

Circadiane Periodik des Menschen unter dem Einfluß von Licht-Dunkel-Wechseln unterschiedlicher Periode

J. ASCHOFF, E. PÖPFEL und R. WEVER

Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Seewiesen und Erling-Andechs

Eingegangen am 2. Oktober 1968

Circadian Rhythms in Men as Influenced by Artificial Light-Dark Cycles of Various Periods

Summary. Circadian rhythms of 10 subjects were studied under the influence of an artificial light-dark cycle including twilight-transitions. The Zeitgeber was changed to periods either longer or shorter than 24 hours. Three out of seven subjects became synchronized completely to $26\frac{2}{3}$ hours; two subjects were synchronized with their activity-rhythm but not with the rhythm of rectal temperature (internal desynchronization), and two were completely desynchronized. One out of five subjects followed a Zeitgeber-period of $22\frac{2}{3}$ hours, but only with the activity rhythm, while all others were completely desynchronized. These experiments demonstrate that an artificial light-dark cycle synchronizes circadian rhythms in men only to periods which are close to 24 hours. For the activity rhythm, this range of entrainment is larger than for the temperature rhythm. By other means than by the demonstration of free-running rhythms after the exclusion of Zeitgebers, these results establish the endogenous character of human circadian rhythms. The finding that the rhythms of activity and of rectal temperature can vary independently, suggests that the two rhythms have to be considered as separate oscillators.

Both, the external phase-relationship between Zeitgeber and activity rhythm, as well as the internal phase-relationship between the rhythms of activity and of temperature, are functions of the Zeitgeber-period. With an increase of the Zeitgeber-period by one hour, the activity rhythm is advanced relative to the Zeitgeber by 17° , and the temperature rhythm is advanced relative to the activity rhythm by 21° . The results suggest either different types of action of the Zeitgeber on activity and on temperature, or different types of oscillations underlying the two rhythms.

Key-Words: Circadian Rhythms in Men — Range of Entrainment — Phase-Relationship — Internal Desynchronization.

Zusammenfassung. An 10 Versuchspersonen wurde die circadiane Periodik unter dem Einfluß eines künstlichen Licht-Dunkel-Wechsels mit zwischengeschalteten Dämmerungen untersucht. Die Zeitgeberperiode wurde zwischen $22\frac{2}{3}$ und $26\frac{2}{3}$ Std variiert. Von 7 Personen ließen sich nur 3 voll auf eine Periode von $26\frac{2}{3}$ Std synchronisieren; 2 waren mit ihrer Aktivitätsperiodik, aber nicht mit der Periodik der Rectaltemperatur auf den Zeitgeber synchronisiert (interne Desynchronization), und 2 waren vollständig desynchronisiert. 1 von 5 Personen folgte einer Zeitgeberperiode von $22\frac{2}{3}$ Std, jedoch lediglich mit der Aktivitätsperiodik, während alle anderen überhaupt nicht synchronisiert waren. Die Versuche zeigen, daß ein künst-

licher Licht-Dunkel-Wechsel die menschliche circadiane Periodik nur auf Perioden synchronisiert, die dicht bei 24 Std liegen; dieser Mitnahmebereich ist für die Aktivitätsperiodik größer als für die Temperaturperiodik. Damit ist auf anderem Wege als durch den Nachweis einer freilaufenden Periodik nach Ausschluß der Zeitgeber der endogene Charakter der circadianen Periodik des Menschen bestätigt. Der Befund, daß Aktivitäts- und Temperaturperiodik unabhängig voneinander variieren können, läßt vermuten, daß beide Rhythmen verschiedenen Oscillatoren zuzuordnen sind.

Die externe Phasenbeziehung zwischen Zeitgeber und Aktivitätsperiodik und die interne Phasenbeziehung zwischen Aktivitäts- und Temperaturperiodik sind Funktionen der Zeitgeberperiode. Bei einer Verlängerung der Zeitgeberperiode um 1 Std verfrüht sich die Aktivitätsperiodik gegenüber dem Zeitgeber um 17° , und die Temperaturperiodik verfrüht sich gegenüber der Aktivitätsperiodik um 21° . Die Ergebnisse sprechen für unterschiedliche Wirkung des Zeitgebers auf Aktivität und Temperatur oder für unterschiedliche Schwingungstypen als Grundlagen der beiden Periodizitäten.

Schlüsselwörter: Circadianer Rhythmus bei Menschen — Mitnahmebereich — Phasenbeziehung — Interne Desynchronisation.

Eigenschaften der circadianen Periodik können einmal unter Bedingungen untersucht werden, unter denen das biologische System autonom ist, d. h. nicht unter dem Einfluß eines Zeitgebers steht und deshalb aus endogenem Antrieb heraus frei läuft. Weiteren Aufschluß geben Versuche, bei denen Zeitgeber mit variablen Eigenschaften auf die Periodik wirken. Hierbei sind besonders Änderungen der Periode bedeutungsvoll. Ein Licht-Dunkel-Wechsel als Zeitgeber vermag Mäuse nur auf Perioden zwischen etwa 21 und 27 Std zu synchronisieren [16]. Innerhalb dieses Mitnahmebereiches ändert sich die Phasenbeziehung zwischen Aktivitäts- und Zeitgeberperiodik gesetzmäßig [5].

