Circadiane und saisonale Rhythmen

A. Wirz-Justice¹ und T. Roenneberg²

¹ Zentrum für Chronobiologie, Psychiatrische Universitätsklinik, Basel, Schweiz ² Zentrum für Chronobiologie, Institut für Medizinische Psychologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Dass wir uns heute die Wirkung des Lichts bei der Behandlung der Winterdepression zunutze machen können, verdanken wir direkt der neurobiologischen Grundlagenforschung. Die folgende Einführung in die Neurobiologie der inneren Uhr und ihrer Regulation von Tages- und Jahresrhythmen dient deshalb als Grundlage für ein besseres Verständnis der Psychobiologie der SAD und deren Behandlungsmethoden.

Unsere Umwelt besitzt nicht nur eine räumliche, sondern auch eine zeitliche Struktur, geprägt durch die rhythmischen Einflüsse von Sonne und Mond. Neben der Ökologie des Raumes gibt es eine Chrono-Ökologie, eine Ökologie der biologischen Zeit. Die wiederkehrenden Zeitstrukturen von Tag und Nacht, Sommer und Winter, Voll- und Neumond stellen an die Organismen andere Aufgaben, als sie durch die Raumstrukturen von Land und Wasser, Wüste und Feuchtgebiet usw. entstehen. Begriffe wie Nische oder Biotop sind im weiteren Sinne auf die Chrono-Ökologie übertragbar.

Die ökologischen Probleme der Zeit unterscheiden sich jedoch grundlegend von denen des Raumes. Während sich die meisten Organismen innerhalb eines Entwicklungsstadiums vollkommen an räumliche Nischen (Biotope) anpassen und diese normalerweise nicht verlassen, müssen sie im Verlauf der Zeit (Tag, Jahr ...) verschiedene zeitliche Nischen (Chronotope) durchleben. Ähnlich wie eine innere Abbildung des äußeren Raumes notwendig ist, um sich in diesem zu orientieren, scheint eine innere Zeitrepräsentation einen Selektionsvorteil bei der Orientierung in astronomischen Zeiträumen darzustellen. Diese Aufgabe haben innere Uhren und ihre biologischen Rhythmen übernommen (Roenneberg und Merrow 2001).

Biologische Rhythmen zeichnen sich dadurch aus, dass sie auch bei Ausschluss aller zeitlichen Informationen aus der Umwelt im Labor weiter schwingen. Sie werden also von endogenen, selbsterregten Oszillatoren gesteuert. Von den zahlreichen biologischen Rhythmen, mit denen sich die Forschung beschäftigt, kommt dem Tagesrhythmus eine zentrale Rolle zu. Die innere Tagesuhr wurde als erste entdeckt und beschrieben, ihre Mechanismen sind am besten untersucht und ihre anatomische Lokalisation ist in

den meisten Tieren bekannt. Da die Periodenlänge der endogenen Tagesuhr unter konstanten Bedingungen von 24 Stunden abweichen kann, wird sie auch "circadiane" (ungefähr ein Tag) Uhr genannt. Eine circadiane Uhr tickt praktisch in allen Organismen, von bakteriellen Blaualgen und eukaryotischen Einzellern bis hin zu höheren Pflanzen, Tieren und dem Menschen.

Die Erforschung circadianer Systeme muss zwei wichtige Fragenkomplexe beantworten: Wo ist der Rhythmus-generierende Prozess (der Oszillator oder Schrittmacher) lokalisiert und wie kommt der endogene "Tag" zustande, d.h. wie funktioniert der Oszillator? Was sind die Mechanismen, mit denen das circadiane System auf Außenreize reagiert und diejenigen, durch

die er die einzelnen Körperrhythmen reguliert?

