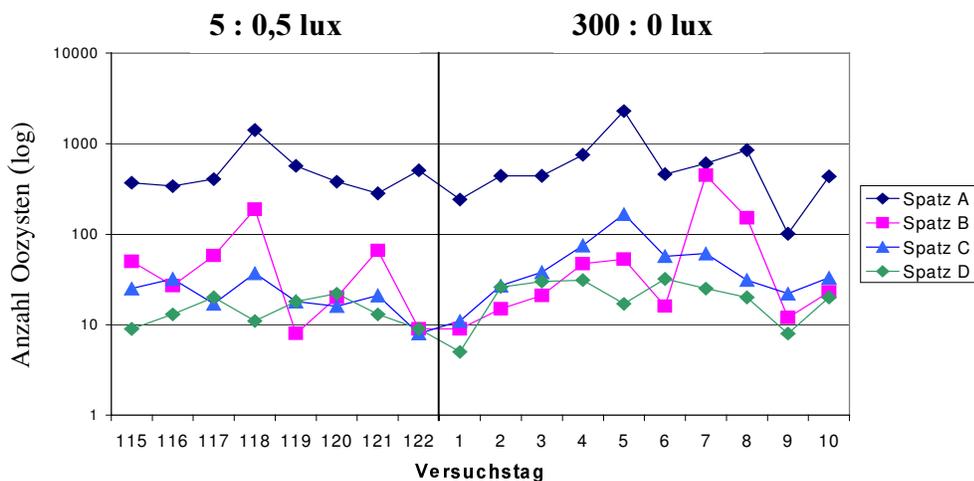


Abbildung 38: Quantitativer Vergleich der Coccidienausscheidung in Versuch 1 (Abschnitt 5, Versuchstag 115 - 122; linke Seite) versus Versuch 2 (Versuchstag 1 - 10; rechte Seite) bei Spatz A - D.

Bei allen vier Spatzen zeigte sich einige Tage nach Einsetzen der Beleuchtungsstärke von 300 Lux (rechte Bildhälfte) eine vorübergehende Steigerung der Anzahl ausgeschiedener Oozysten. Am Tag 117 des ersten Versuchs (linke Bildhälfte) hatte eine Reinfektion von Spatz A - C stattgefunden. Die Steigerung der Ausscheidungszahlen durch die Reinfektion fiel etwas geringer aus als durch die Steigerung der Beleuchtungsstärke.

Spatz A: Kreise; Spatz B: Quadrate; Spatz C: Dreiecke; Spatz D: Rauten. Abszisse: Versuchstage; Ordinate: Anzahl der Oozysten.

Das Einsetzen einer Beleuchtungsstärke von 300 Lux bewirkte eine vorübergehende Steigerung der Oozystenzahlen im Vogelkot.

Wie in der rechten Hälfte der **Abbildung 38** zu erkennen ist, zeigte Spatz A von Versuchstag 4 bis Tag 8 eine gesteigerte Ausscheidung von Oozysten, mit dem Maximum am Versuchstag 5.

Bei Spatz B war eine gesteigerte Oozystenausscheidung an Tag 7 und 8 des 2. Versuchs zu erkennen. Das Maximum befand sich am 7. Tag nach Einsetzen des helleren Lichts.

Spatz C zeige eine gesteigerte Ausscheidung von Tag 4 bis Tag 7. Der Höhepunkt der Oozystenzahlen im Kot war am Tag 5 erreicht.

Bei Spatz D waren die Veränderungen nicht ganz so deutlich zu sehen. Allerdings war das Ausscheidungs-Niveau auch hier zwischen Tag 3 und Tag 7 angehoben. Der Maximalwert war am 6. Versuchstag erreicht.

Bei allen Tieren fielen die Coccidien-Zahlen im Anschluß wieder auf das Niveau vor dem Anstieg ab. Allerdings hätte eine längere Versuchsdauer diesen Verlauf noch deutlicher zeigen können.

In der linken Abbildungshälfte sind die letzten Tage des ersten Versuchs (Abschnitt 5, Versuchstag 115 - 122) dargestellt, welcher unmittelbar in den zweiten Versuch überging. Auch hier ist am Versuchstag 118 bei Spatz A bis C eine Steigerung der Ausscheidungs-Zahlen zu sehen. Diese ist auf eine Reinfektion der drei Spatzen mit sporulierten Oozysten am Versuchstag 117 zurückzuführen und zeigt bei allen Spatzen eine etwas geringere Ausscheidungs-Steigerung als im zweiten Versuch.

3.2.4.2. Freßaktivität

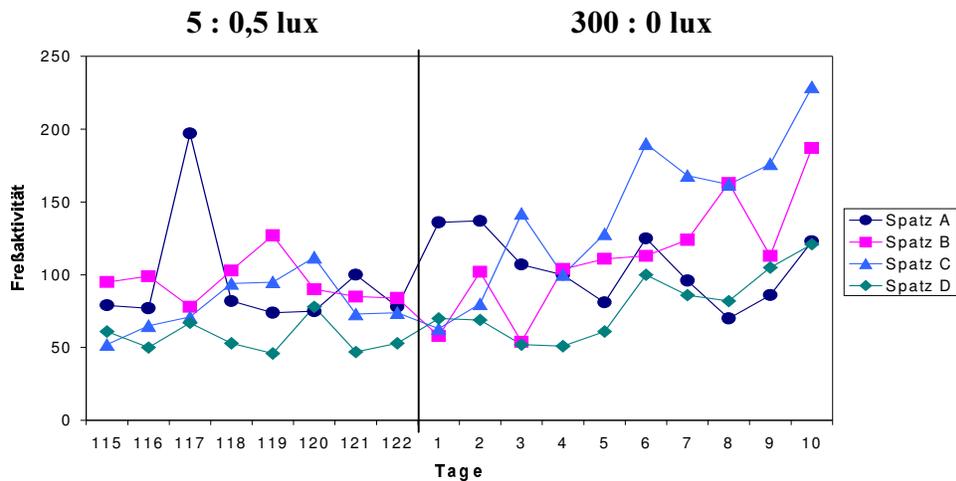


Abbildung 39: Quantitative Analyse der Freßaktivitäts-Impulse in Versuchsabschnitt 5 des ersten Versuchs (linke Seite, Versuchstag 115 bis 122) und im zweiten Versuch (rechte Seite, Versuchstag 1 bis 10).

Bei allen vier Spatzen war gegen Ende des 2. Versuchs eine Steigerung der Freßaktivität zu verzeichnen.

Abszisse: Versuchstage; Ordinate: Impulse der Freßaktivität. Spatz A: Kreise; Spatz B: Quadrate; Spatz C: Dreiecke; Spatz D: Rauten.

Während die Freßaktivität im Versuchsabschnitt fünf des ersten Versuchs noch ein niedrigeres Niveau hatte (bis auf am Tag 117 bei Spatz A, s. **Abbildung 39**, linke Seite), steigerte sie sich im Verlauf des zweiten Versuchs (s. rechte Seite). Über alle vier Spatzen gemittelt, betrug die durchschnittliche Anzahl der Freßimpulse vor einsetzen des grellen Lichtes 81,7 Impulse, danach 110,7. Jedoch war die Verteilung der Aktivitäts-Steigerungen unterschiedlich: Spatz A reagierte unmittelbar auf die hellere Lichtstärke mit einer gesteigerten Freßaktivität, während Spatz B, C und D erst nach sieben, zwei und fünf Tagen (im Mittel fünf Tage) reagierten.

Bei allen vier Spatzen war also zunehmend eine Steigerung der Freßaktivität zu verzeichnen. Daß dies nicht nur durch einen gesteigerten Kalorienverbrauch bei gesteigerter Lokomotion im helleren Licht zu erklären ist, sei im nächsten Abschnitt gezeigt.

3.2.4.3. Hüpfaktivität

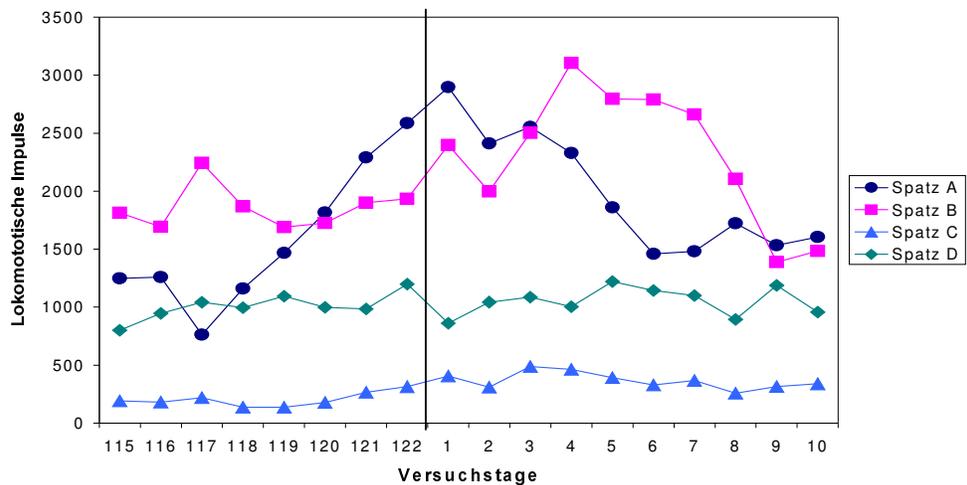


Abbildung 40: Quantitativer Vergleich der lokomotorischen Aktivitätsimpulse in Versuch 1, Abschnitt 5 (linke Seite; Versuchstag 115 - 122) versus Versuch 2 (rechte Seite; Versuchstag 1 - 10).

Die Hüpfaktivität von Spatz B nahm im 2. Versuch vorübergehend deutlich zu. Auch Spatz C und D zeigten arithmetisch eine gesteigerte Lokomotion. Die lokomotorische Aktivität von Spatz A nahm schon vor Beginn der gesteigerten Beleuchtungsstärke zu.

Abszisse: Versuchstage; Ordinate: Lokomotorische Impulse. Spatz A: Kreise; Spatz B: Quadrate; Spatz C: Dreiecke; Spatz D: Rauten.

Die Anzahl der Hüpfimpulse bei Spatz A stieg schon zum Ende des ersten Versuchs und erreichte das Maximum am ersten Tag des zweiten Versuchs (s. **Abbildung 40**, Kreise). Im Anschluß daran fiel die Aktivität wieder auf das Niveau von Tag 115 bis 119 des 1. Versuchs ab.

Bei Spatz B stieg die Zahl der Hüpfimpulse nach Einsetzen der 300-Lux-Lichtstärke von durchschnittlich 1858 Impulsen auf ein Niveau von im Mittel 2323 Impulsen pro Tag. Dabei zeigte sich besonders zwischen Versuchstag 3 und 7 eine vermehrte Hüpfaktivität (s. **Abbildung 40**, rechte Seite, Quadrate).

Spatz C zeigte lediglich eine geringfügige Beeinflussung der Hüpfaktivität durch die veränderte Lichtstärke. Das Impulsniveau steigerte sich im arithmetischen Vergleich von durchschnittlich 203 am Ende des 1. Versuchs (Tag 115 - 122) auf 366 Impulse pro Tag im 2. Versuch. In **Abbildung 40** (Dreiecke) ist auch optisch eine dezente Steigerung der Hüpfaktivität zwischen dem ersten und siebten Versuchstag des 2. Versuchs zu erkennen.

Spatz D (**Abbildung 40**, Kreuze) zeigte ein sehr ähnliches Verhalten wie Spatz C. Arithmetisch war durch die Veränderung der Lichtstärke eine Steigerung der Impulsraten von durchschnittlich 1008 auf 1350 Impulse pro Tag zu verzeichnen.

Bei allen vier Spatzen war zum Ende des 2. Versuchs hin ein Abfall der Hüpfaktivität zu sehen. Dies steht im Gegensatz zu der gesteigerten Freßaktivität von Spatz A - D zu diesem Zeitpunkt, so daß sie nicht allein durch eine gesteigerte Lokomotion erklärt werden kann.

3.3. Versuch 3: Futterrestriktion

Versuchsübersicht:

Versuchs- abschnitt	Versuchs- tag	Lichtbedingungen
1	01 – 03	Eingewöhnungszeit, LD 12 :12 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Zeitgeber-Periode $T_L = 24h$, Lichtphase 6 - 18 Uhr, Futter ad libidum
2	04 – 13	LD 12 :12 Stunden (5 lux : 0,5 lux), Licht-Zeitgeber-Periode $T_L = 24 h$, Futterrestriktion 10 : 14 h (Futterzugang 8 - 18 Uhr), Futter-Zeitgeber-Periode $T_F = 24h$
3	14 – 37	LLdim (0,5 lux = Dauerdämmerlicht), Futterrestriktion 10 : 14 h (Futterzugang 8 - 18 Uhr), Futter-Zeitgeber-Periode $T_F=24h$
4	38 – 56	LLdim (0,5 lux = Dauerdämmerlicht), Futter ad libidum
5	57 - 72	LLdim (0,5 lux = Dauerdämmerlicht), Futterrestriktion 10 : 14 h (Futterzugang 8 - 18 Uhr), Futter-Zeitgeber-Periode $T_F = 24h$

Tabelle 16: Übersicht über die Versuchsabschnitte 1 - 5 des 3. Versuchs.

Versuchs- abschnitt	1		2		3		4		5	
Spatz	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib		T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24		LLdim, FR 10:14, T _F =24		LLdim, Futter ad lib		LLdim, FR 10:14, T _F =24	
	τ_h	τ_f	τ_h	τ_f	τ_h	τ_f	τ_h	τ_f	τ_h	τ_f
A	24	24	---	24	22,8	24	22,7	23,3	23,8	24
B	24	24	24	24	--/ 24	24	23,1	arrh.	23,9	24
C	24	24	24	24	23,6/ 24	24	23,2	arrh.	---	24
D	24	24	24	24	23,6/ 24	24	23,3	23,4	23,9	24
Mittel- wert	24	24	24	24	---	24	23,1	---	23,9	24
SD	0	0	0	0		0	0,23		0,06	0

Tabelle 17: Circadiane Periodenlängen (in h) der Hüpfaktivität (τ_h) und Freßaktivität (τ_f) von Spatz A - D in Versuch 3 unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Versuchsabschnitt 1 - 5). In den unteren Zeilen sind Mittelwerte und deren Standardabweichung (SD) angegeben.

Arhyth.= Arhythmie, FR= Futterrestriktion, LLdim= Dauerdämmerlicht (0,5 Lux), ---: es liegen keine Daten vor.

In Abschnitt 2 bei Spatz A waren die Ergebnisse sehr divergent. In Versuchsabschnitt 3 bezeichnen die Zahlen vor dem Querstrich Versuchstag 23 - 32, die Zahlen nach dem Querstrich Versuchstag 33 - 37. Bei Spatz C/ Abschnitt 5 konnte τ_h nicht klar abgelesen werden (s.Text).

Versuchsabschnitt	1		2		3		4		5	
Spatz	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib		T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24		LLdim, FR 10:14, T _F =24		LLdim, Futter ad lib		LLdim, FR 10:14, T _F =24	
	Ψ _h	Ψ _f	Ψ _h	Ψ _f	Ψ _h	Ψ _f			Ψ _h	Ψ _f
A	---	0	+2,3	0	---	0			+2,0/ +4,2	0
B	---	0	+1,8	0	---	0			+1,1/ +2,5	0
C	---	0	+1,9	0	---	0			---	0
D	---	0	+2,6	0	---	0			+2,8/ +2,9	0
Mittelwert	---	0	+2,2	0	---	0			+2,0/ +3,2	0
SD		0	0,32	0		0			0,7/ 0,73	0

Tabelle 18: Phasenwinkeldifferenzen (in h) zwischen dem Beginn des jeweiligen Zeitgebers und dem täglichen Aktivitäts-Maximum (Hüpfaktivität: Ψ_h/ Freßaktivität: Ψ_f) bei Spatz A - D in Versuch 3. In den unteren beiden Zeilen der Tabelle sind die über die vier Spatzen gemittelten Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der Mittelwerte dargestellt.

Positive Werte (+) bezeichnen, daß die Hüpf- bzw. Freßaktivität den Lichtbeginn antizipierte, negative Werte (-) zeigen Aktivität nach Helligkeitsbeginn an. FR= Futterrestriktion, LLdim= Dauerdämmerlicht (0,5 Lux), ---: es liegen keine Daten vor.

Für Versuchsabschnitt 1 liegen keine Daten vor, in Versuchsabschnitt 3 waren die Phasenwinkel Ψ_h sehr wechselhaft.

Versuchsabschnitt	1		2		3		4		5	
Spatz	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib		T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24		LLdim, FR 10:14, T _F =24		LLdim, Futter ad lib		LLdim, FR 10:14, T _F =24	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
A	---	---	--	3	5	0	(4)	1	--(8)	0
B	---	---	3	3	---	0	(8)	1	--(4)	0
C	---	---	6	3	---	0	(6)	1	--(8)	0
D	---	---	6	4	---	0	(5)	0	--(5)	0
Mittelwert	---	---	5,0	3,3	---	0	(5,8)	0,8	(6,3)	0
SD	---	---	1,73	0,44	---	0	1,71	0,44	2,06	0

Tabelle 19: Anzahl der Übergangszyklen in Versuch 3 der Hüpf- (H) und Freßaktivität (F) unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Versuchsabschnitt 1 - 5). In den unteren beiden Zeilen sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) angegeben.

H= Hüpfaktivität, F= Freßaktivität, FR= Futterrestriktion, LLdim= Dauerdämmerlicht (0,5 Lux), ---: es liegen keine Daten vor. Werte in Klammern: Werte sind nur bedingt zutreffend (s. Text).

3.3.1. Hüpfaktivität

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 16 bis 19** zusammengefaßt. Die Aktogramme zur Hüpfaktivität von Sperling A und C sind in **Abbildung 41** und **Abbildung 42** dargestellt.

Versuchsabschnitt 1:

In den ersten drei Tagen des 3. Versuchs (**T_L=24, LD 12:12, Futter ad lib.**), die der Eingewöhnung dienten, waren die Phasenwinkeldifferenzen Ψ_h zwischen Beginn der Lichtphase und Beginn der Lokomotion bei allen Tieren gleich Null. Die Periodenlänge τ_h lag durchschnittlich bei 24 Stunden.