Auch am Menschen läßt sich die Wirkung eines Licht-Dunkel-Wechsels unterschiedlicher Periode untersuchen [1]. Solche Versuche ergänzen die am autonomen System gewonnenen Kenntnisse über die Gesetzmäßigkeiten der circadianen Periodik [21]. Die Versuche am Menschen haben zudem den Vorteil, daß neben der Aktivität andere, besonders vegetative Funktionen ohne störende Nebenwirkungen gemessen werden können [19]. Damit ist die Möglichkeit gegeben, nicht nur die externe Phasenbeziehung zwischen Aktivität und Zeitgeber zu bestimmen, sondern auch die interne Phasenbeziehung zwischen vegetativer und Aktivitätsperiodik. Hieraus kann auf die Wechselwirkungen zwischen beiden Periodizitäten geschlossen werden [21].

Methodik

Die Versuche wurden in einem unterirdischen Versuchsbunker durchgeführt, in dem die Versuchspersonen völlig von der Umwelt abgeschlossen waren [20]. Sie lebten in einem Teil der Versuche allein, in einem anderen Teil zu zweit. Die Deckenbeleuchtung im Versuchsraum wurde durch eine Programmuhr über

Dämmerungen (Dauer 40 min) an- und ausgeschaltet. Die Beleuchtungsstärke betrug in der Lichtzeit 300 Lux. Die Versuchspersonen waren jedoch mit ihren Aktivitätszeiten nicht notwendig an die Lichtzeit gebunden, da sie Schreibtischlampe und Bettlampe sowie die Beleuchtungen der Nebenräume (Küche und Bad) unabhängig von der Hauptbeleuchtung nach Wunsch bedienen konnten. Die Dauer der Lichtzeit (gemessen von Dämmerungsmitte zu Dämmerungsmitte) betrug immer 62,5% der Zeitgeberperiode, im 24-Std-Tag also 15 Std.

Neben dem Aktivitätszustand wurde fortlaufend die Rectaltemperatur der Versuchspersonen registriert. Zur Analyse der Elektrolytausscheidung mußte der Harn auf Gongsignale hin in Sammelgefäße entleert werden. Der zeitliche Abstand der Gongsignale betrug bei einer Zeitgeberperiode von 24 Std während der Lichtzeit 3 Std und während der Dunkelzeit $4\frac{1}{2}$ Std; bei Änderung der Zeitgeberperiode wurde der Abstand der Gongsignale proportional mitverändert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Messungen an einer der beiden am ersten Doppelversuch beteiligten Personen ist in Abb. 1 wiedergegeben. Im ersten Versuchsabschnitt ist die Versuchsperson mit einem 24stündigen Licht-Dunkel-Wechsel synchronisiert. Sie steht mehrere Stunden nach Hellwerden auf und geht ebenfalls mehrere Stunden nach Dunkelwerden zu Bett. Das Maximum der Rectaltemperatur liegt etwa in der Mitte der Aktivitätszeit, das Minimum etwa in der Mitte der Ruhezeit. Am 10. Versuchstag wird die Zeitgeberperiode auf $26\frac{2}{3}$ Std verlängert. Als Folge davon rückt die Aktivitätszeit relativ zum Zeitgeber nach vorne und fällt nach einigen Tagen nahezu mit der Lichtzeit zusammen. Das Maximum der Rectaltemperatur verschiebt sich in das erste Drittel der Aktivitätszeit, das Minimum an den Beginn der Ruhezeit, teilweise sogar an das Ende der Aktivitätszeit. Im dritten Versuchsabschnitt herrschen wieder die gleichen Bedingungen wie im ersten Abschnitt. Die Lage der Aktivitätszeit relativ zur Lichtzeit und die Lage der Temperatur-Extrema relativ zur Aktivitätsperiodik streuen hier stark; die Aktivitätszeit ist immer wieder von kurzen Schlafzeiten unterbrochen, mit entsprechenden Rückwirkungen auf die Rectaltemperatur. Im letzten Versuchsabschnitt wird schließlich die Zeitgeberperiode auf $22\frac{2}{3}$ Std verkürzt. Die Versuchsperson ist daraufhin nicht mehr mit dem Zeitgeber synchronisiert: Aktivitäts- und Temperaturperiodik verlaufen synchron zueinander mit einer mittleren Periode von 25,2 Std, einem für autonome Systeme typischen Wert. Die Periode von $22\frac{2}{3}$ Std liegt somit für diese Versuchsperson, für diesen Zeitgeber und für diese Begleitumstände (wahlweise einschaltbare Nebenbeleuchtung; s. Methode) außerhalb des Mitnahmebereiches. Die Aktivitätsperiodik zeigt hierbei das Phänomen der relativen Koordination [11], indem sie jeweils bei einer bestimmten Phasenlage zum Zeitgeber für wenige Tage annähernd dessen Periode annimmt; die Schwankungen der Periode um den angegebenen Mittelwert von 25,2 Std sind daher beträchtlich. Bemerkenswert ist, daß beide