Obwohl sich seine Lage von Organismus zu Organismus unterscheidet, ist der circadiane Schrittmacher in den meisten Tierarten immer eng mit dem visuellen Sinnessystem verbunden (Moore 1992). Bei Wirbeltieren liegt er im Nucleus Suprachiasmaticus (SCN, über der Kreuzung der Sehnerven) und/oder in der Zirbeldrüse (auch Pinealorgan oder Epiphyse, eine dorsale Hirnanhangsdrüse, die das Hormon Melatonin produziert). Die biologische Uhr im Pineal ist stammesgeschichtlich älter als die des SCN (Weaver 1999). Bei Reptilien und einigen Vögeln tickt die Uhr im Pineal noch selbstständig, während bei Säugern die tagesrhythmische Melatoninproduktion der Zirbeldrüse allein vom SCN gesteuert wird. Bei allen Wirbeltieren ist Melatonin das biochemische Signal für Dunkelheit (Weaver 1999). Bei Säugern liegt die Funktion des Pineals auch in der Kontrolle jahresrhythmischer Prozesse wie der Reproduktion und des Winterschlafes (Pévet 2000). Nach neuesten Erkenntnissen sind das Pineal und der SCN nicht die einzigen circadianen Schrittmacher bei Tieren. Selbst die Augen besitzen jeweils eigene Uhren (Tosini und Fukuhara 2002), aber auch alle anderen Organe des Körpers, wie die Leber und die Niere (Buijs und Kalsbeek 2001).

Circadiane Experimente werden meist unter konstanten Laborbedingungen durchgeführt. Der circadiane Rhythmus läuft unter diesen Bedingungen "frei" mit seiner eigenen Periodenlänge (τ), die je nach Bedingung und Organismus zwischen etwa 19 und 28 Stunden betragen kann. Auch wenn Menschen unter Isolationsbedingungen leben, zeigen sie eine Periodenlänge um 24 Stunden, meist ein wenig länger (Wever 1979, Czeisler et al. 1995). Normalerweise sind hierbei alle messbaren Rhythmen miteinander gekoppelt (Aktivität, Temperatur, Blutwerte oder Bestandteile des Urins, Konzentrationsvermögen, Reaktionsgeschwindigkeit und vieles mehr). Bei etwa einem Drittel aller Versuchspersonen kann es jedoch zu einer Entkopplung zwischen den Rhythmen der Körpertemperatur und dem Schlaf-Wach-Wechsel kommen. Während die Periode des ersteren immer um 24 Stunden bleibt, kann sich der rhythmische Wechsel zwischen Schlafen und Wachen wesentlich verlängern (30–50 Stunden) und in seltenen Fällen auch wesentlich verkürzen (16 Stunden), es kommt zu einer

sogenannten internen Desynchronisierung (Wever 1979).

Die Ein- und Ausgänge des Systems

Die Bezeichnung "Tagesuhr" ist zwar sehr bildhaft, allerdings auch ein wenig irreführend. Von einer Uhr erwarten wir Zeitangaben, die während des ganzen Tages so exakt wie möglich die 24 Stunden der Erdumdrehung wiedergeben, damit wir die Tageszeit genau messen und voraussagen kön-

nen (Roenneberg und Merrow 2001).

Das circadiane System kann zwar auch mit einer erstaunlichen Präzision oszillieren, muss aber deshalb nicht unbedingt zu allen Tageszeiten mit der gleichen Geschwindigkeit schwingen. Es braucht eine gewisse Flexibilität, damit sich die zeitliche Ordnung der Physiologie und des Verhaltens an Veränderungen der inneren und äußeren Bedingungen anpassen kann. Eine der Aufgaben des circadianen Systems ist das koordinierte An- und Ausschalten von Stoffwechelsreaktionen, je nachdem ob sie zum jeweiligen Zeitpunkt benötigt werden oder nicht (z.B. durch den Wechsel von Schlafen und Aktivität oder den Wechsel von Licht und Dunkelheit, der vor allem für den Stoffwechsel von Pflanzen eine wichtige Rolle spielt) (Roenneberg und Merrow 1999). Da die Verfügbarkeit von Umweltfaktoren oder der Ablauf von zeitlich geordneten Verhaltensprogrammen voraussagbar ist, macht es Sinn, die biochemischen "Werkzeuge", die für die Verarbeitung dieser Faktoren oder das Regeln von Verhalten verantwortlich sind, den Umständen entsprechend an- oder abzuschalten. Das zeitliche Tagesprogramm muss Voraussagen machen können, um die Werkzeuge rechtzeitig bereitzuhalten (z.B. sollten die Elemente der Photosynthese schon vor Sonnenaufgang und nicht erst als Reaktion auf Licht einsatzbereit sein, um das Tageslicht optimal ausnutzen zu können). Da die Verfügbarkeit von Umweltfaktoren zwar relativ exakt vorausgesagt werden kann, sich aber dennoch von Tag zu Tag verändern kann, sollte das System flexibel sein, so dass ein Stoffwechselweg nicht einfach zu einer bestimmten inneren Tageszeit abgeschaltet wird, obwohl die Biochemie die Umwelt an diesem Tag noch weiter ausnützen könnte. Im Gegensatz zur herkömmlichen Uhr schafft die biologische innerhalb eines Zyklus, also eine relative innere Unabhängigkeit von der exakt ablaufenden physikalischen Außenzeit.