Versuchsabschnitt 2:

Im Versuchsabschnitt 2, in dem weiterhin der Zeitgeber Licht mit einer Periodenlänge $T_L=24$ und **LD12:12** wirkte, wurde zusätzlich eine **Futterrestriktion**, und damit ein potentieller neuer Umweltzeitgeber eingeführt. In allen Versuchen mit Futterrestriktion konnten die Spatzen nur von 8 bis 18 Uhr Futter zu sich nehmen.

Unter diesen Bedingungen bestand bei Spatz B - D eine Periodenlänge τ_h der Hüpfaktivität von 24 Stunden (SD 0). Bei Spatz A wurde die Periodenlänge τ_h unterschiedlich eingeschätzt ($\tau_h=24-25$).

Alle vier Vögel begannen vor Beginn der Lichtphase um sechs Uhr zu hüpfen, und zwar mit einer durchschnittlichen Antizipation von 2,2 Stunden (SD 0,32). Bis zur Erlangung einer stabilen Phasenbeziehung vergingen bei Spatz B - D im Mittel 5 Übergangszyklen (SD 1,73).

Versuchsabschnitt 3:

Nach Umstellung des Lichts auf ein 24-stündiges Dauerdämmerlicht (**LLdim 0,5Lx**), war weiterhin ein potentieller Zeitgeber durch die Futterrestriktion (**FR 10:14, $T_F = 24$**) gegeben. Ob dieser Zeitgeber wirklich stark genug sei, um die Aktivitäts-Rhythmen der Vögel sowie die Oozysten-Ausscheidungs-Rhythmik zu beeinflussen, sollte in diesem Versuch überprüft werden.

Nach einigen Übertagstagen begannen die Vögel in unterschiedlicher Weise auf die Veränderung der Versuchsbedingungen zu reagieren. Es war jedoch in diesem Versuchsabschnitt nicht immer leicht für die drei unabhängigen Beobachter, die Verhaltensweisen klar abzulesen. Sowohl die Aktogramme wie auch die Balkendiagramme wurden zu Rate gezogen. Die Ergebnisse waren Grundlage von Diskussionen und seien hier unter Vorbehalt vorgestellt.

Spatz A entwickelte nach 5 Übergangszyklen einen Freilauf mit einer Periodenlänge τ_h von 22,8 Stunden. Nach weiteren 16 Tagen war dieser jedoch nicht mehr klar abgrenzbar, sondern nur mehr erahnbar.

Spatz B, C und D antizipierten zu Beginn des Versuchsabschnitts die Futtergabe immer stärker, während das Ende der Haupt-Hüpfaktivität sehr konstant bei acht Uhr und das Ende jeglicher Lokomotion spätestens zwischen 18 und 19 Uhr lag. Dabei war die anfängliche Periodenlänge τ_h bei Spatz B nicht klar ablesbar, bei Spatz C und D betrug sie jeweils 23,6 Stunden. Die Antizipation erreichte jedoch nach durchschnittlich 19 Tagen (16-20 Tage) dieses Versuchsabschnitts ihr Maximum, um in den darauffolgenden Tagen wieder konstant abzunehmen. Besonders bei Spatz B war (v.a. im Balkendiagramm) im Anschluß daran eine Synchronisation mit dem Zeitgeber Futter mit einer Periodenlänge von $\tau_h=24$ deutlich sichtbar. Jedoch auch bei Spatz C und D kann - trotz einer insgesamt zerstreuten lokomotorischen Aktivität - von einer Periodenlänge $\tau_h=24$ Stunden ausgegangen werden.

Bis zum Versuchsende antizipierten Spatz B bis D die Futtergabe konstant um einige Stunden. Der genaue Aktivitäts-Beginn konnte jedoch nicht scharf differenziert werden.

Bei Spatz C und D handelte es sich eventuell auch um eine Maskierung des Freilaufs durch die Futterrestriktion. Denn nach Beendigung der Futterrestriktion setzten die Vögel im nächsten Versuchsabschnitt ihren Freilauf dort fort, wo der Beginn der Hüpfaktivität gelegen hätte, wenn sich die Zunahme der Antizipation (der „versuchte Freilauf“) fortgesetzt hätte.

Scheinbar hatte also die lokomotorische Aktivität von Spatz B, C und D im Versuchsabschnitt 3 einen „Versuch“ zum Freilauf unternommen, wurde dann jedoch vom Zeitgeber Futter „eingefangen“ und synchronisiert. Interessanter Weise betraf dieser „versuchte Freilauf“ nur den Aktivitäts-Beginn, nicht jedoch das Aktivitäts-Ende der Lokomotion. Bei Spatz C und D handelte es sich eventuell auch um eine Maskierung.

Versuchsabschnitt 4:

Nachdem in diesem Abschnitt weder ein Zeitgeber durch Licht noch durch Futter gegeben war, entwickelten alle vier Spatzen nach 4 bis 8 Tagen (durchschnittlich 5,8 Tage, SD 1,71) einen Freilauf. Die Periodenlänge τ_h reichte von 22,7 bis 23,3 Stunden (im Mittel 23,1; SD 0,23).

Versuchsabschnitt 5:

Bei allen vier Tieren zeigte sich durch das erneute Einsetzen des Zeitgebers Futter (**LLdim 0,5 Lx, FR 10:14, T_F = 24**) im Dauerdämmerlicht eine Verlängerung der freilaufenden Periodenlängen in Richtung $\tau_h = 24$ h Länge. Nach 6 - 10 Übergangszyklen (durchschnittlich 6,3 Tage, SD 2,06) fiel der jeweilige Beginn der Lokomotorik mit dem Beginn der Futterfreigabe zusammen. Ab diesem Zeitpunkt kam es bei Spatz A, B und D zu einer deutlichen Verlängerung der Periodenlänge, von durchschnittlich 23,0 h auf ca. 23,9 Stunden (SD 0,06). Der Phasenwinkel Ψ_h betrug anfangs im Durchschnitt +2h (SD 0,7) und vergrößerte sich nach Erlangen der stabilen Phasenlage auf +3,2 (SD 0,73).

Bei Spatz C konnte nicht hinlänglich festgestellt werden, ob sich die Periodenlänge wirklich veränderte. Insbesondere hier, aber auch bei den anderen Spatzen, wäre zur endgültigen Klärung dieser Frage eine längere Versuchsabschnittsdauer nötig gewesen, um eine Synchronisation klar darzustellen.

Insgesamt kann jedoch festgehalten werden, daß die Wiedereinführung einer Futterrestriktion bei 3 von 4 Spatzen zu einer späten, jedoch deutlichen Verlängerung der Periodendauer geführt hatte und somit eine Synchronisation vermutet werden darf (vgl. **Abbildung 41** und **Abbildung 42**).

3.3.2. Freßaktivität

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 16 bis 19** zusammengefaßt. Die Aktogramme zur Freßaktivität von Sperling A und C sind in **Abbildung 43** dargestellt.

Versuchsabschnitt 1:

Die ersten drei Eingewöhnungstage des 3. Versuchs ($T_L = 24$, **LD 12:12, Futter ad lib.**) zeigten - wie für die Hüpfaktivität auch - für die Phasenwinkeldifferenzen Ψ_f der Freßaktivität (Zeitraum zwischen Licht-An und Beginn der Freßaktivität) Werte gleich Null. Daten über die Periodenlänge τ_f liegen nicht vor.

Versuchsabschnitt 2:

Nach Umstellung auf die Futterrestriktion ($T_L = 24$, LD 12:12, FR 10:14, $T_F = 24$), während der Futter nur zwischen 8 und 18 Uhr zugänglich war, begannen die Vögel sofort nach Futterfreigabe bis zu deren Ende zu fressen ($\Psi_f = 0$, $\tau_f = 24$).

Versuchsabschnitt 3:

In diesem Abschnitt wurde die Futterrestriktion beibehalten, jedoch entfiel der Zeitgeber Licht (**LLdim 0,5 Lx, FR 10:14, $T_F = 24$**). Diese Veränderungen der Versuchsanordnung bewirkten keine Veränderungen im Verhalten der Spatzen ($\Psi_f = 0$, $\tau_f = 24$).

Versuchsabschnitt 4:

Nach Freigabe der Futteraufnahme (**Futter ad lib., LLdim**) und unter Beibehaltung des Dauerdämmerlichts, war kein Zeitgeber mehr gegeben. Auf diese Veränderung der Versuchsbedingungen reagierten die vier Tier durchschnittlich innerhalb 0,8 Tagen (SD 0,44). Dabei entwickelten Spatz A und D einen Freilauf mit $\tau_f = 23,3$ (Spatz A) bzw. 23,4 (Spatz D). Bei Spatz B und C dagegen war nach jeweils einem Übergangszyklus keine Rhythmik mehr zu erkennen (Arhythmie).

Versuchsabschnitt 5:

Die Wiedereinführung der Futterrestriktion (**FR 10:14**) bei gleichbleibendem Dauerdämmerlicht (**LLdim 0,5 Lx**) bewirkte bei Spatz A - D die erneute Einnahme einer Phasenlage mit $\Psi_f = 0$, $\tau_f = 24$. Bei Spatz A fiel auf, daß er zwar regelmäßig um acht Uhr fraß, im Anschluß daran jedoch eine durchschnittliche Pause von 1,7 Stunden machte, bis er erneut Futter aufnahm.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß alle vier Tiere umgehend auf die veränderten Versuchsbedingungen reagierten (keine Übergangszyklen; vgl. **Abbildung 43**).

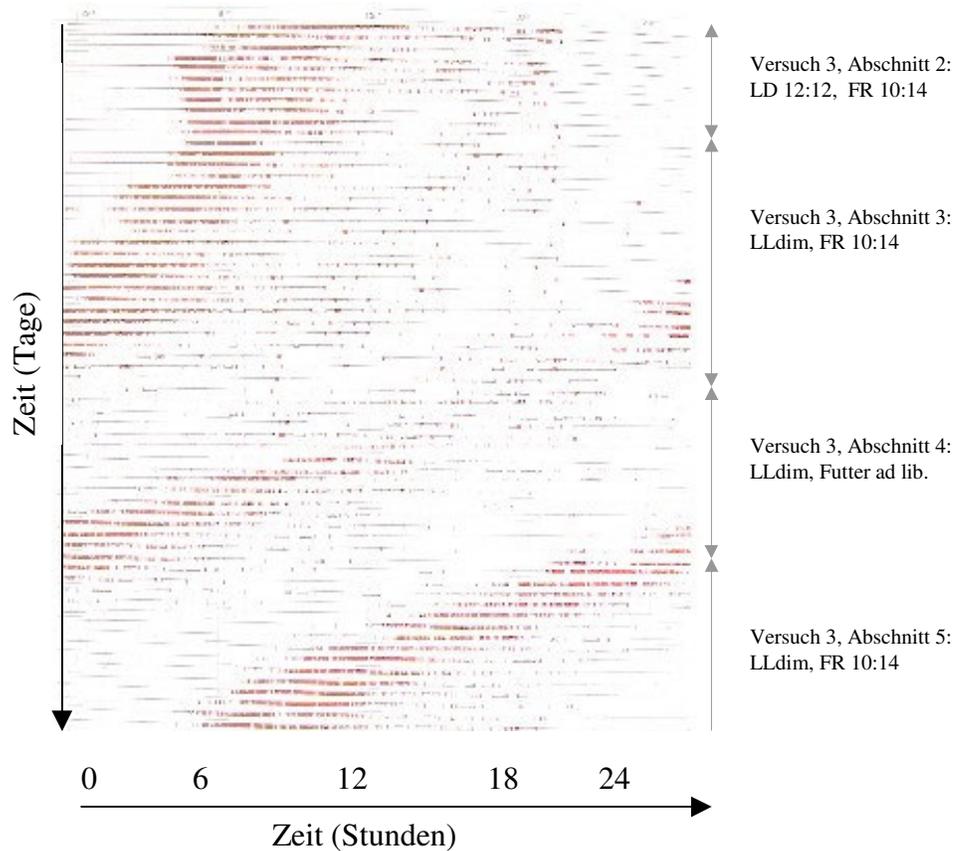


Abbildung 41: Aktogramm zur Darstellung der Hüpfaktivität von Sperling A in Versuch 3 („Futterrestriktion“), Abschnitt 2 – 5.

Spatz A war unter LD12:12 bei gleichzeitiger Futterrestriktion (FR) mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert (Abschnitt 2). Nach Wegfall des LD-Zeitgebers in Versuchsabschnitt 3, entwickelte Sperling A trotz weiterhin bestehender Futterrestriktionsperiodik nach 5 Übergangszyklen einen Freilauf mit einer Periodenlänge τ von 22, 8 Stunden. Nach weiteren 16 Tagen war dieser nur noch undeutlich zu erkennen. Bei Wegfall der Futterrestriktion lief die lokomotorische Periodik weiterhin frei (Abschnitt 4). Bei erneuter Einführung der Futterrestriktion (Versuchsabschnitt 5) verlangsamte sich die Rhythmik hin zu einer Periodenlänge τ von 24 Stunden.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Versuchsbedingungen sind am rechten Bildrand angezeigt.

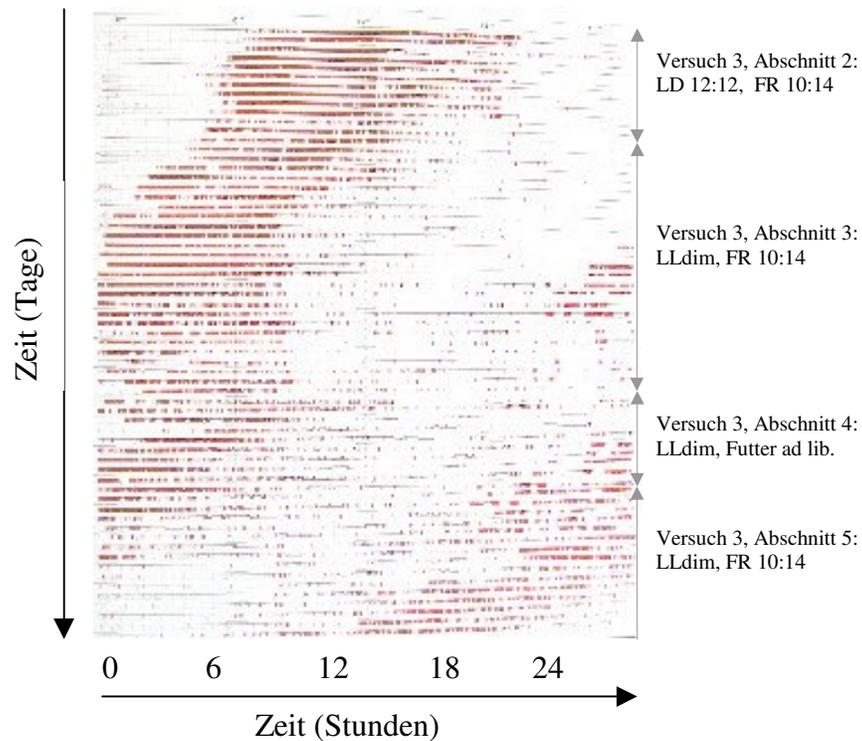


Abbildung 42: Aktogramm der Hüpfaktivität von Sperling C in Versuch 3 („Futterrestriktion“), Abschnitt 2 – 5.

Auch Spatz C war unter LD 12:12 bei gleichzeitiger Futterrestriktion (FR) mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert (Abschnitt 2). Nach Wegfall des LD-Zeitgebers zeigte Sperling C in Versuchsabschnitt 3 ein instabiles Verhalten: Der Beginn der Hüpfaktivität begann täglich etwas früher (Antizipation, „Freilauf“), das Ende der Lokomotion lag jedoch konstant bei 9 Uhr. Schließlich stellt sich eine stabile Phasenlage ein (Maskierung?). In Versuchsabschnitt 4 entwickelte sich in Abwesenheit jeglicher Umwelt-Zeitgeber ein Freilauf. Versuchsabschnitt 5 war nicht ausreichend gut beurteilbar.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Versuchsbedingungen sind am rechten Bildrand angezeigt.

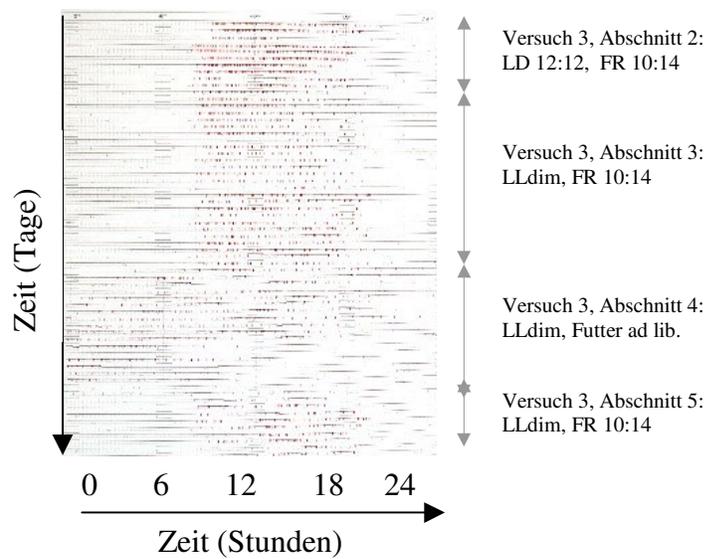
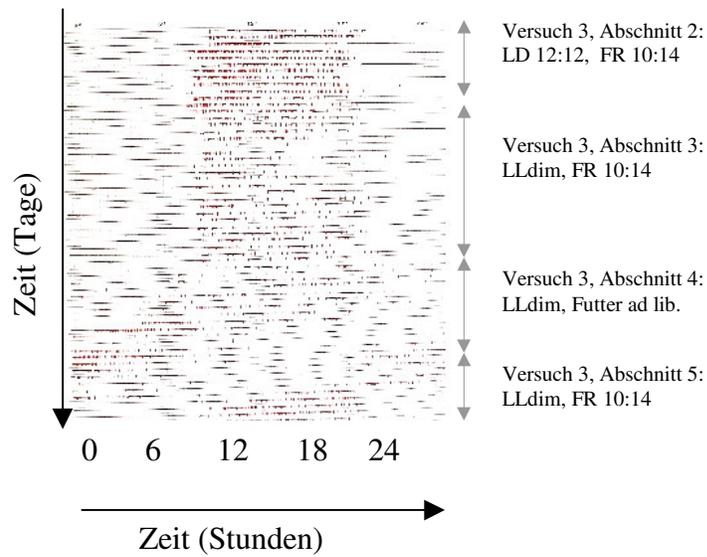


Abbildung 43: Aktogramme der Freßaktivität von Sperling A (oben) und Sperling C (unten) im 3. Versuch, Abschnitt 2 – 5.