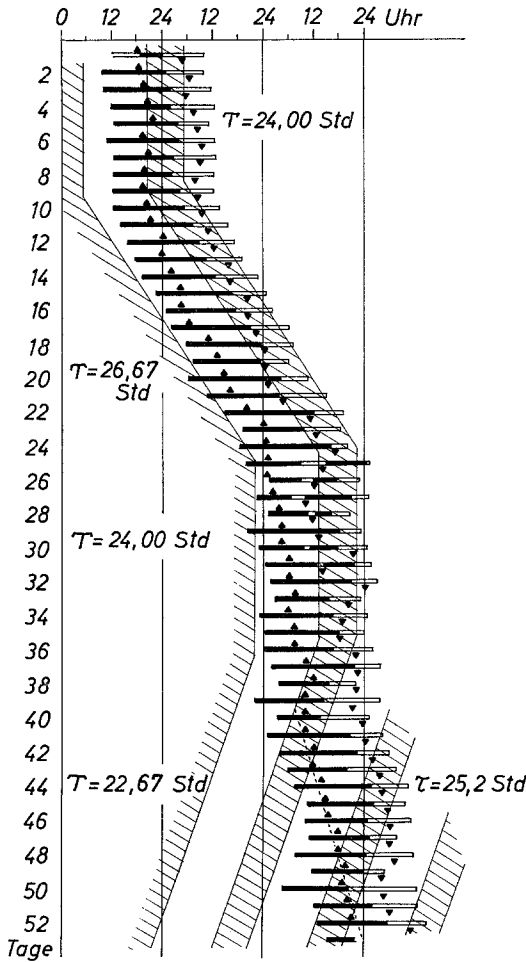


Abb.1. Circadiane Periodik einer Versuchsperson (Nr. 72a) unter dem Einfluß eines künstlichen Licht-Dunkel-Zeitgebers mit dreimaligem Wechsel der Zeitgeberperiode. Aufeinanderfolgende Perioden sind zeitgerecht untereinander gezeichnet. Die Aktivitätsperiodik ist durch Balken dargestellt (ausgefüllt: Aktivität; leer: Ruhe), die Rectaltemperaturperiodik durch die Lage ihrer Extrema (▲ Maxima; ▼ Minima)

Versuchspersonen die Verlängerung der Zeitgeberperiode auf $26\frac{2}{3}$ Std nicht wahrgenommen, den Zustand nach Rückkehr zum 24 Std-Tag hingegen als sehr unangenehm empfunden haben.

In Abb.2 ist das Ergebnis eines weiteren Versuches (Einzelversuch) wiedergegeben, in dem die Zeitgeberperiode von $25\frac{1}{3}$ Std über 24 Std

auf $22\frac{2}{3}$ Std verkürzt wird. Die Aktivitätsperiodik bleibt in allen drei Versuchsabschnitten mit dem Zeitgeber synchronisiert, unter nur sehr geringer Veränderung der Phasenlage. Die Temperaturperiodik ist jedoch nur während der beiden ersten Abschnitte synchronisiert; im dritten Versuchsabschnitt ist sie vom Zeitgeber und von der Aktivitätsperiodik

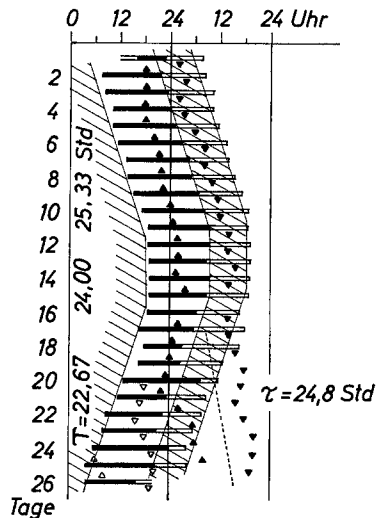


Abb. 2. Circadiane Periodik einer Versuchsperson (Nr. 86) unter dem Einfluß eines künstlichen Licht-Dunkel-Zeitgebers mit zweimaligem Wechsel der Zeitgeberperiode. Bezeichnungen vgl. Abb. 1. Leere Dreiecke: zeitgerechte Wiederholungen bereits dargestellter Symbole

unabhängig und hat eine Periode von 24,8 Std. Die Zeitgeberperiode von $22\frac{2}{3}$ Std liegt also in diesem Fall innerhalb des Mitnahmebereiches der Aktivitätsperiodik, jedoch außerhalb des Mitnahmebereiches der Temperaturperiodik. Da sich beide Periodizitäten um nahezu eine volle Periode gegeneinander verschieben, ist nachgewiesen, daß sich die Temperaturperiodik tatsächlich von der Aktivitätsperiodik gelöst hat. Hier tritt also interne Desynchronisation auf, die im Gegensatz zu den bisher am autonomen System beobachteten Fällen ‚spontaner‘ Desynchronisation [2] als ‚erzwungene‘ interne Desynchronisation bezeichnet werden soll.