Andererseits darf sie sich langfristig nicht gegenüber der Außenzeit verschieben und muss daher täglich mit ihr synchronisiert werden. Diese Synchronisierung wird in der Natur von den rhythmischen "Zeitgebern" der Umwelt gewährleistet – der wichtigste hierbei ist der Licht-Dunkel Wechsel. Aber auch andere Zeitgeber tragen dazu bei, das circadiane System ein- oder umzustellen. Wechselblütler werden z.B. auch durch Temperaturschwankungen synchronisiert, manche Vogelarten durch den Wechsel von Artgesang und Stille und die Alge Gonyaulax auch durch Nährstoffe, wie Nitrat.

Zeitgeber können grob in folgende Gruppen eingeteilt werden: Reize, die über Rezeptoren den Oszillator mehr oder weniger direkt erreichen, und solche, die über die Physiologie oder das Verhalten des Organismus den Oszillator indirekt beeinflussen. Zur ersten Gruppe gehört das Licht. Licht ist das zuverlässigste Umweltsignal, was sich auch in der anatomischen Lage der circadianen Zentren widerspiegelt. Die Lichtrezeptoren des circa-

dianen Systems sind anatomisch und physiologisch verschieden von den visuellen Rezeptoren, mit denen die räumliche Umwelt verarbeitet wird (Berson et al. 2002). Die Wirkung eines Zeitgebers auf die innere Uhr hängt davon ab, zu welchem inneren Zeitpunkt der Reiz den Verlauf der circadianen Uhr beeinflusst (Roenneberg et al. 2003). So reagiert die innere Uhr während des inneren Tages nicht oder sehr schwach auf Lichtreize, zu Begin der inneren Nacht wird sie bei Lichtstimulation nachgestellt, und gegen Ende der inneren Nacht stellt sich die innere Uhr durch einen Lichtreiz vor. Diese systematischen Antworten gelten für alle inneren Uhren und werden als "Phasen-Response-Kurven" dargestellt. Licht ist für den Menschen der wichtigste Zeitgeber (Honma et al. 2003), aber auch die regelmäßige, gezielte Gabe des Hormons Melatonin kann die innere Uhr des Menschen synchronisieren (Dijk und Cajochen 1997, Pévet 2000).

Die molekulare Grundlage des Oszillators

Molekulargenetiker haben einen direkten Ansatz entwickelt, um die Mechanismen des Oszillators zu entschlüsseln: sie versuchen, zufällig entstandene oder experimentell hervorgerufene Mutanten zu isolieren, deren circadiane Rhythmik vom "Wildtyp" abweicht. Die Organismen, die für diesen Ansatz bevorzugt untersucht werden, sind die Fruchtfliege Drosophila, der Schimmelpilz Neurospora und die Maus (Roenneberg und Merrow 2002, 2003). Durch den Vergleich der Gene von Wildtyp und Mutante kann versucht werden, das Gen zu isolieren, das für den neuen circadianen Phänotyp verantwortlich ist. Das erste "Uhren-Gen" wurde bei Drosophila entschlüsselt. Die innere Uhr von Mutanten, die verschiedene Varianten (Allele) dieses so genannten per-Gens (per für "period") besitzen, läuft langsamer oder schneller als der "Wildtyp", oder wird arrhythmisch. Diese Gene (bei Neurospora heißt das circadiane Gen frq, für "frequency") und ihre Protein-Produkte sind also für die beobachtbare circadiane Rhythmik essentiell. Zur Zeit sind bei verschiedenen Organismen zahlreiche Uhren-Gen-Familien bekannt, period, clock, Bmall, cryptochrome, dec und Rev-erba bei Säugetieren. sowie frequency, white collar und vivid bei Neurospora. Darüber hinaus sind an allen molekularen Prozessen der inneren Uhr Proteinkinasen beteiligt. Sowohl die Konzentration der Boten-RNA als auch die des Proteins selbst sind bei den meisten dieser molekularen Uhrenkomponenten tagesrhythmisch.