Solange eine LD-Rhythmik (Abschnitt 2) oder eine Futterrestriktion bestand (Abschnitt 2, 3 und 5), zeigten die Sperlinge eine circadiane Rhythmik von $\tau = 24$ Stunden und waren mit dem jeweiligen Zeitgeber synchronisiert. In Abschnitt 4 hingegen entwickelten beide Sperlinge in Abwesenheit eines Zeitgebers einen Freilauf.

Ordinate: Zeit (Tage); Abszisse: Tageszeit (Stunden). Die Versuchsbedingungen sind am rechten Bildrand angezeigt.

3.3.3. Oozystenausscheidung

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5
	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib.	T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24	LLdim, FR 10:14, T _F =24	LLdim, Futter ad lib.	LLdim, FR 10:14, T _F =24
	τ_c	τ_c	τ_c	τ_c	τ_c
A	24	24	24	22,6	24
B	24	24	24	23,2/ (26,2)	24
C	24	24	24	23,5	24
D	24	24	24	23,3	24
Mittel- wert	24	24	24	23,2/ (23,9)	24
SD	0	0	0	0,34/ (1,37)	0

Tabelle 20: Circadiane Rhythmik (in h) der maximalen Coccidien-Ausscheidung (τ_c) bei Spatz A – D in Versuch 3 unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Versuchsabschnitt 1 - 5). In den unteren beiden Zeilen sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) angegeben. In Klammern Werte aus den Daten von Spatz B nach erneuter Periodenlängenänderung.

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5
Spatz	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib	T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24	LLdim, FR 10:14, T _F =24	LLdim, Futter ad lib	LLdim, FR 10:14, T _F =24
	Ψ _c	Ψ _c	Ψ _c	Ψ _c	Ψ _c
A	-9,7	-10,8	-8,4(-10,4)		-6,6
B	-9,7	-9,6	-7,9		-8,3
C	-13,0	-11,0	-8,7		-11,0
D	-9,0	-10,4	-7,6		-8,7
Mittelwert	-10,4	-10,5	-8,2		-8,7
SD	1,56	0,54	0,43		1,57

Tabelle 21: Phasenwinkeldifferenzen (in h) zwischen dem Beginn des jeweiligen Zeitgebers und dem täglichen Ausscheidungs-Maximum der Oozysten (Ψ_c) bei Spatz A - D in Versuch 3. Für jeden Spatz und Versuchsabschnitt wurde die durchschnittliche Phasenwinkeldifferenz berechnet (s. Methoden). In den unteren zwei Reihen der Tabelle sind die über die vier Spatzen gemittelten Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der Mittelwerte dargestellt. Negative Werte (-) zeigen Aktivität nach Helligkeitsbeginn an.

Versuchs- abschnitt	1	2	3	4	5
Spatz	T _L =24, LD 12:12, Futter ad lib.	T _L =24, LD12:12, FR 10:14, T _F =24	LLdim, FR 10:14, T _F =24	LLdim, Futter ad lib	LLdim, FR 10:14, T _F =24
	C	C	C	C	C
A		0	0(20)	8	7
B		0	0	10	4
C		0	0	6	--(8)
D		0	4	5	10
Mittel- wert		0	1	7,3	7
SD		0	1,73	1,92	2,45

Tabelle 22: Anzahl der Übergangszyklen in Versuch 3: Oozystenausscheidung (C).

Versuchsaufbau und Ergebnisse sind in **Tabelle 20 bis 22** zusammengefaßt. Die Doppelplottdarstellungen zur Coccidien-Ausscheidung von Sperling A im 3. Versuch, Abschnitt 1 bis 5, sind in **Abbildung 44** bis **Abbildung 46** zu sehen.

Versuchsabschnitt 1:

Die ersten drei Versuchstage dienten der Eingewöhnung der Spatzen in die Versuchsbedingung **T = 24, LD12:12** mit **Futter ad libidum**. Hier entsprach die Periodenlänge τ_c der Oozystenausscheidung 24 Stunden (SD 0). Das Ausscheidungs-Maximum der Oozysten lag durchschnittlich 10,4 Stunden nach Lichtbeginn (SD 1,56; vgl. **Abbildung 44**).

Versuchsabschnitt 2:

Nachdem nun die Futtergabe auf 8 bis 18 Uhr beschränkt war (**LD 12:12, T = 24, FR 10:14**), wurden erneut die Periodenlänge τ_c und die Phasenwinkeldifferenz Ψ_c zwischen Lichtbeginn und Ausscheidungs-Maximum gemessen. Hier zeigte sich, daß beide Parameter unbeeinflußt von der Futterrestriktion blieben ($\tau_c = 24$ / SD 0; $\Psi_c = -10,5$ / SD 0,54).

Versuchsabschnitt 3:

In diesem Abschnitt wurde nun der 12:12-LD-Zeitgeber (5 : 0,5 Lux) durch Dauerdämmerlicht (**LLdim 0,5 Lux**) ersetzt. Der Zeitgeber durch die limitierte Futteraufnahmezeit blieb bei 10:14 Stunden (**T_F = 24, FR 10:14**; Futter zugänglich zwischen 8 und 18 Uhr).

Auch hier blieb die Periodenlänge τ_c bei 24 Stunden (SD 0). Die maximale Oozystenausscheidung lag nun durchschnittlich acht Stunden und 18 Minuten nach der Freigabe der Futteraufnahme ($\Psi_c = -8,3$ Stunden; SD 0,57) und nahm somit keine neue Phasenlage zum Zeitgeber ein.

Die Phasenwinkeldifferenz zum nun einzigen potentiellen Zeitgeber war also (zunächst auch bei Spatz A, s. unten) bei allen Spatzen mindestens zwei Stunden geringer als jene im Versuchsabschnitt 2. Die Coccidien wurden zwar durch den Zeitgeber (Futterrestriktion) an einem Freilauf gehindert, nahmen jedoch nicht die gleiche Phasenlage wie zum Zeitgeber Licht-Dunkel ein (nämlich $\Psi_c = -10,5$ in Versuchsabschnitt 2), sondern blieben unverändert in der ursprünglichen Phasenlage bzw. nahmen diese nach 4 Übergangszyklen wieder ein (0 - 4 Übergangszyklen, SD 1,73). Die Phasenwinkeldifferenz verkürzte sich dadurch um jene zwei Stunden, die zwischen dem Lichtbeginn und dem Futterbeginn gelegen hatten ($\Psi_c = -8,2$; SD 0,43).

Einzig Spatz A nahm nach 20 Tagen doch noch den ursprünglichen Abstand zum Zeitgeber ein. Die Phasenwinkeldifferenz betrug in den letzten 4 Tagen dieses Versuchsabschnitts durchschnittlich 10,4 Stunden.

Versuchsabschnitt 4:

Nachdem nun auch die Futterrestriktion aufgehoben wurde (**Futter ad lib., LLdim 0,5 Lx**), entwickelten die Coccidien im Dauerdämmerlicht einen Freilauf.

Spatz A, C und D zeigten eine durchschnittliche Periodenlänge τ_c von 23,1 Stunden (SD 0,39). Dies stellte sich nach durchschnittlich 4,6 Übergangszyklen ein.

Spatz B entwickelte zunächst nach 10 Übergangszyklen eine Periodenlänge τ_c von 23,2 Stunden. Innerhalb der folgenden sechs Tage stellte sich dann jedoch eine Periodenlänge τ_c von 26,2 ein.

Die durchschnittliche Anzahl der Übergangszyklen über alle vier Spatzen gemittelt betrug somit 7,3 Tage (SD 1,92), die durchschnittliche Periodenlänge 23,9 h (SD 1,37).

Versuchsabschnitt 5:

Unter einer erneuten Futterrestriktion (FR 10:14, $T_F = 24$) erreichten die Maxima der Oozystenausscheidung nach durchschnittlich 7 Tagen (SD 2,45) erneut Periodenlängen τ_c von 24 Stunden (SD 0). Das Maximum wurde im Mittel 8 Stunden und 42 Minuten nach Einsetzen der Futtergabe erreicht ($\Psi_c = -8,7$; SD 1,57).

Betrachtet man die Werte im Einzelnen, so erkennt man, daß die Ausscheidungs-Maxima bei Spatz A, B und D wieder einen relativ kurzen Abstand zum Zeitgeber Futterrestriktion einnahmen ($\Psi_c = 6,6, 8,3$ bzw. $8,7$), wie es schon im Versuchsabschnitt 3 der Fall war. Nur Spatz C nahm hier einen größeren Phasenwinkel ein ($\Psi_c = 11,0$), der sogar noch über demjenigen in Abschnitt 1 unter LD-Bedingungen lag.

Die Übergangszyklen konnten dabei nicht genau bestimmt werden. Relativ stabil war die Phasenlage jedoch nach ca. 7 Übergangszyklen (vgl. **Abbildung 44 bis Abbildung 46**).

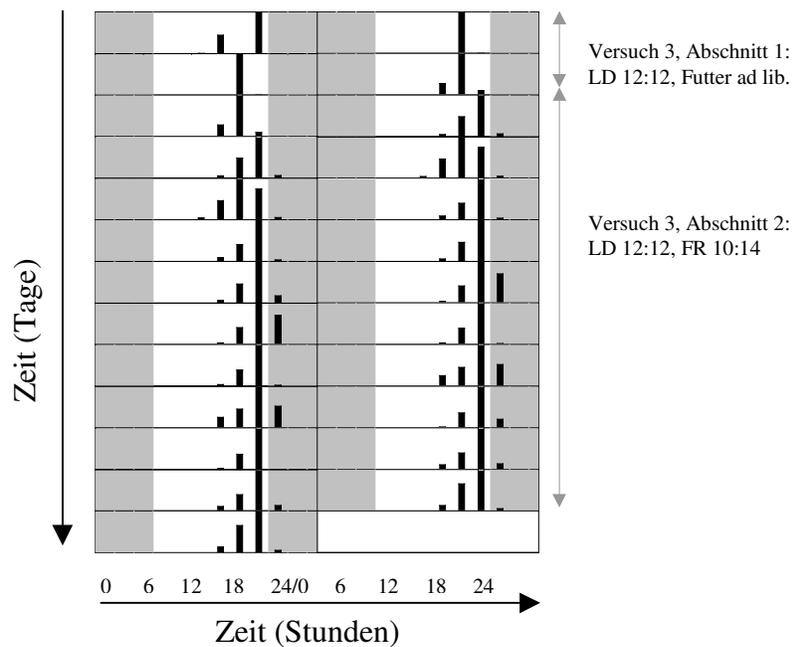


Abbildung 44: Doppelplottedarstellung der Coccidien-Ausscheidung von Sperling A im 3. Versuch („Futterrestriktion“), Abschnitt 1 und 2.

Die Coccidienausscheidung war mit dem LD-Zeitgeber und dem Futterrestriktions-Zeitgeber (FR) synchronisiert.

Ordinate: chronologisch untereinander angeordnete Versuchstage; Abszisse: Tageszeit. Am rechten Bildrand ist die jeweilige Versuchsanordnung angezeigt. Grauer Hintergrund: Dunkelphase; weißer Hintergrund: Lichtphase.

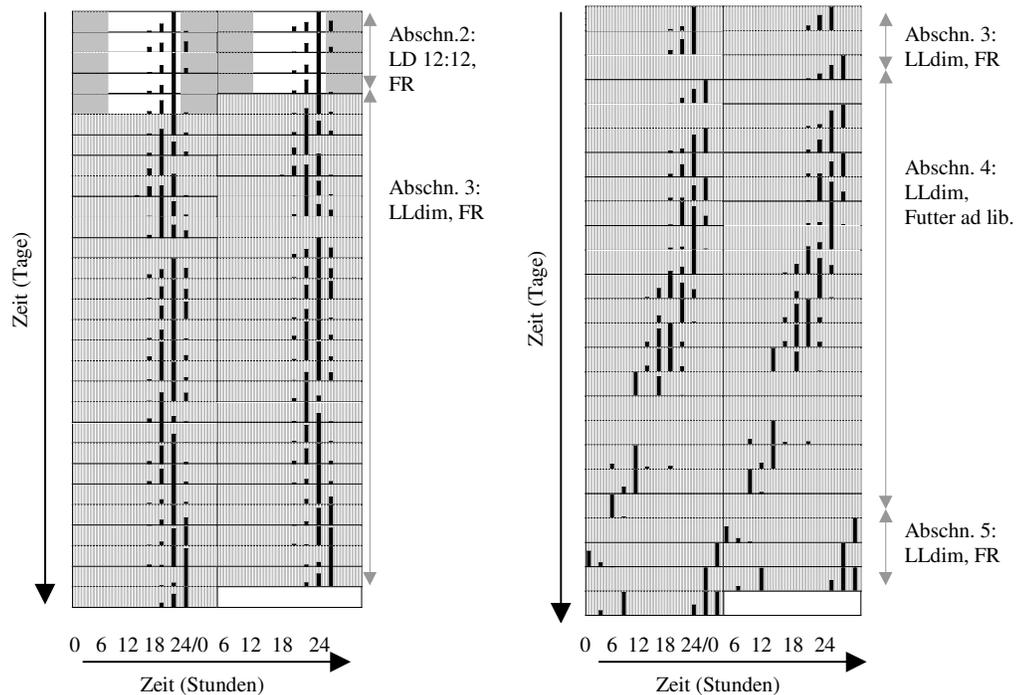


Abbildung 45: Darstellung der Coccidien-Ausscheidung von Sperling A im 3. Versuch („Futterrestriktion“, Abschnitt 2 bis 5) im Doppelplottverfahren.

Im Versuchsabschnitt 2 (LD 12:12, FR) und Versuchsabschnitt 3 (LLdim, FR) war die Coccidienausscheidung mit dem jeweiligen Zeitgeber synchronisiert. Im 4. Versuchsabschnitt (LLdim, Futter ad libidum), also in Abwesenheit jeglichen Zeitgebers, entwickelte die Coccidien-Rhythmik einen Freilauf. Nach Wiedereinsetzen der Futterrestriktion im 5. Versuchsabschnitt synchronisierten sich die Parasiten erneut mit dem Zeitgeber.

Ordinate: chronologisch untereinander angeordnete Versuchstage; Abszisse: Tageszeit. Am rechten Bildrand ist die jeweilige Versuchsanordnung angezeigt. Dunkelgrauer Hintergrund: Dunkelphase; weißer Hintergrund: Lichtphase. Hellgrau schraffierter Hintergrund: LLdim.

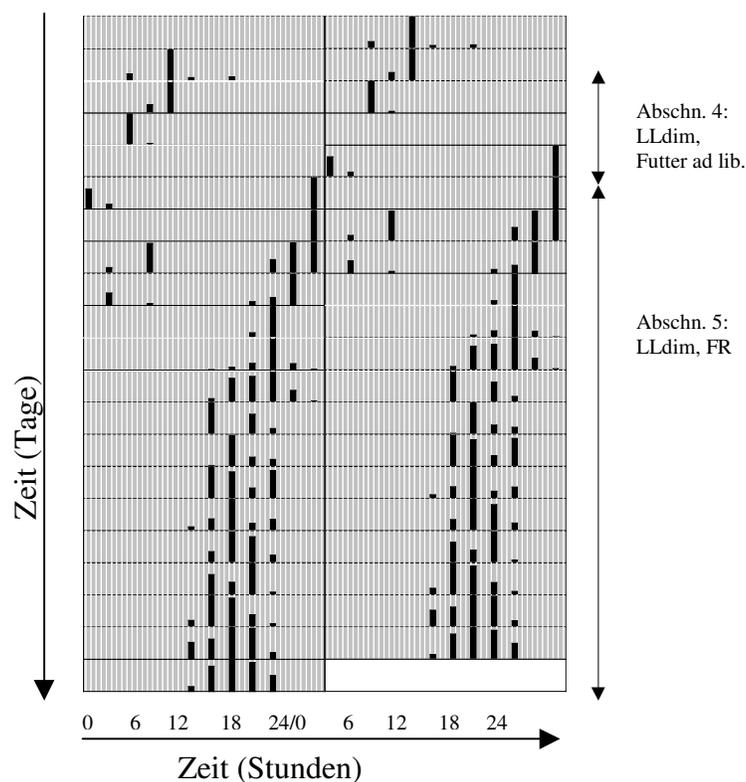


Abbildung 46: Doppelplottdarstellung der Coccidien-Ausscheidung von Sperling A im 3. Versuch („Futterrestriktion“), Abschnitt 4 und 5.

Im Versuchsabschnitt 4 hatte sich ein Freilauf entwickelt. Nach erneutem Einsetzen der Futterrestriktion synchronisierten sich die Coccidien von Neuem mit dem FR-Zeitgeber.

Ordinate: chronologisch untereinander angeordnete Versuchstage; Abszisse: Tageszeit. Am rechten Bildrand ist die jeweilige Versuchsanordnung angezeigt. Dunkelgrauer Hintergrund: Dunkelphase; weißer Hintergrund: Lichtphase. Hellgrau schraffierter Hintergrund: LLdim.

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Von Prokaryonten bis zum Menschen wurden endogene, circadiane Rhythmen beschrieben, die eine große Anzahl von biochemischen, physiologischen und das Verhalten betreffende Phänomene steuern – von der Photosynthese bei Pflanzen über die Entwicklungsstadien bei Insekten oder das Schlafverhalten von Säugetieren (Pittendrigh, 1993, S. 17).