Insgesamt sind zehn Versuchspersonen unter dem Einfluß eines Licht-Dunkel-Wechsels mit variabler Periode untersucht worden, davon zwei im Einzelversuch. Von fünf Versuchspersonen, die unter einer Zeitgeberperiode von $22\frac{2}{3}$ Std gelebt haben, haben sich vier weder mit der Aktivitäts- noch mit der Temperaturperiodik auf diese Periode syn-

chronisieren lassen (vgl. Abb.1); bei der fünften Versuchsperson ist die Aktivitätsperiodik, nicht aber die Temperaturperiodik mit dem Zeitgeber synchronisiert gewesen (vgl. Abb.2). Für die vegetative Funktion liegt also bei diesem Zeitgeber die Periode von $22\frac{2}{3}$ Std außerhalb des Mitnahmebereiches. Sieben Versuchspersonen haben unter einer Zeitgeberperiode von $26\frac{2}{3}$ Std gelebt. Von ihnen sind drei voll, zwei lediglich mit der Aktivitätsperiodik und zwei weder mit der Aktivitäts- noch mit der Temperaturperiodik auf diese Periode synchronisiert gewesen. Die Periode von $26\frac{2}{3}$ Std liegt bei diesem Zeitgeber also gerade an der oberen Grenze des Mitnahmebereiches. Dieser umfaßt einen Periodenbereich von nicht viel mehr als 3 Std und ist für die Aktivitätsperiodik deutlich größer als für die Temperaturperiodik.

Der Umstand, daß der größere Teil der Versuchspersonen in Gruppen zu je zweien untersucht worden ist, würde das Gewicht dieser Aussage dann wesentlich einschränken, wenn in Gruppen lebende Versuchspersonen grundsätzlich miteinander synchronisiert wären. Das ist jedoch nicht der Fall: In einem Gruppenversuch mit vier Versuchspersonen hat sich eine Versuchsperson mit kürzerer circadianer Periode von der mittleren Periode der Restgruppe gelöst [15]. Auch in den hier behandelten Doppelversuchen ist interindividuelle Desynchronisation in einem Fall aufgetreten: Im Versuch Nr. 88 sind beide Versuchspersonen mit ihrer Aktivitätsperiodik, jedoch nur eine mit ihrer Temperaturperiodik auf eine Zeitgeberperiode von $26\frac{2}{3}$ Std synchronisiert gewesen. Unter dieser Bedingung haben also die Aktivitätsperioden beider Versuchspersonen den gleichen Wert, die Temperaturperioden jedoch verschiedene Werte gehabt.

Sechs Versuchspersonen haben sich sowohl mit der Aktivitäts- wie mit der Temperaturperiodik auf mindestens zwei verschiedene Zeitgeberperioden synchronisieren lassen. Diese Versuche gestatten die Bestimmung sowohl der externen Phasenbeziehung zwischen Zeitgeber und Aktivitätsperiodik wie der internen Phasenbeziehung zwischen Aktivitäts- und Temperaturperiodik. Als Bezugspunkte dienen bei der Zeitgeberperiodik die Mitten von Licht- und Dunkelzeit, bei der Aktivitätsperiodik die Mitten von Aktivitäts- und Ruhezeit [4, 6, 9]. Das Vorzeichen ist so gewählt, daß ein Voreilen der Aktivitätsperiodik vor der Zeitgeberperiodik als positiv bezeichnet ist. Als Bezugspunkte der Temperaturperiodik dienen deren Extrema. Da der Verlauf der Temperaturperiodik häufig unsymmetrisch ist, müssen die Beziehungen zwischen Aktivitätszeitmitte und Temperaturmaximum sowie zwischen Ruhezeitmitte und Temperaturminimum gesondert bestimmt werden. Der Mittelwert beider Phasenbeziehungen ist als interne Phasenbeziehung bezeichnet; er ist nahezu identisch mit der Phasenwinkel-Differenz zwischen den Grundschwingungen beider Periodizitäten [21]. Positives Vorzeichen der

Tabelle
Parameter der circadianen Periodik von 6 Versuchspersonen unter dem Einfluß von jeweils mindestens 2 verschiedenen Zeitgeberperioden