Eine der wichtigsten Entdeckungen auf dem Gebiet der circadianen Molekularbiologie war der Nachweis, dass das Gen-Produkt dieser Uhren-Gene direkt oder indirekt seine eigene Produktion hemmt. So entstehen Rückkopplungs-Schleifen, die für den zellulären Mechanismus der inneren Uhr verantwortlich sind. Solange innerhalb einer dieser Rückkopplungsschleifen kein Gen-Produkt in der Zelle vorhanden ist, kann das Gen im Zellkern abgelesen und in die entsprechende Sequenz einer Boten RNA übersetzt werden. Nach dieser Vorlage wird dann außerhalb des Zellkerns ein Protein gebaut, das daraufhin langsam verändert (phosphoryliert) wird. Die modifizierten Proteine gelangen dann wieder in den Zellkern, lagern

sich (als hemmende "Transkriptionsfaktoren") an die Regulations-Einheit der eigenen Gene an und verhindern so eine weitere Produktion der mRNA. Dadurch kann kein Protein mehr hergestellt werden, und die bereits produzierten Genprodukte werden langsam abgebaut. So kann der Zyklus nach einer Weile wieder von vorne beginnen.

Die Komplexität des circadianen Systems

Bei der Erforschung des circadianen Systems ging man anfangs von einer einfachen Hypothese aus: Der Rhythmus wird durch den Oszillator generiert (Rhythmusgenerator). Dieser wird über Zeitgebersignale als "Input" beeinflusst und kontrolliert als "Output" die einzelnen, beobachtbaren Rhythmen. Dieses einfache Schema berücksichtigte nicht die Möglichkeit von Rückkopplungen (feed-back) zwischen dem Oszillator und seinen Einund Ausgängen. Heute wissen wir, dass diese sowohl auf der Input- als auch auf der Outputseite existieren (Roenneberg und Merrow 2001). So kann der circadiane Oszillator seine eigene Empfindlichkeit gegenüber Außenreizen kontrollieren. Ein anderes Beispiel für Rückkopplungen ist die motorische Aktivität, die eigentlich ein klassischer "Ausgang" des Systems ist, aber auch selbst die circadiane Rhythmik – also den Oszillator – beeinflusst (Mistlberger und Holmes 2000).

Zahlreiche Befunde zeigen, dass der Rhythmusgenerator in vielen Organismen aus mehreren Oszillatoren besteht, die untereinander gekoppelt sind, aber unter bestimmten Bedingungen auch relativ unabhängig von einander schwingen können. Wir wissen erst seit kurzem, dass circadiane Uhren in praktisch jeder Zelle und in jedem Gewebe vorkommen, die, unter normalen Bedingungen, durch den SCN synchronisiert werden (Buijs und Kalsbeek 2001, Balsalobre 2002, Storch et al. 2002). Mit innovativen genetischen Methoden konnte man die verschiedenen Uhren im Körper "ticken sehen" und auch ihre unterschiedliche Antwort auf verschiedene Zeitgeberstimuli messen (Yamazaki et al. 2000). Diese neue Forschung gibt uns einen ganz anderen Einblick in die komplexe temporale Orchestrierung des Gesamtorganismus, als die Lehrmeinung es uns bisher vermittelt hat (Abb.1).