Auf molekularer Ebene werden diese Rhythmen in Zellen generiert, welche eine eigene molekulare Innere Uhr besitzen. Solche „Uhr-Zellen“ erzeugen molekulare Rückkopplungsmechanismen, die rhythmisch „Uhr-Gene“ an- bzw. abstellen, so daß ein endogener circadianer Rhythmus entsteht.

In multizellulären Organismen bilden „Uhr-Zellen“ eine funktionale Einheit, sogenannte circadiane Systeme. Diese steuern wiederum die peripheren Oszillatoren im Gewebe.

Die am besten erforschten Beispiele solcher circadianen Systeme sind die Augen von einigen marinen Weichtieren (Block und McMahon, 1984, S. 387), der suprachiasmatische Kern (SCN) von Säugetieren (Moore und Silver, 1998, S. 475) und das Pinealorgan von Nicht-Säugetier-Vertebraten, insbesondere das von Vögeln (Brandstätter, 2002, S.145).

Unter normalen Umständen kommunizieren circadiane Systeme miteinander und erzeugen einen einheitlichen Rhythmus, obwohl sie teilweise an unterschiedliche Umweltzeitgeber gekoppelt sind. Dadurch kann für den Organismus eine größere Flexibilität gewährleistet werden (Roenneberg und Mellow, 2002, S. 64). Unter Konstantbedingungen jedoch können sich circadiane Rhythmen in unterschiedliche Komponenten aufspalten, die weiterhin mit ihrem eigenen Rhythmus weiterbestehen. Dies läßt darauf schließen, daß diese Rhythmen von *verschiedenen* circadianen Oszillatoren gesteuert werden. Diese sog. interne Desynchronisierung wurde für komplexe Organismen (Ebihara und Gwinner, 1992, S. 63) wie auch für Einzeller nachgewiesen (Roenneberg und Morse, 1993, S. 362).

Zellen bilden – selbst unter konstanten Bedingungen – über ihren „Output“ eine Rhythmik innerhalb des Organismus und kommunizieren gleichzeitig mit Zellen in ihrer Umgebung. Wenn beispielsweise *Gonyaulax*-Zellen in einem Medium aufbewahrt werden, verursachen sie eine Nitrat-Oszillation im exogenen Medium durch teilweise auftretenden Zelltod am Ende der subjektiven Nacht (Roenneberg und Mellow, 2002, S. 65). Da Nitrat auch gleichzeitig ein Zeitgeber für die circadiane Uhr dieser Algen ist, für die ein Rückkopplungsmechanismus besteht, kommt es zu einer Synchronisation der Zellen untereinander. Solche „Feedback“-Mechanismen sorgen für eine bemerkenswerte Präzision der Rhythmen von Zellpopulationen über viele

Wochen unter Konstantbedingungen (Njus et al., 1981, S. 223). Dieser Mechanismus erklärt auch, wie verschiedene *Gonyaulax*-Kulturen sich untereinander synchronisieren können, solange das Medium nicht gewechselt wird.

In einer Studie von Van't Hof und Gwinner (1999, S. 185) wurde nachgewiesen, daß eine Pinealektomie bei Zebrafinken die Melatoninkonzentration im Gastrointestinaltrakt (GIT) auf ein niedriges Niveau absenkt und den dortigen circadianen Melatoninrhythmus gänzlich aufhebt. Dies läßt darauf schließen, daß das meiste im GIT befindliche Melatonin bei dieser Vogelart aus dem Pineal stammt und der verbleibende Rest lokal synthetisiert wird und damit parakrine und/ oder autokrine, jedoch keine Rhythmik-induzierende Funktionen hat. Auch konnte für den Darm von Enten keine circadiane Expression von Melatoninrezeptoren gezeigt werden – wie dies in anderen Geweben möglich war (Lee und Pang, 1993, S. 181). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu jenen von Vukkari et al. (1985, S. 263), die herausfanden, daß die rhythmische Melatoninkonzentration im Duodenum und den Augen von Tauben nicht durch eine Pinealektomie beeinflusst wurden.

Das bereits im Kapitel 1.2.5. „Medizinische Aspekte der Inneren Uhr beim Menschen“ beschriebene Prokineticin 2 war bisher nur als Regulationsprotein der gastrointestinalen Funktionen beim Menschen bekannt (Li, 2001, S. 692). Inzwischen konnte eine rhythmische Genexpression im SCN bei Mäusen, sowie eine hohe Prokineticin-2-Rezeptor-Dichte in SCN-nahen Gehirnbereichen bei Ratten nachgewiesen werden. Es ist möglich, daß das SCN-Prokineticin-2 der Nagetiere ein Botenstoff zur Koordinierung der zentralen Inneren Uhr mit den physiologischen Abläufen im Körper *und* der gastrointestinalen Abläufe ist (Cheng et al., 2002, S. 405).

Möglich wäre weiter, daß auch bei *Vögeln* ein solcher gemeinsamer Botenstoff zu finden ist, der die zentralen Informationen des circadianen Systems an die Peripherie weiterleitet – und damit auch an die Darmparasiten.

4.2. Periodenlängenänderungen des Zeitgebers

In diesem (ersten) Versuch wurden vier Coccidien-infizierte Sperlinge unterschiedlichen Licht-Dunkel-Zyklen mit wechselnden Periodenlängen (T) ausgesetzt. Angefangen mit einer Licht-Dunkel-Rhythmik von LD 12:12, T = 24 (Versuchsabschnitt 1), schloss sich im zweiten Versuchsabschnitt eine längere Periodenlänge des LD-Zeitgebers an (T = 25, LD 12,5:12,5; Tage und Nächte wurden also täglich jeweils eine halbe Stunde länger). Nach einer erneuten Phase mit T = 24, LD 12:12 (Versuchsabschnitt 3), wurden Tage und Nächte täglich jeweils eine halbe Stunde kürzer (Versuchsabschnitt 4: T=23, LD 11,5:11,5). Der vierte Versuchsabschnitt wurde aufgrund eines Programmierfehlers des Zeitgebers wiederholt (Versuchsabschnitt 5, T = 23, LD 11,5:11,5). Anschließend folgte im Abschnitt 6 noch einmal eine Periodenlänge (T) von 24 Stunden (LD 12:12).

Während aller Versuchsabschnitte waren die Aktivitäts-Rhythmen (Hüpf- und Freßaktivität) der Sperlinge mit dem Zeitgeber synchronisiert. Die Hüpfaktivität durchlief in den Abschnitten die Periodenlängen $\tau_h = 24,0/ 25,2/ 24,0/ 23,0/ 23,0$ (Wdh.)/ 24,0. Die Freßaktivität hatte circadiane Rhythmiken von $\tau_f = 24,0/ 25,1/ 24,0/ 23,0/ 23,0$ (Wdh.)/ 24,0.

Weiterhin antizipierten die Tiere mit ihrer lokomotorischen Aktivität bei Periodenlängen von T = 24 und T = 25 deutlich die Lichtphase. Der Phasenwinkel zwischen Beginn der Hüpfaktivität und dem Beginn der Lichtphase war dabei unter T = 25 größer als unter T = 24, d.h. bei längerer Tag-Nacht-Dauer und dadurch täglich jeweils um eine Stunde später einsetzenden Lichtphasen vergrößerte sich die lokomotorische Antizipation des „Tagesanbruchs“.

Bei Periodenlängen von 23 Stunden hingegen war die Antizipation verschwunden. Die Vögel begannen genau mit dem (jeweils eine Stunde früher einsetzenden) Tagesanbruch zu hüpfen.

Ähnliches galt für die Freßaktivität. Hier war die Antizipation des Lichtes bei längerer Tag- und Nacht-Dauer (T = 25) größer als unter T = 24. Setzte also täglich die Lichtphase um eine Stunde später ein, so war der Phasenwinkel zwischen Beginn der Futteraufnahme und „Licht-An“ größer als an Tagen, an denen der Lichtbeginn konstant war.

Bei Periodenlängen von 23 Stunden war bei der Freßaktivität (wie bei der Hüpfaktivität auch) die Antizipation praktisch gleich Null.

Für Freß- (F) wie Hüpfaktivität (H) galten außerdem folgende Ergebnisse: Nach Umstellung der Lichtverhältnisse von T = 24 auf T = 25 benötigten die Tiere durchschnittlich 7,5 (H) bzw. 6,8 (F) Übergangszyklen, während sie bei der Umstellung von T=24 auf T=23 durchschnittlich 0-1 (H) bzw. 1-2 (F) Übergangszyklen zeigten.

Nach Abschluß der T=25-Periode vergingen im Mittel 4,8 (H) bzw. 5,3 (F) Übergangszyklen bis zur Erlangung einer stabilen Phasenlage. Bei der

Umstellung von T=23 zu T=24 wiederum benötigten die Spatzen im Schnitt je 1,8 Übergangszyklen (F, H).

Im Verlauf des gesamten Versuchs waren die Aktivitäts-Rhythmen der Sperlinge also mit dem Zeitgeber LD synchronisiert. Beide Aktivitäten antizipierten die Lichtphase bei T=24 und T=25, nicht jedoch bei T=23. Es wurden mehr Übergangszyklen bei der Umstellung von T=24 auf T=25 benötigt als bei jener von T=24 auf T=23.

Unterschiedliche Shift- und Resynchronisationszeiten in Abhängigkeit der Richtung des Zeitgebers wurden in verschiedenen Studien beschrieben. Die hier dargestellte Beziehung zwischen Shiftrichtung des Zeitgebers und Shiftdauer der Parameter stimmt beispielsweise mit den Beobachtungen von Aschoff et al. überein, welche bei tagaktiven Vögeln eine halb so lange Resynchronisationszeit nach 'phase advance' als nach 'phase delay' des Zeitgebers beobachtete, während dies bei nachtaktiven Säugern genau gegensätzlich der Fall war. Diese „Asymmetrie“ wurde damit in Zusammenhang gebracht, ob die dominante Periodenlänge (τ) der Tierart länger oder kürzer war als 24 Stunden (Aschoff et al., 1975, S. 23).

In den Versuchsabschnitten mit T = 24 befand sich das Maximum der Oozystenausscheidung deutlich in der zweiten Tageshälfte. In Phasen mit längeren Tagen und Nächten (T = 25), in denen der Lichtbeginn täglich eine Stunde später lag, wurde hingegen das Maximum schon vor Mittag des subjektiven Tages erreicht. Unter T=23-Bedingungen wiederum – das Licht ging nun täglich eine Stunde früher an – lag das Maximum am Übergang zur Dunkelphase.

In allen Versuchsabschnitten mit T = 24 war die Oozystenausscheidung mit dem LD-Zeitgeber synchronisiert.

In den Abschnitten, in denen der Tag jeweils eine Stunde später begann und damit 25 Stunden lang war, verlängerte sich also die Periodenlänge τ_c der Oozystenausscheidung, ohne dabei exakt bei 25 Stunden zu liegen. Vielmehr bewegte sich τ_c in den verschiedenen Tagesetappen zwischen durchschnittlich 24,6 und 26,1 Stunden (SD 0,25 bis 0,68). Man kann hier also nicht – wie bei Hüpf- und Freßaktivität – von der Einnahme einer „stabilen“ Phasenlage sprechen. Vielmehr handelte es sich um ein „graduelles“, stufenweises „Anpassen“ der Oozystenausscheidung an den Zeitgeber, das sich alle 1 - 11 Tage wiederholte. Dabei wurden zwar z.T. *vorübergehend* stabile Phasenlagen eingenommen – insgesamt zeigte sich jedoch ein *instabiles* Verhalten, welches als „relative Koordination“ beurteilt werden kann. Hier kam es also – im engeren Sinne – zu einer Desynchronisation, deren Ursache entweder in einem begrenzten Mitnahmebereich der Coccidien zu suchen ist, oder der Zeitgeber Licht-Dunkel war zu schwach, um die Coccidien bei diesen Periodenlängen zu entrainieren (s. auch Aschoff und Pohl, 1978, S. 80).

Unter Lichtbedingungen mit LD 11,5:11,5 und T = 23, an denen folglich das Licht täglich eine Stunde früher begann, fand rechnerisch bei allen Spatzen eine exakte Synchronisation der Oozystenausscheidung mit dem Zeitgeber statt ($\tau_c = 23$). Jedoch fand sich eine stabile Phasenlage lediglich bei Spatz C und D,

während Spatz A und B sich eher – wie oben bei einer Zeitgeber-Periode von $T = 25$ beschrieben – „ruckweise“ mit den Zeitgeber synchronisierten. Bei Spatz C und D kann man also von einer Synchronisation sprechen, während Spatz A und B eher „relativ koordiniert“ wurden. In der Wiederholung des vierten Versuchsabschnittes synchronisierten sich jedoch auch Spatz A und B, so daß schließlich alle Sperlinge mit dem Zeitgeber synchronisiert waren.

Insgesamt war unter $T = 25$ und $T = 23$ nur teilweise eine Synchronisation zu beobachten: Während die Aktivitäts-Rhythmen zu jedem Zeitpunkt mit dem Zeitgeber synchronisiert waren, kam es bei der Oozystenausscheidung zu einer späten Synchronisation, zur Desynchronisation oder zur relativen Koordination des Ausscheidungs-Rhythmus.

Die Anzahl der Übergangstage bis zur Resynchronisation der Oozystenausscheidung nach Veränderung der Zeitgeber-Periodenlänge (ausgehend von $T = 24$) konnte häufig nicht festgestellt werden, weil keine stabile Phasenlage eingenommen wurde. Allerdings vergingen jeweils einige „Reaktionstage“ bis zum Verlassen der vormaligen Phasenlage.

Bei Spatz C und D, die in Versuchsabschnitt 4 unter $T=23$ eine stabile Phasenlage zum Zeitgeber einnahmen, verging jeweils kein Übergangszyklus. Insgesamt gestaltete sich die Differenzierung der Übergangszyklen eher schwierig.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse stellt sich nun die Frage, ob die Coccidien eine endogene Innere Uhr besitzen oder nicht.

Eine mögliche These ist, daß der Rhythmus der Oozystenausscheidung nicht Ausdruck einer Inneren Uhr der Coccidien ist, sondern direkt, also passiv, an einen einzelnen oder mehrere Rhythmen (z.B. Freß- oder Hüpfaktivität) gebunden ist.

Für diese These spricht, daß die Oozystenausscheidung sich jeweils gleichsinnig – also synchron – verhielt, wie die Aktivitäts-Rhythmen der Sperlinge. Dies war bereits in früheren Versuchen der Fall – sogar wenn der Umweltzeitgeber Licht wegfiel (Keinath, 1998, S.87).

Gegen diese These spricht, daß sich die Resynchronisationszeiten von Freßaktivität und Hüpfaktivität sehr ähnlich waren, von denen der Oozystenausscheidung – soweit beurteilbar – jedoch stark abwichen. Dabei resynchronisierten sich die Coccidien-Rhythmen schneller als die Aktivitäts-Rhythmen. Diese Tatsache macht eine direkte Abhängigkeit der Ausscheidungs-Rhythmik der Oozysten von den Aktivitäts-Rhythmen unwahrscheinlich.

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit besteht in der Annahme einer direkten (passiven) Bindung der Oozystenausscheidung an einen übergeordneten Schrittmacher (Pinealorgan, Retina, SCN o.ä.). In diesem Fall hätte sich jedoch der Ausscheidungs-Rhythmus genau an die veränderten Lichtverhältnisse halten müssen. Das Auftreten von bis zu fünf Übergangszyklen (und in dieser Zeit die Beibehaltung des zuvor eingenommenen Rhythmus) bis zur Resynchronisation sprechen sehr gegen diese These.

Die dritte Möglichkeit nun geht von einer endogenen Inneren Uhr der Coccidien aus, die durch den Zeitgeber Licht mit einiger Latenz auf die Rhythmik des Zeitgebers „geeicht“ wird.

Für diese Annahme spricht zum einen die bereits erwähnte Tatsache, daß die Aktivitäts-Rhythmen des Wirtes und die Ausscheidungs-Rhythmik der Coccidien eine unterschiedliche Anzahl an Übergangszyklen benötigen, wobei sich die Oozystenausscheidung hier schneller resynchronisierte. Auch die „relative Koordination“ der nicht synchronisierten Parasiten in Versuchsabschnitt 2 und 4 spricht für die Existenz eines endogenen Oszillators.

Zum anderen behielten die Parasiten für einige Zyklen *den zuvor eingenommenen* Rhythmus bei – eine Tatsache, die sehr für einen endogenen Oszillator spricht.

Ähnliche Ergebnisse zeigte C. Schuster (1998, S.77 und S.111), der in früheren Versuchen mit ebenfalls in identischer Weise wechselnden Periodenlängen ($T = 24$, LD 12:12 bzw. $T = 25$, LD 12,5:12,5 bzw. $T = 23$, LD 11,5:11,5) unterschiedliche Resynchronisationszeiten von Oozystenausscheidung und Aktivitäts-Rhythmen nachweisen konnte.

In einem weiteren ähnlichen Versuchsdesign mit gleichbleibender Periodenlänge $T = 24$, jedoch wechselnden Licht-Dunkel-Zyklen (12:12 bzw. 8:16 bzw. 16:8), kam es ebenfalls zu unterschiedlichen Resynchronisationszeiten (Flohrs, 2002, S.61).

Gestützt wird diese Annahme auch besonders dadurch, daß in früheren Versuchen gezeigt werden konnte, daß in den meisten Fällen die Coccidien eine eigene freilaufende circadiane Rhythmik unter Konstantbedingungen im Dauer-Dämmerlicht (LLdim) aufrechterhielten, auch wenn der Wirt in seinen Aktivitäts-Rhythmen (nach Pinealektomie) arrhythmisch wurde (Keinath, 1998, S.87).

Es kann also die Existenz einer endogenen Inneren Uhr durch diesen Versuch nicht bewiesen, jedoch als sehr wahrscheinlich angenommen werden. Bei einer Veränderung der Periodenlänge T zu 23 bzw. 25 Stunden, verläßt der Parasit zunächst nur zögerlich den ursprünglich entrainierten Rhythmus, um sich dann jedoch erneut mit dem Zeitgeber (zumindest teilweise) zu synchronisieren.