Vp Nr.	Periode (Std)	Phasenwinkel		Temperatur- minimum		Temperatur- maximum		Aktivitäts- ende		Aktivitäts- beginn		Temperatur- minimum		Temperatur- maximum		Aktivitäts- gegen Zeitgeber (extern)		Aktivitäts- gegen Aktivitäts- zeitmitte		Temperatur- minimum gegen Aktivitäts- periodik (intern)		Kurvverlauf	
		(bezogen auf Mitte Dunkelzeit)	(bezogen auf Mitte Dunkelzeit)	Temperatur- minimum	Temperatur- maximum	Aktivitäts- ende	Aktivitäts- beginn	Temperatur- minimum	Temperatur- maximum	Aktivitäts- gegen Zeitgeber (extern)	Aktivitäts- gegen Aktivitäts- zeitmitte	Temperatur- minimum gegen Aktivitäts- periodik (intern)	Temperatur- maximum gegen Aktivitäts- periodik (intern)	Aktivitäts- periodik	Temperatur- periodik	Aktivitäts- periodik	Temperatur- periodik	$\alpha: \varrho$	Form- faktor				
72a	24	173	393	282	467	103,0	+ 1,0	- 4,0	- 1,5	- 103,0	+ 1,0	- 4,0	- 1,5	1,58	1,06								
	$26\frac{2}{3}$	71	319	135	330	- 15,0	+ 60,0	+ 45,0	+ 52,5	-	+ 60,0	+ 45,0	+ 52,5	2,21	1,18								
72b	24	176	391	290	464	- 103,5	- 6,5	- 0,5	- 3,5	- 103,5	- 6,5	- 0,5	- 3,5	1,48	0,94								
	$26\frac{2}{3}$	79	330	150	343	- 24,5	+ 54,5	+ 41,5	+ 48,0	-	+ 54,5	+ 41,5	+ 48,0	2,30	1,15								
83	24	92	318	206	421	- 25,0	- 1,0	- 36,0	- 18,5	- 25,0	- 1,0	- 36,0	- 18,5	1,69	1,48								
	$25\frac{1}{3}$	82	325	143	360	- 22,5	+ 60,5	+ 23,5	+ 42,0	-	+ 60,5	+ 23,5	+ 42,0	2,08	1,52								
86	$25\frac{1}{3}$	77	285	176	342	- 1,0	+ 5,0	+ 19,0	+ 12,0	- 1,0	+ 5,0	+ 19,0	+ 12,0	1,37	0,86								
	24	81	293	192	368	- 7,0	- 5,0	- 1,0	- 3,0	-	- 5,0	- 1,0	- 3,0	1,43	0,96								
88a	$25\frac{1}{3}$	116	324	243	408	- 20,0	- 23,0	- 8,0	- 15,5	- 20,0	- 23,0	- 8,0	- 15,5	1,21	0,85								
	24	121	333	251	431	- 27,0	- 24,0	- 24,0	- 24,0	-	- 24,0	- 24,0	- 24,0	1,26	1,00								
88b	$26\frac{2}{3}$	89	308	155	337	- 18,5	+ 43,5	+ 41,5	+ 42,5	-	+ 43,5	+ 41,5	+ 42,5	1,56	1,02								
	$25\frac{1}{3}$	99	315	197	374	- 27,0	+ 10,0	+ 13,0	+ 11,5	-	+ 10,0	+ 13,0	+ 11,5	1,50	0,97								
	24	122	320	248	420	- 41,0	- 27,0	- 19,0	- 23,0	-	- 27,0	- 19,0	- 23,0	1,22	0,92								

internen Phasenbeziehung bedeutet Voreilen der Temperaturperiodik vor der Aktivitätsperiodik.

In der Tabelle sind die bei den sechs Versuchspersonen ermittelten Meßwerte in der Reihenfolge eingetragen, in der bei diesen Versuchen die Zeitgeberperioden aufeinander folgen. Die Spalten 3—6 enthalten die den Registrierungen entnommenen Phasenwerte für Aktivitäts- und Temperaturperiodik. Dabei ist der Mittelwert über alle Perioden bei der jeweiligen Bedingung unter Fortlassung der beiden ersten Perioden eingesetzt. Durch Umrechnung der Stunden in Winkelgrade sind die angegebenen Phasenwinkel, unabhängig von den verschiedenen Längen der Perioden, unmittelbar miteinander vergleichbar; als Nullpunkt dient die Mitte der Dunkelzeit („Mitternacht“). In den folgenden Spalten (7—10) sind die aus den Meßwerten errechneten Phasenbeziehungen als Phasenwinkeldifferenzen eingetragen. Die Maßzahlen der beiden letzten Spalten machen Aussagen über den Verlauf der beiden Periodizitäten: Die Aktivitätsperiodik ist durch das Verhältnis von Aktivitäts- zu Ruhezeit charakterisiert, die Temperaturperiodik durch das Verhältnis von abfallendem zu ansteigendem Schenkel der Temperaturperiode (Formfaktor; [21]).

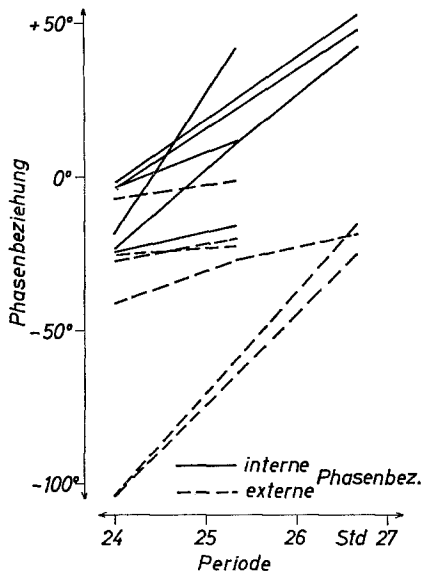


Abb.3. Externe Phasenbeziehung zwischen Zeitgeber und Aktivitätsperiodik (gestrichelt) und interne Phasenbeziehung zwischen Aktivitäts- und Rectaltemperaturperiodik (ausgezogen) als Funktionen der Periode, ermittelt unter dem Einfluß eines künstlichen Licht-Dunkel-Zeitgebers mit wechselnder Periode. Die zu einer Versuchsperson gehörigen Punkte sind miteinander verbunden

Die Abb.3 veranschaulicht die Abhängigkeit der externen Phasenbeziehungen (gestrichelte Linien) und der internen Phasenbeziehungen (ausgezogene Linien) von der Periode. Beide sind durchweg positiv mit der Periode korreliert. Die Aktivitätsperiodik läuft in allen Fällen der Licht-Dunkel-Periodik nach; bei einer Verlängerung der Zeitgeberperiode um 1 Std wird der Betrag der negativen Phasenwinkeldifferenz im Mittel um 17° kleiner. Die Temperaturperiodik läuft bei einer Periode von 24 Std der Aktivitätsperiodik in allen Fällen nach, wie bereits früher nachgewiesen [3]. Bei Verlängerung der Periode wird die Phasenwinkeldifferenz meist positiv; Verlängerung um 1 Std bewirkt, daß sich die Temperaturperiodik relativ zur Aktivitätsperiodik um 21° nach vorne schiebt. Beide Verschiebungen sind statistisch gesichert.