In diesem Versuch konnten die Aktivitäts-Rhythmen als Zeitgeber ausgeschlossen werden – allerdings war hier Futter über den gesamten Zeitraum hinweg ad libitum zugänglich. Durch eine von Futterzufuhr und Lokomotion möglichst unabhängige Bindung der Parasiten an die Licht-Dunkel-Rhythmik der Umwelt bietet sich dem Parasiten in freier Wildbahn eine weit größere Konstanz der Lebensumstände, als z.B. durch den Zeitgeber Futter garantiert wäre (Futtermangel, Brutzeit, etc.). Ob Futter jedoch (als zweite Wahl) ebenfalls als Zeitgeber fungieren kann, sei im nächsten Kapitel (4.3.) diskutiert.

Aufgrund der größeren Nähe von Versuch 1 und 3 zueinander, soll sich hier also zunächst die Diskussion von Versuch 3 „Futterrestriktion“ anschließen.

4.3. Futterrestriktion

Hier wurde bei vier („neuen“) Coccidien-infizierten Sperlingen der jeweilige Einfluß des Zeitgebers Licht-Dunkel (LD) bzw. Futterperiodik (Futterrestriktion = FR) auf die Aktivitäten des Wirts und auf die Parasiten untersucht.

Dazu wurden fünf Versuchsabschnitte in folgender Weise gestaltet:

Zunächst war ein LD-Zyklus mit Futter ad libidum gegeben, dem sich ein Abschnitt mit einer Kombination aus LD-Rhythmik und Futterrestriktion anschloß. Daraufhin wurde der Lichtzeitgeber entfernt, die Futterrestriktion gab jedoch weiterhin bestimmte Futterzeiten vor. Im vierten Versuchsabschnitt hielten sich die Spatzen im Dauerdämmerlicht (LLdim) mit Futter ad libidum auf – es war also weder ein Zeitgeber durch eine Licht-Dunkel-Abfolge noch durch bestimmte Futterzeiten gegeben. Im letzten Teil des Versuchs blieben die Spatzen im Dauerdämmerlicht (LLdim), jedoch war das Futter wieder nur zu bestimmten Zeiten zugänglich (FR).

In vier von fünf Abschnitten war also ein potentieller Zeitgeber gegeben.

Unter Versuchsbedingungen mit LD-Zyklus (Abschnitt 1 und 2) waren beide Aktivitäts-Rhythmen (Hüpf- und Freßaktivität) bei allen Spatzen (mit einer Ausnahme) mit dem Zeitgeber synchronisiert, unabhängig davon, ob eine Futterrestriktion bestand oder nicht. Die Hüpfaktivität antizipierte dabei im Versuchsabschnitt 2 (LD, Futterrestriktion) den Lichtbeginn um durchschnittlich 2,2 Stunden. Die Freßaktivität begann hier (wie in allen Versuchsabschnitten mit Zeitgeber) genau mit dem Einsetzen des Zeitgebers.

Auch die Oozystenausscheidung war in diesen beiden Abschnitten mit dem Zeitgeber synchronisiert. Das Maximum lag durchschnittlich ca. 10,5 Stunden nach Lichtbeginn (im Vergleich hatte im ersten Versuch das Maximum durchschnittlich 9,7 Stunden nach Lichtbeginn gelegen, allerdings hatte es sich um andere Spatzen gehandelt).

Nach Einsetzen des Dauerdämmerlichts (LLdim) unter Beibehaltung der Futterrestriktion (Versuchsabschnitt 3), entwickelte Spatz A in seiner Hüpfaktivität nach fünf Tagen einen Freilauf.

Bei Spatz B, C und D konnte folgendes Verhalten der Lokomotion beobachtet werden: Für den täglichen *Beginn* der Hüpfaktivität schien sich für 16 - 20 Tage ein Freilauf (mit $\tau = 23,6$ bei Spatz C und D) zu entwickeln, jedoch galt dies nicht für das tägliche *Aktivitäts-Ende*, welches konstant bei 8 Uhr lag. Nach 20 Tagen erreichte diese Antizipation der Futtergabe ihr Maximum und spielte sich dann in einem bestimmten Bereich ein, so daß bei allen drei Spatzen ein stabile Phasenlage mit $\tau = \text{ca. } 24$ Stunden zu vermuten war. Von daher war dieses Verhalten doch eher als eine späte Synchronisation zu werten. Scheinbar hatte also die lokomotorische Aktivität von Spatz B, C und D im Versuchsabschnitt 3 einen „Versuch“ zum Freilauf unternommen, wurde dann jedoch vom Zeitgeber Futter „eingefangen“ und synchronisiert. Interessanter

Weise betraf dieser „versuchte Freilauf“ nur den Aktivitäts-Beginn, nicht jedoch das Aktivitäts-Ende der Lokomotion.

Bei Spatz C und D handelte es sich dabei eventuell auch um eine Maskierung, da die Aktivitäts-Rhythmik im nächsten Versuchsabschnitt dort einzusetzen bzw. weiterzugehen schien, wo sich der Beginn der Hüpfaktivität befunden hätte, wenn sich der „Freilauf“ fortgesetzt hätte.

Die Freßaktivität war unter diesen Versuchsbedingungen (ohne Übergangszyklen) mit dem Zeitgeber Futter synchronisiert. Die gesamte Zeit der Futterfreigabe wurde durch die Spatzen genutzt.

Die Oozystenausscheidung blieb ohne Übergangstage mit dem Zeitgeber Futter/-restriktion synchronisiert. Das Ausscheidungs-Maximum lag nun im Mittel 8,2 Stunden (im Vergleich zu 10,5 Stunden im Versuchsabschnitt 1 und 2) nach dem Beginn der Futterphase, also im Grunde genau da, wo es in Abschnitt 1 und 2 auch gelegen hatte.

Im 3. Versuchsabschnitt waren also Futteraktivität und Oozystenausscheidung mit dem Zeitgeber Futter/-restriktion synchronisiert, während die Lokomotionsrhythmik ein instabiles Verhalten aufwies (partielle Synchronisation). Man kann hier von einer beginnenden internen Desynchronisation sprechen, welche sich durch eine relative Schwäche dieses Zeitgebers im Vergleich zum LD-Zeitgeber erklären läßt (Hau und Gwinner, 1992, S. 403).

Nach Beendigung der Futterrestriktion (im Versuchsabschnitt 4) bei anhaltendem Dauerdämmerlicht entwickelten die Sperlinge nun nach durchschnittlich ca. 4 - 8 Tagen in ihrer Hüpfaktivität einen Freilauf, während zwei Spatzen in der Futteraktivität (im Mittel nach einem Tag) freiliefen und zwei Spatzen arrhythmisch wurden. Dabei hatten bei Spatz A, B und D die Hüpfaktivität und die Oozystenausscheidung ähnliche bis annähernd gleiche Periodenlängen, während die Freßaktivität mit einer unterschiedlichen Periodenlänge freilief oder arrhythmisch war.

Bei Spatz C entwickelten die Oozystenausscheidung und die Hüpfaktivität einen Freilauf mit unterschiedlicher Periodenlänge (τ), während die Freßaktivität arrhythmisch wurde (interne Desynchronisation).

Die beiden Aktivitäts-Rhythmen des Wirtes sowie die Coccidien-Rhythmik zeigten also eine (Interne) Desynchronisation (am deutlichsten bei Spatz C mit komplett unterschiedlichen Periodenlängen τ).

Bei Wiedereinführung der Futterrestriktion im Dauerdämmerlicht in Abschnitt 5 galten erneut die gleichen Versuchsbedingungen wie in Versuchsabschnitt 3. Inzwischen hatte jedoch (in Abschnitt 4) bei allen Spatzen für alle drei Parameter ein Freilauf bzw. eine Arrhythmie bestanden.

Unter diesen Versuchsbedingungen resynchronisierte sich die Freßaktivität ohne Übergangszyklen, und auch die Hüpfaktivität resynchronisierte sich bei drei Spatzen nach einer gewissen Latenzzeit (im Durchschnitt 6,3 Tage) annähernd. Bei einem Spatz konnte die Verhaltenstendenz nicht sicher festgestellt werden (dazu hätte die Beobachtungszeit länger sein müssen).

Die Antizipation der „Fütterungszeit“ durch die Lokomotion war tendenziell im Versuchsabschnitt 5 (unter LLdim mit FR) stärker als unter LD-Bedingungen. Dies spricht erneut dafür, daß Futter bzw. Futterrestriktion (FR) als alleiniger Zeitgeber schwächer ist als Licht-Dunkel-Zyklen.

Auch die Oozystenausscheidung wurde bei allen Tieren nach durchschnittlich 7 Übergangszyklen resynchronisiert. Das Maximum der Ausscheidung lag zwischen 6,6 und 11,0 Stunden nach der Futterfreigabe und damit bei 3 Spatzen später als unter den gleichen Bedingungen im 3. Abschnitt.

Diese Ergebnisse lassen erneut drei Interpretationsmöglichkeiten zu.

Eine mögliche These besagt, daß die Rhythmik der Coccidien passiv an die des Wirtes gebunden ist, ohne daß die Parasiten eine eigene Innere Uhr hätten. Doch wie könnte man sich die Übertragung der Rhythmik des Wirtes auf den Parasiten erklären?

Vorstellbar wären hier zumindest zwei (physiologisch häufige) Wege der Signalleitung: Es könnte sich dieser direkte Einfluß auf neuronaler oder humoraler Ebene abspielen.

Auf neuronaler Ebene könnte der Einfluß von Neurotransmittern eine Rolle spielen. Beispielsweise wäre der Einfluß eines Parasympathikus-Äquivalents als Übermittler der Rhythmik der Freßaktivität in den Darm denkbar. Ein gesteigerter Sympathikotonus (z.B. bei gesteigerter Hüpfaktivität) könnte sich ebenfalls im Darm widerspiegeln.

Für diese These spricht bei den aktuellen Ergebnissen, daß die Coccidien (mit einer Ausnahme) zu allen Zeitpunkten des Versuchs zumindest mit einem der zwei Aktivitäts-Rhythmen (Freß- oder Hüpfaktivität) annähernd synchronisiert waren. (Geringe Abweichungen der Periodenlängen könnten durch die relativ unscharfe Auswertungsmöglichkeiten erklärt werden.)

Gegen diese These spricht, daß teils die Aktivitäts-Rhythmen, teils die Coccidien schneller den Zustand der Resynchronisation erreichten. Auch in früheren Versuchen (Flohrs, 2002, S. 76) war eine sogeartete Asymmetrie in den Übergangszyklen aufgetreten. Wären die Coccidien direkt abhängig von den Aktivitäts-Rhythmen des Wirtes oder einem davon abhängigen (beispielsweise neuronalen) Informationsmolekül, müßten sie der Resynchronisation dieser Rhythmen in regelmäßiger Weise „nachhinken“.

Weiterhin konnte in früheren Untersuchungen an pinealektomierten Spatzen gezeigt werden, daß Coccidien – auch bei *gleichzeitiger* Arrhythmie von Futter- und Hüpfaktivität – eine circadiane Rhythmik beibehielten (Keinath, 1998, S. 65). Dies spricht sehr für die Existenz einer endogenen Inneren Uhr der Coccidien, obwohl es sich dabei auch um die passive Beeinflussung der Parasiten durch einen intern desynchronisierten Suboszillator handeln könnte.

Andererseits könnte es sich jedoch auch um einen andersgearteten Informationsträger zur direkten Übertragung eines Rhythmus handeln, der als

exogener Zeitgeber die Parasiten passiv beeinflussen könnte. Hier kommen humorale Botenstoffe, wie z.B. Hormone (z.B. Adrenalin, Cortisol, Melatonin, Prokineticin 2 – s. Kapitel 4.1., S. 125), oder Nahrungsabbauprodukte (Glucose) in Frage.

Als ein solcher Informationsträger wäre eine Parasiten-nahe Melatoninquelle denkbar, die auch nach Entfernung anderer Melatonin-produzierenden Organe (Pinealorgan, Retina) unabhängig eine periodische Melatoninsekretion bewirken könnte und somit einen bis dato unerkannt oder unbeachtet gebliebenen Zeitgeber darstellen könnte.

Spekuliert wird beispielsweise über eine unabhängige „Darmuhr“ bei Vögeln (Gwinner, persönliche Mitteilung). Dabei könnte es sich um ein – trotz Arrhythmie des übergeordneten Schrittmachersystems – schwingungsfähiges System mit rhythmischer Melatoninproduktion handeln.

Allerdings war in einer (unter 4.1., S.116 bereits diskutierten) Studie von Van ´t Hof und Gwinner (1999, S. 185) bei Zebrafinken nach Pinealektomie kein circadianer Rhythmus des Darm-Melatonins mehr darstellbar. Bei Tauben konnte dies hingegen gezeigt werden (Vukkari et al., 1985, S. 263).

Hier wäre die in-vitro-Kultivierung von Enterozyten zur Messung von Melatoninkonzentrationen im Kulturmedium ein aufschlußreicher Versuch.

Für einen selbst-erregten endogenen Oszillator der Coccidien sprechen in diesem Versuch die Entwicklung eines Freilaufs (in Versuchsabschnitt 4) und die unterschiedliche Geschwindigkeit der Resynchronisation (gemessen in Übergangszyklen) zwischen Parasiten, Aktivitäts-Rhythmen und Umwelt-Zeitgeber.

Auch für andere Einzeller, wie z.B. *Gonyaulax polyedra*, konnte die Existenz endogener Oszillatoren gezeigt werden (Roenneberg und Merrow, 2002, S. 62).

Zur endgültigen Klärung der Frage nach einem endogenen Oszillator müßten Coccidien in vitro kultiviert und unterschiedlichen Zeitgebern ausgesetzt werden. So wäre eine circadiane Rhythmik der Parasiten nachweisbar. Nach Turner und Box (1970, S. 1218) sind *Isospora lacazei* in Embryonalgewebe der Sperlingsart *Passer domesticus domesticus* kultivierbar.

Ob nun passiv, oder durch Synchronisation einer endogenen Inneren Uhr, kann festgehalten werden, daß auch die Futtergabe als Zeitgeber für die Coccidien-Ausscheidung fungieren kann. Für die Hüpfaktivität gilt dabei, daß die Licht-Dunkel-Periodik einen stärkeren Zeitgeber darstellt, als die Futterperiodik. Die Frage, ob die Coccidien eine eigene endogene Innere Uhr besitzen, konnte durch diesen Versuch nicht schlüssig beantwortet werden. Setzt man eine solche Innere Uhr voraus, kann Futterrestriktion als ein möglicher Zeitgeber für die Coccidien festgehalten werden.

4.4. Helles Licht

Bei diesem Versuch wurden direkt im Anschluß an den 1. Versuch dieselben vier Coccidien-infizierten Spatzen für zehn Tage einem LD-Zyklus mit 300:0 Lux ausgesetzt.

Bei allen Tieren führte die gesteigerte Beleuchtungsstärke zu einer weniger breit gestreuten Aktivität zu Beginn der Aktivitäts-Phase und damit zu einem Verschwinden (Hüpfaktivität) bzw. zu einer Reduktion (Futteraktivität) der Antizipation. Die circadiane Rhythmik von $\tau = 24$ war für einige Tage deutlicher ausgeprägt, so daß man von einer stabilisierenden, stärker synchronisierenden Wirkung einer stärkeren Beleuchtungsstärke als Zeitgeber ausgehen kann.

Die Rhythmik der Oozystenausscheidung hingegen zeigte keine Reaktion auf die Lichtintensität. Das Maximum war weiterhin 9,3 Stunden nach Lichtbeginn zu finden, die Periodenlänge τ_c blieb konstant bei 24 Stunden.

Im quantitativen Vergleich bewirkte die 300 Lux-Beleuchtungsstärke für zwei bis vier Tage (im Mittel 3,3; SD 0,83) bei allen vier Tieren eine vorübergehende Steigerung der Oozysten Zahlen im Vogelkot. Das Maximum war nach 5 bis 7 Tagen erreicht (im Mittel 5,8; SD 0,83). Im Anschluß fiel die Zahl der Oozysten wieder auf das Niveau vor Beginn des 2. Versuchs zurück. Eine ähnliche Steigerung der Anzahl der Oozysten konnte auch ein bis zwei Tage nach Reinfektion der Spatzen mit Coccidien beobachtet werden, allerdings war der Oozystenanstieg nach Steigerung der Beleuchtungsstärke etwas stärker.

Dieses Ergebnis im quantitativen Vergleich könnte im Zusammenhang mit einer Veränderung des Melatoninspiegels interpretiert werden. Durch den Lichtimpuls wird weniger Melatonin im Pinealorgan produziert, so daß die Plasmakonzentration abfällt. Eine mögliche These wäre hier, daß die Reproduktion der Coccidien durch Melatonin gehemmt sein könnte und sich bei dessen Wegfall deutlich steigern könnte. Allerdings war dieser Effekt nur einmalig zu verzeichnen..

Diese These steht im Gegensatz zu einer Studie von Macias et al. (1999, S. 86), in welchem bei den epimastigoten Formen des Einzellers *Trypanosoma cruzi* in Kultur durch einen zweistündigen Lichtpuls eine Wachstumshemmung und eine gesteigerte Expression von Hitze-Schock-Proteinen nachgewiesen wurde. Es wurde die Vermutung ausgesprochen, daß die Syntheserate durch den Mangel an (endogenem) Melatonin gehemmt wurde.

Auch hier wäre ein Versuch interessant, in dem Coccidien in vitro kultiviert würden. Zum einen könnten sie unterschiedlichen Lichtschemata ausgesetzt werden, zum anderen könnte auch die Wirkung von exogenem Melatonin auf die Wachstumsrate beobachtet werden und – ganz im Sinne dieses Versuchs – „mehr Licht in die Sache“ bringen.

5. Zusammenfassung

Biologische Rhythmen sind ein in allen Bereichen der Biologie und Medizin vorkommendes Phänomen. Dabei zeigen insbesondere circadiane Rhythmen eine ubiquitäre Präsenz.

In dieser Arbeit wurde das chronobiologische Verhalten von Coccidien (*Isospora lacazei*) bei Haussperlingen (*Passer domesticus*) als Beispiel eines Wirt-Parasit-Modells untersucht.

Die zur Ordnung der Coccidien gehörende Darmprotozoen-Art *Isospora lacazei*, welche bei Haussperlingen gehäuft auftritt, wird rhythmisch zu bestimmten Tageszeiten mit dem Kot ausgeschieden.

In dieser Arbeit wurde die circadiane Ausscheidungs-Periodik der *Isospora*-Oozysten in Abhängigkeit von der Verhaltensperiodik der Vögel (Hüpf- und Freßaktivität) unter verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht.

Dieses Modell ist besonders geeignet, weil bei Vögeln die Aktivitäts-Rhythmen – ohne Beeinflussung der Tiere – leicht zu messen sind, eine hohe Kotabgabefrequenz besteht und die Versuchsbedingungen gut steuerbar sind. Außerdem sind Sperlinge in freier Natur zu einem hohen Anteil mit den nicht humanpathogenen *Isospora lacazei* infiziert, ohne dadurch klinisch stark beeinträchtigt zu sein.

Circadiane Rhythmen bei Parasiten sind ein aus medizinischer und allgemein-physiologischer Sicht sehr interessantes Thema. Wichtige Beispiele für rhythmische Parasitosen beim Menschen sind die zyklisch auftretenden Fieberschübe bei Malaria oder die circadiane Nachweisbarkeit von Mikrofilarien im peripheren Blut. Dabei ist der Mechanismus der rhythmischen Phänomene, die mit einer eindrucksvollen Präzision auftreten, noch so gut wie unbekannt. Auch die Beziehungen der circadianen Rhythmik des Wirts mit der ihrer Parasiten lassen noch viele Fragen offen.

Es wurden insbesondere die Fragen untersucht, ob die Coccidien über eine eigene endogene Innere Uhr verfügen, und wenn ja, durch welche Zeitgeber sie synchronisiert werden können und inwiefern sie dabei von den Aktivitäts-Rhythmen der Wirttiere (Freß- und Hüpfaktivität) beeinflußt werden. Auch die Reaktion der Coccidien auf höhere Lichtintensitäten wurde erforscht.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Solange der Umwelt-Zeitgeber Licht-Dunkel mit einer Periodenlänge (T) von 24 Stunden existierte, waren Wirt und Parasit mit diesem Zeitgeber und auch untereinander synchronisiert („interne Synchronisation“).
2. Wurde die Periodenlänge (T) des Zeitgebers Licht-Dunkel auf 25 Stunden verlängert, blieben die Aktivitäts-Rhythmen (Freß- und Hüpfaktivität) der Sperlinge weiterhin mit dem Zeitgeber synchronisiert, während die Coccidien-Ausscheidung ein instabiles Verhalten zeigte. Sie war nur noch relativ koordiniert mit dem Zeitgeber und damit desynchronisiert. Dies kann als eingeschränkter Mitnahmebereich der Coccidien-Rhythmik gewertet werden.
3. Auch bei einer Verkürzung der Periodenlänge (T) des Zeitgebers Licht-Dunkel auf 23 Stunden blieben die Aktivitäts-Rhythmen synchronisiert, während die Coccidien-Ausscheidung bei einigen Sperlingen synchronisiert war und bei einigen Sperlingen relativ koordiniert und damit desynchronisiert wurde. Erst spät stellte sich bei allen Sperlingen eine Synchronisation ein. Eine Periodenlänge von 23 Stunden stellte also einen Grenzwert des Mitnahmebereichs der Coccidien-Rhythmik dar. Die Resynchronisationsdauer der Coccidien-Rhythmik gestaltete sich kürzer als die der Aktivitäts-Rhythmen.
4. Unter Konstantbedingungen im Dauer-Dämmerlicht (LLdim) – und damit mit dem Wegfall jeglicher Umweltzeitgeber – entwickelten die Sperlinge in ihrer Freß- und Hüpfaktivität einen Freilauf bzw. eine Arrhythmie. Und auch die Coccidien-Ausscheidung zeigte eine freilaufende Rhythmik, die in ihrer Periodenlänge (τ) ähnlich derjenigen der Hüpfaktivität war.
5. Unter Wiedereinführung des Umwelt-Zeitgebers Futtergabe-Futterrestriktion kam es zu einer Resynchronisation sowohl der Aktivitäts-Rhythmen der Sperlinge wie auch der Periodik der Coccidien-Ausscheidung. Allerdings zeigte sich bei der Hüpfaktivität anfangs noch ein instabiles Verhalten. Die Dauer bis zur Resynchronisation war in diesem Fall bei den Aktivitäts-Rhythmen kürzer als bei der Coccidien-Ausscheidung.

Schlußfolgerungen:

Solange die Periodenlänge (T) eines Umwelt-Zeitgebers gleich 24 Stunden ist, sind die Aktivitäts-Rhythmen der Vögel und die Rhythmik der Coccidien-Ausscheidung synchronisiert.

Davon unterscheidet sich die Situation bei einer Periodenlänge des Licht-Dunkel-Zeitgebers von 23 bzw. 25 Stunden.

Aufgrund 1. der relativen Koordination bzw. Desynchronisation der Coccidien-Rhythmik bei bestehender Synchronisation der Aktivitäts-Rhythmen sowie 2. aufgrund der unterschiedlichen Resynchronisationszeiten von Aktivitäts-Rhythmen und Coccidien ist die Existenz einer endogenen Uhr der Coccidien wahrscheinlich, auch wenn sie dadurch nicht bewiesen ist.

Zweifelsohne ist die Coccidien-Rhythmik unabhängig von den Aktivitäts-Rhythmen und unterliegt – mit oder ohne eigener Innerer Uhr – direkt dem circadianen Schrittmacher-System oder einem von den Aktivitäts-Rhythmen unabhängigen Suboszillator (wie es zum Beispiel in Form einer „Darmuhr“ denkbar wäre).

Sowohl Licht-Dunkel-Zyklen als auch eine Futterrestriktions-Periodik stellen potente Umwelt-Zeitgeber für die Coccidien dar. Allerdings war in diesen Versuchen der Mitnahmebereich der Coccidien auf Periodenlängen (T) von 23 bis 25 Stunden begrenzt.

Bei intensiverem Licht (500 Lux) besteht eine stärkere Synchronisation mit dem Zeitgeber. In der quantitativen Analyse besteht eine reaktive einmalige Steigerung der absoluten Coccidien-Zahlen nach drei bis sieben Tagen. Auch die Hüpf- und Freßaktivität ist gesteigert.

6. Literaturverzeichnis

Akhtar R.A., Reddy, A.B., Maywood, E.S., Clayton, J.D., King, V.M., Smith, A.G., Gant, T.W., Hastings, M.H., Kyriacou, C.P., *Curr. Biol.* 12, 2002, 540-550

Arendt, J., Importance and Relevance of Melatonin to Human Biological Rhythms., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 427-431

Aschoff, J., Exogenous and endogenous components in circadian rhythms., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 25, 1960, S. 11-26

Aschoff, J., Circadian rhythms within and outside their ranges of entrainment. In: „Environmental Endocrinology“, Assenmacher, I., Farner, D. (Eds.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1978, 172-195

Aschoff, J., Circadian rhythms: Influences of internal and external factors on the period measured in constant conditions., *Zeitschrift Tierpsychologie* 49, 1979, 225-249

Aschoff, J., Circadian rhythms: Interference with and dependence on workrest schedules., In: “The 24 Hour Workday. A Symposium on Variations in Work-Sleep Schedules.“ Johnson, L.C., Tepas, D.I., Colquhoun, W. P., Colligan, M.J. (Eds.), National Institute for Occupational safety and Health, Washington, D.C., 1980

Aschoff, J., A Survey on Biological Rhythms., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 3-8

Aschoff, J., Freerunning and Entrained Circadian Rhythms., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 81-92

Aschoff, J., Annual Rhythms in Man., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 475-487

Aschoff, J., Glossary, In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 547-548

Aschoff, J., Temporal orientation: circadian clocks in animals and humans., *Anim. Behav.* 37, 1989, 881-896

Aschoff, J., Hoffmann, K., Pohl, H., Wever, R., Re-entrainment of circadian rhythms after phase shifts of the zeitgeber., *Chronobiologia* 2, 1975, 23-78

Aschoff, J., Pohl, H., Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment., *Naturwissenschaften* 65, 1978, S. 80-84

Aschoff, J., Saint Paul, U. von, Wever, R., Die Lebensdauer von Fliegen unter dem Einfluß von Zeitverschiebungen., *Naturwissenschaften* 58, 1971, 574

Aschoff, J., Wever, R., Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber., *Naturwissenschaften* 49, 1962, 337-342

Aschoff, J., Wever, R., The circadian System of Man., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 311-331

Balsalobre, A., Damiola, F., Schibler, U., A serum shock induces gene expression in mammalian tissue culture cells., *Cell* 93, 1998, 929-937

Bell-Pedersen, D., Understanding circadian rhythmicity in *Neurospora crassa*: from behavior to genes and back again. *Fungal Genet. Biol.* 29, 2000, 1-18

Berthold, P., Circannuale Rhythmik: Freilaufende selbsterregte Periodik mit lebenslanger Wirksamkeit bei Vögeln., *Naturwissenschaften*, 1978, 651

Berthold, P., Gwinner, E., and Klein, H., Circannuale Periodik bei Grasmücken. I. Periodik des Körpergewichts, der Mauser und der Nachtunruhe bei *Sylvia atricapilla* und *S. borin* unter verschiedenen konstanten Bedingungen., *Journal für Ornithologie* 113, 1972, 170-190

Besharse, J.C., Iuvone, P.M., Circadian clock in *Xenopus* eye controlling retinal serotonin N-acetyltransferase., *Nature* 305, 1983, 133-135

Binkley, S., Kluth, E., Menaker, M., Pineal function in sparrows: Circadian rhythms and body temperature., *Science* 174, 1971, 311-314

Block, G.D., McMahon, D.G., Cellular analysis of the Bulla ocular circadian pacemaker system. III. Localization of the circadian pacemaker., *J. Comp. Physiol.* 155, 1984, 387-395

Bogea, T., Favre, T.C., Rotenberg, L., Silva, H.S., Pieri, O.S., Circadian pattern of cercarial emergence in *Schistosoma mansoni* (Platyhelminthes: Digenea) from isolated *Biomphalaria glabrata*., *Chronobiol. Int.* 13, 1996, 93-101

Boivin, D.B., Duffy, J.F., Kronauer, R.E., Czeisler, C.A., Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light., *Nature* 379, 1996, 540-542

Brandstätter, R., The Circadian Pacemaking System of Birds., In: „Biological Rhythms“, Vinod Kumar (Ed.), 2002, 144-163

Brandstätter, R., Abraham, U., Albrecht, U., Initial demonstration of rhythmic per gene expression in the hypothalamus of a non-mammalian vertebrate, the house sparrow., *Neuro Report* 12, 2001, 1167-1170

Bretzl, H., „Botanische Forschungen des Alexanderzuges.“, B.G.Teubner, Leipzig, 1903

Brzezinski, A., Melatonin in Humans., *N. Engl. J. Med.* 336, 1997, 186-195

Bubenik, G.A., Blask, D.E., Brown, B.M., Maestroni, G.J., Pang, S.F., Reiter, R.J., Viswanathan, M., Zisapel, N.; Prospects of the clinical utilization of melatonin., *Biol. Signals Recept.* 7, 1998, 195-219

Bünning, E., Zur Kenntnis der erblichen Tagesperiodizität bei den Primärblättern von *Phaseolus multiflorus.*, *Jb. Wiss. Bot.* 81, 1935, 411-418

Cajochen, K., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 432-437

Cardinali, D.P., The human body circadian: How the biologic clock influences sleep and emotion., *Neuroendocrinol. Lett.* 21, 2000, 9-15

Cassone, V.M., Melatonin: Time in a bottle., In: „Oxford Reviews of Reproductive Biology“, Vol. 12; Mulligan, S.R. (Ed.), Oxford University Press, Oxford, 1990, 319-367

Cassone, V.M., The self-same beat of time's wide wings., *PNAS* 97, 2000, 11677-11679

Cassone, V.M., Menaker, M., Is the avian circadian system a neuroendocrine loop?, *J. Exp. Zool.* 232, 1984, 539-549

Cheng, M.Y., Bullock, C.M., Li, C., Lee, A.G., Bermak, J.C., Belluzzi, J., Weaver, D.R., Leslie, F.M., Zhou, Q.Y., Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus., *Nature* 417, 2002, 405-410

Chong, N.W., Cassone, V.M., Bernard, M., Klein, D.C., Iuvone, P.M., Circadian expression of tryptophan hydroxylase mRNA in the chicken retina., *Mol. Brain. Res.* 61, 1998, 243-250

Christy, J.H., Adaptive significance of reproductive cycles in the fiddler crab *Uca pugilator*: A hypothesis., *Science* 199, 1978, 453-455

Cloudsley-Thompson, J.L., „Rhythmic Activity in Animal Physiology and Behaviour“, Academic Press, New York, London, 1961

- Cranston, W.I., Brown, W., Diurnal variation in plasma volume in normal and hypertensive subjects., *Clin. Sci. Mol. Med.* 25, 1963, 107-114
- Crosthwait, S.C., Dunlap, J.C., Loros, J.J., Neurospora wc-1 and wc-2: transcription, photoresponses and the origin of circadian rhythmicity., *Science* 276, 1997, 763-769
- Cutler, W.B., Lunar and menstrual phase locking., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137, 1980, 834-839
- Daan, S., Albrecht, U., van der Horst, G.T., Illnerova, H., Roenneberg, T., Wehr, T.A., Schwartz, W.J., Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes?, *J. Biol. Rhythms.* 16(2), 2001, 105-11
- Dagan, Y., Circadian Rhythm Sleep Disorders (CRSD) in psychiatry – a review., *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 39, 2002, 19-27
- Danilenko, K.V., Putilov, A.A., Russkikh, G.S., Duffy, L.K., Ebbesson, S.O., Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder., *Arctic Med. Res.* 53, 1994, 137-14,
- De Candolle, A. P., „Physiologie Vegetale“, Vol.2, Bechet Jeune, Paris, 1832
- Delagrangé, P., Atkinson, J., Boutin, J.A., Casteilla, L., Lesieur, D., Misslin, R., Pellisier, S., Pénicaud, L., Renard, P., Therapeutic Perspectives for Melatonin Agonists and Antagonists., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 442-448
- De Mairan J., Observation botanique., *Histoire de l'Academie Royale des Sciences*, 1729, 35-36
- Dierschke, D.J., Bhattacharya, A.N., Atkinson, .E., and Knobil, E., Circoral oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey., *Endocrinology* 87, 1970, 850-853
- Dijk, D.J., Lockley, S.W., Functional Genomics of Sleep and Circadian Rhythm, Invited review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity., *J. Appl. Physiol.* 92, 2002, 852-862
- Dijk, D.J., Neri, D.F., Wyatt, J.K., Ronda, J.M., Riel, E., Ritz-De Cecco, A., Hughes, R.J., Elliott, A.R., Prisk, G.K., West, J.B., Czeisler, C.A., Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281, 2001, 1647-1664
- Dunlap, J.C., Molecular bases for circadian clocks., *Cell* 96, 1999, 271-290
- Ebihara, S., Gwinner, E., Different circadian pacemakers control feeding and locomotor activity in European starlings., *J. Comp. Physiol. A.* 171, 1992, 63-67

- Eckert, J., Protozoen. In: „Medizinische Mikrobiologie“, Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1998, 9. Auflage, 484-556
- Emery, P., So, W.V., Kaneko, M., Hall, J.C., Rosbash, M., CRY, a *Drosophila* clock an light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity., *Cell*. 95, 1998, 669-679
- Enright, J.T., Entrainment of A Tidal Rhythm., *Science*, Wash 133, 1965, 864-867
- Enright, J.T., Temporal precision in circadian systems: a reliable neuronal clock from unreliable components?, *Science*. 209, 1980, 1542-1545
- Enright, J.T., Data Analysis, In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 21-38
- Flohrs, K., Biorhythmische Interaktion in einem Wirt-Parasit-System: Experimentelle Untersuchungen am Beispiel der Kokzidiose des Haussperlings, Dissertation,. Fak. f. Med., Technisch. Univ. München, 2002
- Foster, R.G., Grace, M.S., Provencio, I., Degrip, W.J., Garcia-Fernandez, J.M., Identification of vertebrate deep brain photoreceptors., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18, 1994, 541-546
- Freedman, M.S., Lucas, R.J., Soni, B., von Schantz, M., Munoz, M., David-Gray, Z., Foster, R., Regulation of mammalian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors., *Science* 284, 1999, 502-504
- Fuller, C.A., Hefner, J., Wrosch, E., Oocyst output, periodicity, and immunity of two deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) eimerians (*Eimeria arizonensis* and *Eimeria delicata*)., *J. Parasitol.* 81(2), 1995, 187-194
- Gaston, S., Menaker, M., Pineal function: The biological clock in the sparrow?, *Science* 160, 1968, 1125-1127
- Görl, M., Merrow, M., Huttner, B., Johnson, J., Roenneberg, T., Brunner, M., A PEST-like element in FREQUENCY determines the length of the circadian period in *Neurospora crassa*., *EMBO J.* 20, 2001, 7074-7084
- Grulet, O., Landau, I., Baccam, D., Isospora from the domestic sparrow; multiplicity of species., *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 57(3), 1982, 209-235
- Gwinner, E., Entrainment of a circadian rhythm in birds by species-specific song cycles (*Aves*, *Fringillidae*: *Carduelis spinus*, *Serinus serinus*)., *Experientia* 22, 1966, 765-766
- Gwinner, E., Effects of pinealectomy on circadian locomotor activity rhythms in European starlings, *Sturnus vulgaris*., *J. Comp. Physiol.* 126, 1978, 123-125

Gwinner, E., Annual Rhythms: Perspektive., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 381-389

Gwinner, E., Circannual Systems., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 391-410

Gwinner, E., In: „Circadian Clocks in Ecology“, Hiroshige, T., Honma, K. (Eds.), Hokkaido, University Press, Sapporo, 1989, 127-153