Die beiden Maßzahlen, die die Schwingungsverläufe kennzeichnen, sind nicht regelhaft mit der Zeitgeberperiode korreliert. Das $\alpha:\rho$ -Verhältnis und der Formfaktor ändern aber bei allen Periodenänderungen ihre Werte in gleicher Richtung. Die Schwingungsverläufe der beiden Periodizitäten ändern sich somit unter dem Einfluß verschiedener Zeitgeber mit gleicher Korrelation wie bei Änderungen der Periode des autonomen Systems unter dem Einfluß wechselnder Umgebungsbedingungen [21].

Diskussion

KLEITMAN [13] sowie LEWIS u. LOBBAN [14] haben gezeigt, daß die Periodik vegetativer Funktionen der Aktivitätsperiodik nicht notwendig folgt, wenn diese um mehrere Stunden von 24 Std abweicht. In den Versuchen dieser Autoren haben sich die Versuchspersonen, z.T. im Dauerlicht, mit ihrer Aktivität streng an einen Stundenplan halten müssen. Grenzen des Mitnahmebereiches sind deshalb nur bei den vegetativen Funktionen beobachtet worden. In den hier besprochenen Versuchen haben die Versuchspersonen selbst darüber entschieden, ob sie einem Licht-Dunkel-Zeitgeber folgen wollen oder nicht. Die Ergebnisse zeigen, daß sich unter solchen Bedingungen die Aktivitätsperiodik vom Zeitgeber löst, wenn dessen Periode stärker von 24 Std abweicht. Dies spricht für einen endlichen Mitnahmebereich auch der Aktivitätsperiodik, wenn die Versuchsanordnung die Trennung vom Zeitgeber überhaupt gestattet. Allerdings ist dann die Aktivitätsperiodik mit der Temperaturperiodik synchronisiert, so daß die Frage nach Selbsterregung der Aktivitätsperiodik (unabhängig von der der Temperaturperiodik) nicht eindeutig beantwortet werden kann. Für die Temperaturperiodik jedoch ist der endliche Mitnahmebereich und damit die Selbsterregung nachgewiesen: Nur selbsterregte Schwingungen haben einen endlichen Mitnahmebereich. Somit ist auch in diesen Versuchen gezeigt, daß die Rectaltemperatur einem eigenen Oscillator zuzuordnen ist [5].

BROWN [8] hält an der Ansicht fest, daß die unter „konstanten“ Bedingungen festgestellten Spontanperioden den endogenen Charakter der Periodik nicht beweisen. Nach seiner Hypothese steht die Periodik auch bei scheinbar konstanten Bedingungen immer unter dem Einfluß von — möglicherweise unbekanntem — periodischen Umweltfaktoren; aus deren Wirkung entstehen durch Frequenztransformation alle circadianen Perioden. Die Existenz unbekannter periodischer Faktoren läßt sich niemals ausschließen; es kann deshalb diese Hypothese durch keinen denkbaren Versuch direkt widerlegt werden. Der Nachweis eines endlichen Mitnahmebereiches, in Verbindung mit den regelhaften Änderungen der Phasenwinkeldifferenz innerhalb des Mitnahmebereiches, macht jedoch die Hypothese der Fremderregung mit Frequenztransformation noch unwahrscheinlicher, als sie es ohnehin ist.

Wenn beide Periodizitäten selbsterregt sind, so folgt aus den Ergebnissen, daß der Mitnahmebereich für die Aktivitätsperiodik größer ist als für die Temperaturperiodik. Außerhalb des Mitnahmebereiches der Temperaturperiodik und innerhalb des Mitnahmebereiches der Aktivitätsperiodik tritt erzwungene Desynchronisation auf, wobei die Aktivitätsperiodik mit dem Zeitgeber synchronisiert bleibt, während die Temperaturperiodik frei läuft. Sowohl unter dem Einfluß eines Licht-Dunkel-Zeitgebers (s. oben), als auch unter dem Einfluß eines periodischen elektrischen Wechselfeldes [21], als schließlich auch unter dem Einfluß eines sozialen Zeitgebers innerhalb einer isolierten Gruppe [15], ist immer dieses Verhältnis der beiden Periodizitäten zueinander beobachtet worden. Auf das umgekehrte Verhältnis, d. h. auf mögliche Synchronisation der vegetativen Periodik mit einem Zeitgeber bei frei laufender Aktivitätsperiodik, hat HILDEBRANDT [10] aus seinen Versuchen geschlossen. Die von ihm mitgeteilten Daten zwingen jedoch nicht zu dem Schluß, daß interne Desynchronisation vorgelegen hat. Aktivitäts- und Temperaturperiodik verschieben sich im Verlauf der Versuche gegeneinander um weniger als 180° . Es kann somit nicht entschieden werden, ob es sich um einen noch nicht beendeten Einschwingvorgang mit steter Änderung der internen Phasenbeziehung handelt oder bereits um einen stationären Zustand. Tatsächlich zeigen nahezu alle unter konstanten Bedingungen durchgeführten Versuche während der ersten Versuchstage gegenseitige Verschiebungen der beiden Periodizitäten im genannten Sinne, da die internen Phasenbeziehungen zwischen Aktivitäts- und Temperaturperiodik im autonomen System erheblich von der abweicht, die das synchronisierte System kennzeichnet [3]. Nach Übergang von Synchronisation zu Autonomie (konstante Bedingungen) ist also während der ersten Tage die Periode der Rectaltemperatur kürzer als die Periode der Aktivität. Schlüsse auf ‚ortszeitsynchrones‘ Persistieren der vegetativen Funktion können daraus nicht gezogen werden [22].