Gwinner, E., Hau, M., The pineal gland, circadian rhythms, and photoperiodism., In: „Sturkie’s Avian Physiology“, fifth edition, Whittew, G.C. (Ed.), Academic Press, New York, 2000, 557-568

Gwinner, E., Hau, M., Heigl, S., Melatonin: Generation and Modulation of Avian Circadian Rhythms., *Brain Res. Bull.* 44, 1997, 439-444

Gwinner, E., Schwabl-Benzinger, I., Schwabl, H., Dittami, J., Twenty-four hour melatonin profiles in a nocturnally migrating bird during and between migratory seasons., *Gen. Comp. Endocrinol.* 90, 1993, 119-124

Hardtland-Rowe, R., Lunar Rhythm in the emergence of an ephemeropteran., *Nature* 176, 1955, 657

Hastings, M.H., A gut feeling for time., *Nature* 417, 2002, 391-392

Hastings, M.H., Maywood, E.S., Circadian clocks in the mammalian brain., *Bioessays* 22, 2000, 23-31

Hau, M., Gwinner, E., Circadian entrainment by feeding cycles in house sparrows, *Passer domesticus.*, *J. Comp. Physiol. A* 179, 1992, 403-409

Hawking, F., Circadian and other Rhythms of Parasites., *Adv. Parasitol.*, 1975, 123-182

Hayden, P., Lindberg, R.G., Circadian rhythm in mammalian body temperature entrained by cyclic pressure changes., *Science* 164, 1969, 1288-1289

He, Q., Cheng, P., Yang, Y., Wang, L., Gardner, K.H., Liu, Y., White Collar-1, a DNA Binding Transcription Factor and a Light Sensor., *Science* 297, 2002, 840-843

Heigl, S., Gwinner, E., Periodic melatonin in the drinking water synchronizes circadian rhythms in sparrows., *Naturwissenschaften* 81, 1994, 83-85

Hemmeter, U.M., Hamark, L., Bäcker, A., Thum, A., Tocamora, R., Penzel, T., Krieg, J.C., Aktivität und Tag-Nachtrhythmus bei Patienten mit Depression

- und Schizophrenie: Eine Pilotstudie zur Anwendung der Aktimetrie bei psychiatrischen Patienten., *Somnologie* 6, 2002, 124-132
- Hendrick, J.C., Crasson, M., Hagelstein, M.T., Bruls, E., Legros, J.J., Urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin in normal subjects: statistical approach to the influence of age and sex., *Ann. Endocrinol (Paris)* 63, 2002, 3-7
- Hogenesch, J.B., Guo, Y.-Z., Jain, S., Bradfield, C.A., The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998, 5474-5479
- Holzberg, D., Albrecht, U., The Circadian Clock: A Manager of Biochemical Processes Within the Organism., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 339-343
- Hufeland, C.W., „Makrobiotik oder die Kunst das menschliche Leben zu verlängern.“, G. Reimer, Berlin, 1823
- Janitschke, K., Nematoden (Rundwürmer). In: „Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie“, Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, 4. Auflage, 795-814
- Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Okawa, M., Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders., *Psychiatry Clin. Neurosci.* 54, 2000, 381-382
- Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M., „Medizinische Mikrobiologie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1998, 9. Auflage
- Keinath, S., Die Chronobiologie der Kokzidiose (*Isospora lacazei*) des Haussperlings (*Passer domesticus*): Experimentelle Untersuchungen am Modell eines Wirt-Parasit-Systems, Dissertation, Med. Fak., Technisch. Univ. München, 1998
- King, V.M., Follett, B.K., C-fos expression in the putative avian suprachiasmatic nucleus., *J. Comp. Physiol. A* 180, 1997, 541-551
- Klotter, K., General properties of oscillation rhythms., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 25, 1960, S. 185-187
- Knott, C., Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungs-Periodik von Darmcoccidien beim Haussperling., Diplomarbeit, Fak. F. Biowiss., Technisch. Univ., 1992
- Knutsson, A., Health disorders of shift workers., *Occup. Med. (Lond.)* 53, 2003, 103-108
- Koolman, J., Röhm, K.-H., „Taschenatlas der Biochemie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994

- Kramer, G., Experiments on bird orientation., *Naturwissenschaften* 94, 1952, 265-285
- Kuchling, H., „Taschenbuch der Physik“, 11. Auflage, Harri-Deutsch-Verlag, Thun, Frankfurt a.M., 1988
- Kumar, V., Preface, In: „Biological Rhythms“, Kumar, K. (Ed), Narosa Publishing House, New Delhi, India, 2002, 1-2
- Kumar, V., Gwinner, E., Van't Hof, T.J., Circadian rhythms of melatonin in the European starling exposed to different lighting conditions: Relationship with locomotor and feeding rhythms., *J. Comp. Physiol. A* 186, 2000, 205-215
- Langer, M., Hartmann, J., Turkof, H., Waldhauser, F., Melatonin in the human – an overview., *Wien. Klin. Wochenschr.* 109, 1997, 707-713
- Law, S.P., The regulation of menstrual cycle and its relationship to the moon., *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 65, 1986, 45-48
- Lee, P.P., Pang, S.F., Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract., *Biol. Signals* 2, 1993, 181-193
- Li, M., Bullock, C.M., Knauer, D.J., Ehlert, F.J., Zhou, Q.Y., Identification of two prokineticin cDNAs: recombinant proteins potently contract gastrointestinal smooth muscle., *Mol. Pharmacol.* 59, 2001, 692-698
- Liu, X.P., Song, J.G., Chronopharmacology of tramadol in mice., *Yao Xue Xue Bao* 36, 2001, 561-564
- Löffler, G., Petrides, P.E., „Biochemie und Pathobiochemie“, 5. Auflage., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1997
- Lotze, M., Treutwein, B., Roenneberg, T., Daily rhythm of vigilance assessed by temporal resolution of the visual system., *Vision Res.* 40, 2000, 3467-3473
- Macías, M., Rodríguez-Cabezas, M.N., Reiter, R.J., Osuna, A., Acuna-Castroviejo, D., Presence and effects of melatonin in *Trypanosoma cruzi*., *J. Pineal Res.* 27, 1999, 86-94
- Marimuthu, G., Subbaraj, R., Chandrashekar, M.K., Social synchronization of the activity rhythm in a cave-dwelling insectivorous bat., *Naturwissenschaften* 65, 1978, 6000-6003
- Mehlhorn, H. (Ed.), „Encyclopedic reference of parasitology., Biology, structure, function.“, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2001a, 2. Auflage
- Mehlhorn, H. (Ed.), „Encyclopedic reference of parasitology., Disease, treatment, therapy.“, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2001b, 2. Auflage

- Menaker, M., Biological Clocks at the End of the 20th Century., In: „Biological Rhythms“, Kumar, K. (Ed), Narosa Publishing House, New Delhi, India, 2002, S. 1-4
- Menaker, M., Tosini, G., Evolution of Vertebrate Circadian Systems. In: „Sixth Sapporo Symposium on Biological Rhythms: Circadian Organization and Oscillatory Coupling“, Honma, K., Honma, S. (Eds.), Hokkaido University Press, Sapporo, 1996, 37-52
- Menaker, M., Zimmerman, N.H., The role of the pineal in the circadian system of birds., *Am. Zool.* 16, 1976, 45-55
- Mendels, J., Cochrane, C., The nosology of depression: the endogenous-reactive concept., *Am. J. Psychiatry* 124, 1968, 1-11
- Merrow, M., Franchi, L., Dragovic, Z., Görl, M., Johnson, J., Brunner, M., Macino, G., Roenneberg, T., Circadian regulation of the light input pathway in *Neurospora Crassa.*, *EMBO J.* 20, 2001, 307-315
- Moore, R.Y., Silver, R., Suprachiasmatic nucleus organization., *Chronobiol. Int.* 15, 1998, 475-487
- Moore-Ede, M.C., Sulzman, F., Internal Temporal Order. In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 215-238
- Moore-Ede, M.C., Sulzman, F., Fuller, C., „The clocks that time us, Physiology of the Circadian Timing System“, Moore-Ede, M.C., Sulzman, F.M., Fuller, C.A. (Eds.), Harvard University Press, Cambridge-Massachusetts-London, 1982
- Moreau, R.E., Equatorial reflections on periodism in birds., *Ibis* 1, 1931, 553-570
- Morse, D., Markovic, P., Roenneberg, T., Several clocks may simplify the circadian system of *Gonyaulax.*, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 29(1), 1996, 101-103
- Morse, D., Milos, P.M., Roux, E., Hastings, J.W., Circadian regulation of bioluminescence in *Gonyaulax* involves translational control., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 1989, 172-176
- Mpoame, M., Tchoumboue, J., Periodic release of *Eimeria* species oocysts from chicken during daytime hours in a tropical environment., *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 49(3), 1996, 227-228
- Nakahara, K., Murakami, N., Nasu, T., Kuroda, H., Murakami, T., Individual pineal cells in chick possess photoreceptive, circadian clock and melatonin-synthesising capacities in vitro., *Brain Res.* 774, 1997, 242-245

- Naylor, E., Atkinson, R.J.A., Pressure and the Rhythmic Behaviour of Inshore Marine Animals., Symp. Soc. exp. Biol. 26, 1972, 395-415
- Neumann, D., Tidal and Lunar Rhythms, In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 351-377
- Njus, D., Gooch, V.D., Hastings, J.W., Precision of the *Gonyaulax* circadian clock., Cell Biophys. 3, 1981, 223-231
- Norgren, R.B., Silver, R., Retinohypothalamic projections and the suprachiasmatic nucleus in birds., Brain Behav. Evol. 34, 1989, 73-83
- Oksche, A., Farner, D.S., Neurohistological studies of the hypothalamo-hypophysial system of *Zonotrichia leucophrys gambelii* (Aves, Passeriformes) with special attention to its role in the control of reproduction., Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 48, 1974, 1-136
- Olde-Rikkert, M.G., Rigaud, A.S., Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review., Gerontol. Geriatr. 34(6), 2001, 491-497
- Otsuka, M., Kato, K., Murai, I., Asai, S., Iwasaki, A., Arakawa, Y., Roles of nocturnal melatonin and the pineal gland in modulation of water-immersion restraint stress-induced gastric mucosal lesions in rats., J. Pineal Res. 30, 2001, 82-86
- Parmar, P., Limson, J., Nyokong, T., Daya, S., Melatonin protects against copper-mediated free radical damage., J. Pineal Res. 32, 2002, 237-242
- Pittendrigh, C.S., On temperature independence in the clock-system controlling emergence in *Drosophila*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 40, 1954, 1018-1029
- Pittendrigh, C.S., Circadian Systems: Entrainment., In: „Handbook of Behavioral Neurobiology 4, Biological Rhythms“, Aschoff, J. (Ed.), Plenum Press, New York and London, 1981, 95-123
- Pittendrigh, C.S., Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher., Ann. Rev. Physiol. 55, 1993, 17-54
- Pohl, R., Tagesrhythmus in phototaktischem Verhalten der *Euglena gracilis*., Z. Naturforsch. 3, 1948, 367-374
- Radzialowski, F.M., Bousquet, W.F., Circadian rhythm in hepatic drug metabolizing activity in the rat., Life Sci. 6, 1967, 2545-2548
- Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C., Menaker, M., Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period., Science 247, 1990, 975-978

- Reichenow, E., „Lehrbuch der Protozoenkunde“, Gustav-Fischer-Verlag Jena, 1952, 6. Aufl., 2. Teil
- Reinberg, A., Zagula-Mally, Z.W., Ghata, J., Halberg, F., Circadian rhythm in duration of salicylate excretion referred to phase of excretory rhythms and routine., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124, 1967, 826-832
- Renner, M., Ein Transozeanversuch zum Zeitsinn der Honigbiene., *Naturw.* 42, 1955, 540-541
- Richter, C.P., A behavioristic study of the activity of the rat., *Comp. Psych. Monographs* 1, 1922, 1-55
- Roenneberg, T., Aschoff, J., Annual rhythm of human reproduction: II. Environmental correlations., *J. Biol. Rhythms* 5(3), 1990, 217-239
- Roenneberg, T., Deng, T.-S., Photobiology of the *Gonyaulax* circadian system: I Different phase response curves for red and blue light., *Planta* 202, 1997, 494-501
- Roenneberg, T., Foster, R.G., Twilight Times-Light and the circadian system., *Photochem. Photobiol.* 66, 1997, 549-561
- Roenneberg, T., Mellow, M., The Circadian Systems of Cells., In: „Biological Rhythms“, Kumar, K. (Ed), Narosa Publishing House, New Delhi, India, 2002, S. 60-70
- Roenneberg, T., Morse, D., Two circadian oscillators in one cell., *Nature* 362, 1993, 362-364
- Roenneberg, T., Rehman, J., Nitrate, a nonphotic signal for the circadian system., *FASEB J.* 10, 1996, 1443-1447
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., Mellow, M., Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes., *J. Biol. Rhythms* 18, 2003, 80-90
- Rohr, U.D., Herold, J., Melatonin deficiencies in women., *Maturitas* 41, 2002, 85-104
- Romer, A.S., „Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere“, Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin, 1959
- Ross, C., Davies, P., Whitehouse, W., Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study., *Dev. Med. Child. Neurol.* 44(5), 2002, 339-344
- Sanchez de la Pena, S., Halberg, F., Schweiger, H.G., Eaton, J., Sheppard, J., Circadian temperature rhythm and circadian-circaseptan (about 7-day) aspects of murine death from malaria., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 175, 1984, 196-204

- Saunders, D.S., „An Introduction to Biological Rhythms. Tertiary Level Biology“, Blackie & Son Ltd., Glasgow and London, 1977
- Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Brydon, L., Jockers, R., Ravid, R., Wirz-Justice, A., Müller-Spahn, F., Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients., *J. Pineal Res.* 32, 2002, 59-62
- Schuster, C., Experimentelle Untersuchungen zur Zeitstruktur einer Wirt-Parasit-Beziehung am Modell des coccidieninfizierten Haussperlings, Dissertation., Fak. f. Med., Technisch. Univ. München, 1998
- Scott, A.J., Shift work and health., *Prim. Care* 27, 2000, 1057-1079
- Seron-Ferre, M., Torres, C., Parraguez, V.H., Vergara, M., Valladares, L., Forcelledo, M.L., Constandil, L., Valenzuela, G.J., Perinatal neuroendocrine regulation. Development of the circadian time-keeping system., *Mol. Cell. Endocrinol.* 186, 2002, 169-173
- Shamir E., Laudon, M., Barak, Y., Anis, Y., Rotenberg, V., Elizur, A., Zisapel, N., Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia., *J. Clin. Psychiatry* 61, 2000, 373-377
- Sharma, V.K., Joshi, A., Clocks, Genes and Evolution: The Evolution of Circadian Organization., In: „Biological Rhythms“, Kumar, K. (Ed), Narosa Publishing House, New Delhi, India, 2002, S. 5-23
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., „Taschenatlas der Physiologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991
- Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P.A., Lehman, M.N., A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms., *Nature* 382, 1996, 810-813
- Simpson, S., Galbraith, J.J., Observations on the normal temperature of the monkey and its diurnal variation, and on the effect of changes in the daily routine on this variation., *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* 45, 1906, 65-106
- Skene, D.J., Optimization of Light and Melatonin to Phase-Shift Human Circadian Rhythms., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 438-441
- Souetre, E., Salvati, E., Darcourt, G., The concept of biological rhythm in psychopathology, *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 17, 1987, 359-376
- Stehle, J.H., von Gall, C., Korf, H.-W., Melatonin: A Clock-Output, a Clock-Input., *J. Neuroendocrinol.* 15, 2003, 383-389
- Steinlechner, S., Is there a feedback loop between the pineal gland and the retina?, *Adv. Pineal Res.* 3, 1989, 175-180

- Stokkan, K.-A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., Food directly entrains the circadian clock in the liver., *Science* 291, 2001, 490-493
- Sulzman, F.M., Fuller, C.A., Moore-Ede, M.C., Feeding time synchronizes primate circadian rhythms., *Physiology and Behaviour* 18, 1977, 775-779
- Sun, Tsieh, „Color atlas and textbook of diagnostic parasitology“, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc., New York, Tokyo, 1988, S. 67-71
- Swade, R.H., Pittendrigh, C.S., Circadian locomotor rhythms of the rodent in the Arctic., *Am. Natural.* 101, 1967, 431-464
- Szymanska, A., Rabe-Jablonska, J., Karasek, M., Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment., *Neuroendocrinol. Lett.* 22, 2001, 192-198
- Takahashi, J.S., Hamm, H., Menaker, M., Circadian rhythms of melatonin release from individual superfused chicken pineal glands in vitro., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 1980, 2319-2322
- Takahashi, J.S., Menaker, M., Physiology of avian circadian pacemakers., *Fed. Proc.* 38, 1979, 2583-2588
- Takahashi, J.S., Menaker, M., Role of the suprachiasmatic nuclei in the circadian system of the house sparrow, *Passer domesticus.*, *J Neurosci* 2, 1982, 815-828
- Thiede, W., „Vögel: Unsere heimischen Vögel nach Farbfotos bestimmen. Naturführer“, Kaiser Verlag Klagenfurt, 1975
- Toh, K.L., Jones, C.R., He, Y., Eide, E.J., Hinz, W.A., Virshup, D.M., Ptacek, L.J., Fu, Y.H., An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome., *Science* 291, 2001, 1040-1043
- Tomizawa, N., Uchida, H., Xiu, D.R., To, H., Fujimura, A., Kobayashi, E., Chronopharmacology of oral prednisolone in rats., *J. Med.* 32, 2001, 135-151
- Tosini, G., Menaker, M., Circadian rhythms in cultured mammalian retina., *Science* 272, 1996, 419-421
- Túnez, I., Munoz, M.C., Feijóo, M., Munoz-Castaneda, J.R., Bujalance, I., Valdelvira, M.E., López, P.M., Protective melatonin effects on oxidative stress induced by okadaic acid into rat brain., *J. Pineal Res.* 34, 2003, 265-268
- Turner, M.B., Box, E.D., Cell culture of *Isospora* from the english sparrow, *Passer domesticus domesticus*, *J. Parasit.* 56, 1970, 1218-1223