Die Auswertung der externen und internen Phasenbeziehungen bestätigt für den Menschen das in Tierversuchen gewonnenen Ergebnis, daß die Phasenbeziehung regelhaft von dem Verhältnis der Spontanperiode

zur Zeitgeberperiode abhängt [5]; dieses Ergebnis folgt theoretisch aus der Behandlung der circadianen Periodik als Schwingung [18]. Besonders bedeutsam ist die regelhafte Änderung der internen Phasenbeziehung im Mitnahmebereich. Es ist unerklärlich, warum sie in den von KLEITMAN veröffentlichten Kurven ([13]: Versuchsperson T; synchronisiert auf 21, 24 und 28 Std) nicht zu erkennen ist. LEWIS u. LOBBAN [14] haben Kurven von vier Versuchspersonen veröffentlicht, von denen zwei auf einen 21-Std-Tag und zwei auf einen 27-Std-Tag synchronisiert sind. Soweit man den Bildern entnehmen kann, verschieben sich die Phasenwinkel der Temperaturperiodik der Erwartung gemäß. Unter Verwendung der Maxima als Bezugspunkte läßt sich errechnen, daß sich bei Verlängerung der Periode um 1 Std die Temperaturperiodik im Mittel um 20° gegen die Aktivitätsperiodik verschiebt. Der verblüffenden Übereinstimmung mit dem Wert von 21° , der sich aus den Ergebnissen der hier besprochenen Befunde ergibt, darf nicht zuviel Gewicht beigelegt werden, da die Werte der britischen Autoren nur grob nachgemessen sind und da nicht dieselben Versuchspersonen unter den beiden Bedingungen gelebt haben. Andererseits sprechen auch die Ergebnisse von JENNER u. Mitarb. [12] für eine Änderung der Phasenwinkeldifferenz in derselben Größenordnung. Vergleicht man die Phasenwinkel der Maxima von sechs vegetativen Funktionen, die im 22-Std-Tag gemessen worden sind, mit den für den 24-Std-Tag gültigen Normalwerten (oder auch mit den bei der Versuchsperson noch nachweisbaren 24-Std-Komponenten), so ergibt sich, daß sich die internen Phasenbeziehungen beim Übergang vom 24- auf den 22-Std-Tag um rund 50° geändert haben.

Aus den in der Tabelle angegebenen Werten für die externe und interne Phasenbeziehung ergibt sich die externe Phasenbeziehung zwischen Temperaturperiodik und Zeitgeber. Vergleicht man diese mit der externen Phasenbeziehung der Aktivitätsperiodik, so drängt sich der Schluß auf, daß der Licht-Dunkel-Zeitgeber auf die Aktivitätsperiodik stärker wirkt als auf die Temperaturperiodik. Die Ergebnisse sind sogar mit der Annahme vereinbar, daß der Zeitgeber nur die Aktivitätsperiodik beeinflusst, während die Temperaturperiodik von der Aktivitätsperiodik synchronisiert wird. Daß diese beiden Periodizitäten sich gegenseitig synchronisieren können, folgt aus den Versuchsabschnitten, in denen beide Periodizitäten, bei erhaltener interner Synchronisation, nicht mit dem Zeitgeber synchronisiert sind (vgl. Abb. 1).

Die besprochenen Ergebnisse sind mit einer Hypothese vereinbar, die aus Untersuchungen der menschlichen circadianen Periodik unter dem Einfluß konstanter und periodisch variabler elektrischer 10-Hz-Felder gefolgert worden ist: Steuernde Umweltfaktoren beeinflussen beim Übergang von einer konstanten zu einer anderen konstanten Bedingung die Temperaturperiodik zwar in größerem Ausmaß, aber langsamer als die