- Underwood, H., The circadian rhythm of thermoregulation in Japanese quail. I. Role of the eyes and pineal., *J. Comp. Physiol. A* 175, 1994, 639-653
- Van't Hof, T.J., Gwinner, E., Influence of Pinealectomy and Pineal Stalk Deflection on Circadian Gastrointestinal Tract Melatonin Rhythms in Zebra Finches (*Taeniopygia guttata*), *J. Biol. Rhythms* 14, 1999, 185-189
- Vukkari, O., Rintamäki, H., Leppäluoto, J., Plasma and tissue concentrations of melatonin after midnight light exposure and pinealectomy in the pigeon., *J. Endocr.* 105, 1985, 263-268
- Waldhauser, F., Ehrhart, B., Forster, E., Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions., *Experientia* 49, 1993, 671-681
- Welsh, D.K., Logothetis, D.E., Meister, M., Reppert, S.M., Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms., *Neuron* 14, 1995, 697-706
- Wetzel, R., Verbesserte McMaster-Kammer zum Auzählen von Wurmeiern, , *Tierärztl. Umschau* 6, 1951, 209-210
- Wever, R., Virtual synchronization towards the limits of the range of entrainment., *J. Theor. Biol.* 36, 1972, 119-132
- Whitmore, D., Foulkes, N.S., Sassone-Corsi, P., Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock., *Nature* 404, 2000, 87-91
- Yamamoto, N., Tamura, T., Ohe, Y., Oshita, F., Kasai, T., Kurata, T., Shinkai, T., Eguchi, K., Saijo, N., Chronopharmacology of etoposide given by low dose prolonged infusion in lung cancer patients., *Anticancer Res.* 17, 1997, 669-672
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R.-I., Masatsugu, U., Block, G.D., Sakaki, Y., Menaker, M., Tei, H., Setting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats., *Science* 288, 2000, 682-685
- Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., Block, G.D., Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 2002, 10801-10806
- Yoshida, M., Ohdo, S., Takane, H., Tomiyoshi, Y., Matsuo, A., Yukawa, E., Higuchi, S., Chronopharmacology of analgesic effect and its tolerance induced by morphine in mice., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304, 2003, 3532-3565
- Young, M.W., The molecular control of circadian behavioural rhythms and their entrainment in *Drosophila*., *Annu. Rev. Biochem.* 67, 1998, 135-152

Zimmerman, N.H., Menaker, M., The pineal gland: a pacemaker within the circadian system of the house sparrow., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 76, 1979, 999-1003

Zulley, J., Volkskrankheit Schlafstörungen, Der Hausarzt 16, 1999, 41-42

7. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER VERWENDETEN TERMINOLOGIE.....	VII
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG VERSCHIEDENER BIOLOGISCHER RHYTHMEN.....	5
ABBILDUNG 3: DARSTELLUNG EINIGER SYNCHRONISierter CIRCADIENER RHYTHMEN BEIM MENSCHEN	7
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG VON SYNCHRONISATION VERSUS FREILAUF EINES ENDOGENEN OSZILLATORS	11
ABBILDUNG 5: AKTIVITÄTS-RHYTHMEN VERSCHIEDENER SÄUGETIERE IM FREILAUF.....	12
ABBILDUNG 6: (A) SYNCHRONISATION ZWEIER ENDOGENER OSZILLATOREN (SCHNELL UND LANGSAM) (B) SYNCHRONISATION EINES ENDOGENEN OSZILLATORS DURCH VERSCHIEDENE ZEITGEBER	14
ABBILDUNG 7: DARSTELLUNG DER VERSCHIEDENEN FUNKTIONELLEN EINHEITEN DES CIRCADIENEN SYSTEMS.....	17
ABBILDUNG 8: DAS CIRCADIENE SYSTEMS DER MEERESALGE GONYAULAX.....	20
ABBILDUNG 9: SEITANSICHT DES GEHIRNS EINES VOGELS	23
ABBILDUNG 10: KOMPONENTEN DES CIRCADIENEN SCHRITTMACHERSYSTEMS BEI VÖGELN	24
ABBILDUNG 11: WIRKUNG EINER PINEALEKTOMIE (A) UND EINER LÄSION DER NUCLEI SUPRACHIASMATICI (B) AUF DIE CIRCADIENEN AKTIVITÄTS-RHYTHMEN DES HAUSSPERLINGS IN DAUERDUNKELHEIT	25
ABBILDUNG 12: CIRCADIENEN RHYTHMUS DER <i>IN VITRO</i> -SEKRETION VON MELATONIN AUS EINEM ISOLIERTEN PINEALORGAN EINES HAUSSPERLINGS	26
ABBILDUNG 13: AKTOGRAMME DER LOKOMOTORISCHEN AKTIVITÄT BEI HAUSSPERLINGEN UNTER LICHT-DUNKEL-BEDINGUNGEN (A), NACH PINEALEKTOMIE IM DAUERDUNKEL (B) UND NACH TRANSPLANTATION EINES SPENDER-PINEALORGANS IN DIE VORDERE AUGENKAMMER BEI ANSCHLIEßENDER DAUERDUNKELHEIT (C).....	27
ABBILDUNG 14: MOLEKULARE ZUSAMMENHÄNGE DER INNEREN UHR VON SÄUGETIEREN	30
ABBILDUNG 15: SCHLAF-WACH-RHYTHMUS.....	31
ABBILDUNG 16: NORMALBEREICH FÜR EINE DIAGNOSTISCHE VARIABLE OHNE (A) UND UNTER (B) BERÜCKSICHTIGUNG DER TAGESZEIT	38
ABBILDUNG 17: OOZYSTEN VON CYCLOSPORA.....	42
ABBILDUNG 18: ENTWICKLUNGSZYKLUS VON <i>ISOSPORA BELLI</i>	43
ABBILDUNG 19: <i>PASSER DOMESTICUS</i> (HAUSSPERLING).....	47
ABBILDUNG 20: VERSUCHSAUFBAU ZUM SAMMELN DER KOTPROBEN	48
ABBILDUNG 21 : APPARATUR ZUR AUFZEICHNUNG VON AKTIVITÄTS-RHYTHMEN	52
ABBILDUNG 22: McMASTER-ZÄHLKAMMER	53
ABBILDUNG 23: AKTOGRAMM DER LOKOMOTION VON SPERLING A IM 1. VERSUCH, ABSCHNITT 1 – 3.....	72
ABBILDUNG 24: AKTOGRAMM DER FUTTERAKTIVITÄT VON SPERLING A IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 1 – 3.	73
ABBILDUNG 25: AKTOGRAMM DER LOKOMOTION VON SPERLING D IN VERSUCH 1, ABSCHNITT 1 – 3.....	74
ABBILDUNG 26: AKTOGRAMM DER FUTTERAKTIVITÄT VON SPERLING D IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 1 – 3.	75
ABBILDUNG 27: AKTOGRAMM DER LOKOMOTION VON SPERLING C IM 1. VERSUCH, ABSCHNITT 3 - 6 UND IM 2. VERSUCH.....	76
ABBILDUNG 28: AKTOGRAMM DER FREBAKTIVITÄT BEI SPERLING C IM 1. VERSUCH, ABSCHNITT 3 – 6 UND IM 2. VERSUCH.	77
ABBILDUNG 29: AKTOGRAMM DER LOKOMOTION VON SPERLING B IM 1. VERSUCH, ABSCHNITT 3 – 6 UND IM 2. VERSUCH.....	78
ABBILDUNG 30: DIE FREBAKTIVITÄT VON SPERLING B IN VERSUCH 1, ABSCHNITT 5.....	79
ABBILDUNG 31: RHYTHMIK DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG BEI SPERLING A IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 1	84

ABBILDUNG 32: RHYTHMIK DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG BEI SPERLING D IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 2	85
ABBILDUNG 33: RHYTHMIK DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG BEI SPERLING C IN VERSUCH, VERSUCHSABSCHNITT 4.	86
ABBILDUNG 34: RHYTHMIK DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG BEI SPERLING B IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 5	87
ABBILDUNG 35: RHYTHMIK DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG BEI SPERLING B IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 6, UND IN VERSUCH 2	88
ABBILDUNG 36: BALKENDIAGRAMME IM DOPPELPLOTTVERFAHREN ZUR DARSTELLUNG DER HÜPFAKTIVITÄT (LINKS) UND FREBAKTIVITÄT (RECHTS) VON SPERLING A IN VERSUCH 1, ABSCHNITT 6 UND IN VERSUCH 2.....	91
ABBILDUNG 37: DOPPELPLOTTDARSTELLUNG DER COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG VON SPERLING A IM 1. VERSUCH (ABSCHNITT 6) UND IM 2. VERSUCH.	92
ABBILDUNG 38: QUANTITATIVER VERGLEICH DER COCCIDIENAUSSCHEIDUNG IN VERSUCH 1 VERSUS VERSUCH 2.....	93
ABBILDUNG 39: QUANTITATIVE ANALYSE DER FREBAKTIVITÄTS-IMPULSE IM 1. VERSUCH UND IM 2. VERSUCH	94
ABBILDUNG 40: QUANTITATIVER VERGLEICH DER LOKOMOTORISCHEN AKTIVITÄTSIMPULSE IN VERSUCH 1 VERSUS VERSUCH 2.....	95
ABBILDUNG 41: AKTOGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER HÜPFAKTIVITÄT VON SPERLING A IN VERSUCH 3, ABSCHNITT 2 – 5.....	105
ABBILDUNG 42: AKTOGRAMM DER HÜPFAKTIVITÄT VON SPERLING C IN VERSUCH 3, ABSCHNITT 2 – 5.....	106
ABBILDUNG 43: AKTOGRAMME DER FREBAKTIVITÄT VON SPERLING A UND SPERLING C IM 3. VERSUCH, ABSCHNITT 2 – 5.....	107
ABBILDUNG 44: DOPPELPLOTTDARSTELLUNG DER COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG VON SPERLING A IM 3. VERSUCH, ABSCHNITT 1 UND 2.....	112
ABBILDUNG 45: DARSTELLUNG DER COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG VON SPERLING A IM 3. VERSUCH, ABSCHNITT 2 BIS 5.....	113
ABBILDUNG 46: DOPPELPLOTTDARSTELLUNG DER COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG VON SPERLING A IM 3. VERSUCH, ABSCHNITT 4 UND 5.....	114

8. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 1.....	55
TABELLE 2: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 2.....	56
TABELLE 3: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 3.....	56
TABELLE 4: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 4 (PROGRAMMIERUNGSFEHLER).	57
TABELLE 5: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 5.....	58
TABELLE 6: VERSUCHSABLAUF UND LICHTVERHÄLTNISSE IM VERSUCH 1, ABSCHNITT 6.....	58
TABELLE 7: VERSUCHSBEDINGUNGEN DER ABSCHNITTE 1 - 6 DES VERSUCHS 1.....	65
TABELLE 8: CIRCADIANE PERIODENLÄNGEN DER HÜPFAKTIVITÄT (τ_H) UND FREßAKTIVITÄT (τ_F) DER SPATZEN A – D IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 1 - 6.....	66
TABELLE 9: PHASENWINKELDIFFERENZEN ZWISCHEN DEM TÄGLICHEN LICHTBEGINN UND DEM BEGINN DER HÜPFAKTIVITÄT (Ψ_H) BZW. DER FREßAKTIVITÄT (Ψ_F) BEI SPATZ A - D IN VERSUCH 1.....	66
TABELLE 10: ANZAHL DER ÜBERGANGSZYKLEN IN VERSUCH 1 DER HÜPF- (H) UND FREßAKTIVITÄT (F).	67
TABELLE 11: CIRCADIANE RHYTHMIK DER MAXIMALEN COCCIDIEN- AUSSCHIEDUNG (τ_c) DER SPATZEN A - D IN VERSUCH 1, VERSUCHSABSCHNITT 1 - 6.....	80
TABELLE 12: PHASENWINKELDIFFERENZEN ZWISCHEN DEM TÄGLICHEN LICHTBEGINN UND DEM TÄGLICHEN AUSSCHIEDUNGS-MAXIMUM DER COCCIDIEN (Ψ_C) BEI SPATZ A - D IN VERSUCH 1	81
TABELLE 13: ANZAHL DER ÜBERGANGSZYKLEN DER OOZYSTENAUSSCHIEDUNG IN VERSUCH 1.....	81
TABELLE 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERSUCHSBEDINGUNGEN IN VERSUCH 2.	89
TABELLE 15: ÜBERSICHT ÜBER DIE PERIODENLÄNGEN τ_H , τ_F UND τ_C DER FREßAKTIVITÄT, DER HÜPFAKTIVITÄT UND DER MAXIMA DER COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG SOWIE DIE ZUGEHÖRIGEN PHASENWINKELDIFFERENZEN Ψ_H , Ψ_F UND Ψ_C IM 2. VERSUCH.	89
TABELLE 16: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERSUCHSABSCHNITTE 1 - 5 DES 3. VERSUCHS.....	97
TABELLE 17: CIRCADIANE PERIODENLÄNGEN DER HÜPFAKTIVITÄT (τ_H) UND FREßAKTIVITÄT (τ_F) VON SPATZ A - D IN VERSUCH, VERSUCHSABSCHNITT 1 - 5.....	98
TABELLE 18: PHASENWINKELDIFFERENZEN ZWISCHEN DEM BEGINN DES JEWEILIGEN ZEITGEBERS UND DEM TÄGLICHEN AKTIVITÄTS-MAXIMUM (HÜPFAKTIVITÄT: Ψ_H / FREßAKTIVITÄT: Ψ_F) BEI SPATZ A - D IN VERSUCH 3..	99
TABELLE 19: ANZAHL DER ÜBERGANGSZYKLEN DER HÜPF- (H) UND FREßAKTIVITÄT (F) IN VERSUCH 3, VERSUCHSABSCHNITT 1 - 5.....	100
TABELLE 20: CIRCADIANE RHYTHMIK DER MAXIMALEN COCCIDIEN-AUSSCHIEDUNG (τ_c) BEI SPATZ A – D IN VERSUCH 3, VERSUCHSABSCHNITT 1 - 5.....	108
TABELLE 21: PHASENWINKELDIFFERENZEN (IN H) ZWISCHEN DEM BEGINN DES JEWEILIGEN ZEITGEBERS UND DEM TÄGLICHEN AUSSCHIEDUNGS-MAXIMUM DER OOZYSTEN (Ψ_c) BEI SPATZ A - D IN VERSUCH 3.....	109
TABELLE 22: ANZAHL DER ÜBERGANGSZYKLEN DER OOZYSTENAUSSCHIEDUNG (C).IN VERSUCH 3:	109

9. Lebenslauf

Name	Christina Maria Wild
Geburtsdatum	10.01.1975
Geburtsort	Kempton
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Dr. med. Otmar Wild, Internist StRn Gisela Wild, Lehramt Realschule
Schulbildung	1981 – 1985 Grundschule Immenstadt 1985 – 1994 Gymnasium Immenstadt 1994 Abitur (Note 1,9)
Vor dem Studium	1994 – 1995 Sechsmontatiger Afrikaaufenthalt (Namibia, Südafrika, Zimbabwe)
Studium	1995 – 1998 Studium an der Johannes- Gutenberg- Universität Mainz Ab SS 1998 Medizinstudium an der Technischen Universität München Ärztliche Prüfung November 2001 (Note 1,66)
Famulaturen	August 1998: Allgemeine Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus, Wien März 1999: Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München; Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A. Schömig August 1999: Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing; Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. P. Emmrich September 1999: Allgemeine Pädiatrie/ Neonatologie. Gemeinschaftspraxis Dr. Trinczek- Gärtner/ S. Neumayer, Belegärzte der Neugeborenenabteilung incl. Neugeborenen- intensivstation der Frauenklinik Dr. Geisenhofer

Dezember 1999: Allg. Ophthalmologie,
Augenklinik der Universität München, Ärztlicher
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

Februar 2000: Allgemeine Innere Medizin,
Hospital de Clinicas, Cátedra de semiología
Médica, Asunción, Paraguay,
Ärztlicher Direktor: Dr. José Aníbal Gómez
Cantore

Praktisches Jahr

10/ 2000 – 12/ 2000: General Surgery, Manor
Hospital, University of Birmingham, England,
Consultant Surgeon: J. Stewart M.D.

12/ 2000 – 02/ 2001: Chirurgische Klinik und
Poliklinik der Technischen Universität München,
Abteilung für Gefäßchirurgie,
Vorstand: Prof. Dr. med. P. Maurer

02/ 2001 – 06/ 2001: Kantonsspital
St. Gallen, Lehrkrankenhaus der Universität
Zürich, Pneumologie und Zentrum für
Schlafmedizin
Leiter Fachbereich: Dr. med. A. Knoblauch,
Allgemeine Innere Medizin
Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Galeazzi

06/ 2001 – 09/ 2001: Kinderklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München,
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. P. Emmrich

Arzt im Praktikum

Fachklinik Gaißach, Klinik für chronische
Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter;
Direktor: Prof. Dr. med. C.-P. Bauer

München, den 2. Mai 2003

10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Disko für die Überlassung des Themas und die herzliche Unterstützung und allgegenwärtige Hilfsbereitschaft bei allen auftretenden Fragen. Für seine menschliche Betreuung und viele wertvolle Gespräche bin ich ihm sehr verbunden.

Herrn Prof. E. Gwinner und Frau Dr. Sabine Heigl sowie den Mitarbeitern der Max-Planck-Forschungsstelle für Ornithologie in Andechs möchte ich für die Bereitstellung der Sperlinge und für die Beratung bei der Auswertung herzlich danken.

Weiterhin danke ich insbesondere Frau Miti Herdlicka, Frau Ute Graczoll und Frau Wackenhut, sowie den übrigen Mitarbeitern des parasitologischen Labors, für die Versorgung der Spatzen und das wohlwollende Einspringen bei den vielen großen und kleinen Problemen des Alltags.

Frau Eva Wild, Frau Gisela Wild, Frau Daniela Sinsel, Frau Silvia Müller, Frau Susanne Heim, Frau Elisabeth Reber, Herrn Bernd Höpfl und Herrn Patric Schön danke ich von Herzen für die immerwährende und tatkräftige Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.