Aktivitätsperiodik; dieser Unterschied läßt sich im Modell als Wirkung eines zwischengeschalteten Trägheitsgliedes beschreiben [21]. Unter periodisch variablen Bedingungen ist nach dieser Hypothese zu erwarten, daß ein bestimmter Zeitgeber auf die Aktivitätsperiodik stärker wirkt als auf die Temperaturperiodik. Stärkere Zeitgeberwirkung schließt größeren Mitnahmebereich und geringere Steigung der Charakteristik ein, die die Beziehung zwischen externer Phasenwinkeldifferenz und Periode kennzeichnet [18]. Und gerade dies sind die Ergebnisse der Versuche mit künstlichem Licht-Dunkel-Zeitgeber. Eine andere Möglichkeit zur Deutung der Ergebnisse besteht in der Annahme, daß die Aktivitätsperiodik stärker den Charakter einer Kipp- oder Relaxationsschwingung hat, die Temperaturperiodik mehr den Charakter einer Pendel- oder entdämpften Eigenschwingung [17]. Bei gegebenem Zeitgeber hat die Kippschwingung einen größeren Mitnahmebereich als die Pendelschwingung [7]. Möglicherweise sind die Wirkungsmechanismen beider Hypothesen miteinander verknüpft.

Literatur

1. ASCHOFF, J.: Desynchronization and resynchronization of human circadian rhythms. AGARD Conf. Proc. **25**, 1,1 — 1,12 (1967).
2. — U. GERECKE, and R. WEVER: Desynchronization of human circadian rhythms. Jap. J. Physiol. **17**, 450—457 (1967).
3. — — Phasenbeziehungen zwischen den circadianen Perioden der Aktivität und der Kerntemperatur beim Menschen. Pflügers Arch. ges. Physiol. **295**, 173—183 (1967).
4. — U. v. ST. PAUL u. R. WEVER: Circadiane Periodik von Finkenvögeln unter dem Einfluß eines selbstgewählten Licht-Dunkel-Wechsels. Z. vergl. Physiol. **58**, 305—321 (1968).
5. —, u. R. WEVER: Über Phasenbeziehungen zwischen biologischer Tagesperiodik und Zeitgeberperiodik. Z. vergl. Physiol. **46**, 115—128 (1962).
6. — — Beginn und Ende der täglichen Aktivität freilebender Vögel. J. Ornith. **103**, 2—27 (1962).
7. — — Biologische Rhythmen und Regelung. Bad Oeynhausener Gespräche **5**, 1—15 (1962).
8. BROWN, F. A., JR.: A unified theory for biological rhythms: rhythmic duplicity and the genesis of 'circa' periodisms. In: Circadian Clocks, pp. 231—261. Hrsg.: J. ASCHOFF. Amsterdam: North Holland Publ. Comp. 1965.
9. HALBERG, F., and H. SIMPSON: Circadian acrophases of human 17-Hydroxycorticosteroid excretion referred to midsleep rather than midnight. Hum. Biol. **39**, 405—413 (1967).
10. HILDEBRANDT, G.: Die Bedeutung der Umweltreize für den Tagesrhythmus des Menschen. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. **13**, 626—644 (1966).
11. HOLST, E. v.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. Ergebn. Physiol. **42**, 228—306 (1939).
12. JENNER, F. A., J. C. GOODWIN, M. SHERIDAN, I. J. TAUBER, and M. C. LOBBAN: The effect of an altered time regime on biological rhythms in a 48 hour periodic psychosis. Brit. J. Psychiat. **114**, 215—224 (1968).

13. KLEITMAN, N.: Sleep and wakefulness, p. 178. Chicago-London: Univ. of Chicago Press 1963.
14. LEWIS, P. R., and M. C. LOBBAN: Dissociation of diurnal rhythms in human subjects living on abnormal time routines. *Quart. J. exp. Physiol.* **42**, 371—386 (1967).
15. PÖPPEL, E.: Desynchronisationen circadianer Rhythmen innerhalb einer isolierten Gruppe. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **299**, 364—370 (1968).
16. TRIBUKAIT, B.: Die Aktivitätsperiodik der weißen Maus im Kunsttag von 16 bis 29 Stunden Länge. *Z. vergl. Physiol.* **38**, 479—490 (1956).
17. WEVER, R.: Pendulum versus relaxation oscillation. In: *Circadian Clocks*, pp. 74—83. (Hrsg. J. ASCHOFF.) Amsterdam: North Holland Publ. Comp. 1965.
18. — Ein mathematisches Modell für die circadiane Periodik. *Z. angew. Math. Mech.* **46**, T 148—157 (1966).
19. — Gesetzmäßigkeiten circadianer Aktivitätsrhythmen bei Tier und Mensch. In: *La distribution temporelle des activités animales et humaines*, pp. 3—17. Paris: Masson & Cie. 1967.
20. — Über die Beeinflussung der circadianen Periodik des Menschen durch schwache elektromagnetische Felder. *Z. vergl. Physiol.* **56**, 111—128 (1967).
21. — Gesetzmäßigkeiten der circadianen Periodik des Menschen, geprüft an der Wirkung eines schwachen elektrischen Wechselfeldes. *Pflügers Arch.* **302**, 97—122 (1968).
22. — Autonome circadiane Periodik des Menschen unter dem Einfluß verschiedener Beleuchtungs-Bedingungen. *Pflügers Arch.* **306**, 71—91 (1969).

Prof. Dr. J. ASCHOFF
Max-Planck-Institut
für Verhaltensphysiologie
8131 Erling-Andechs