Durch Experimente an Mäusen weiss man, dass die "Uhren-Gene" im SCN sich an neue Zeitzonen ähnlich adaptieren wie der Tagesrhythmus des Tieres selbst (z.B. nach einer 6-stündigen Zeitverschiebung). Auch die inneren Zelluhren in Geweben und Organen wie Muskeln, Lunge und Leber passen sich mit ihren eigenen Zeitverläufen an die neue Zeit an (Yamazaki et al. 2000). Die Geschwindigkeit der Adaptation hängt auch von der Richtung der Zeitverschiebung ab (Ost vs. West, Vor- oder Nachstellen der inneren Uhr). Bei den allmählichen Umstellungen kommt es nicht nur zu einer Desynchronisierung zwischen der inneren (z.B. SCN) und der äußeren Zeit (z.B. der Licht-Dunkel-Rhythmus), sondern auch zwischen verschiedenen Uhren und Geweben im Körper selbst. Wir wissen heute, dass verschiedene Organ-Uhren auf verschiedene Zeitgeber anders reagieren –

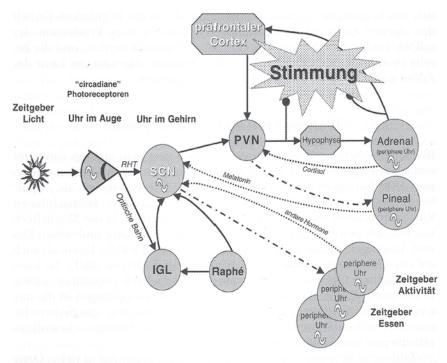


Abb. 1. Schematische Darstellung des circadianen Systems. Der zentrale Schrittmacher im SCN empfängt Lichtsignale direkt via RHT vom Auge (auch der Sitz einer biologische Uhr). Indirekte Zeitgebersignale kommen via Melatonin und anderen Hormonen. Periphere Uhren werden vom SCN koordiniert und können durch ihre spezifischen Zeitgeber (z.B. Essen für die Leber-Uhr, Aktivität für die Muskel-Uhr) synchronisiert werden. SCN Nucleus Suprachiasmaticus; IGL Intergeniculate Leaflet; PVN Nucleus Paraventricularis; RHT Retinohypothalamischer Tract

der SCN reagiert direkt auf Licht (Auge – Sehnerv – SCN), reagiert aber nicht auf Nahrung, die Leber dagegen reagiert direkt auf Nahrung (über das Blut), aber nur indirekt (über den SCN) auf Licht (Damiola et al. 2000, Stokkan et al. 2001, Storch et al. 2002). Dieser Befund öffnet die Frage nach spezifischen Zeitgebern für entsprechende periphere Uhren. Werden zum Beispiel die peripheren Uhren im Muskelgewebe durch körperliche Aktivität synchronisiert (etwa durch lokalen Glukosemangel)? Einige Studien haben eine Zeitgeberwirkung von körperlicher Bewegung nachgewiesen (Miyazaki et al. 2001, Youngstedt et al. 2002). Diese Komplexität verweist auf eine hohe Adaptivität des zeitlichen Programms.

Saisonale Rhythmen

Bei vielen Organismen müssen Verhaltensprogramme, wie z.B. Reproduktion oder Winterschlaf, nicht nur tagesrhythmisch, sondern auch jahresrhythmisch vorprogrammiert werden (Pittendrigh 1988). Eine innere Uhr

für die Messung der Jahreszeit ist bisher weder auf anatomischer, noch auf molekularer Ebene entschlüsselt worden. Der SCN spielt auch bei dieser Aufgabe eine wichtige Rolle: er vergleicht den inneren Rhythmus, vor allem die Dauer des inneren Tages (z.B. über das tägliche Feuern der SCN Neurone (Mrugala et al. 2000), oder über lichtabhängige Genexpression von c-fos (Sumova et al. 1995), mit dem äußeren Rhythmus (etwa der Tages- oder der Nachtlänge) (Daan et al. 2001). Die nächtliche Sekretion von Melatonin ist ebenfalls eine "Übersetzung" des Lichtsignals in ein Hormonsignal: beim Menschen wie beim Tier dauert sie im Winter länger als im Sommer (Wehr 1998).

Wie die innere Tagesuhr, so schwingt auch die Jahresuhr weiter, selbst wenn sie keine saisonalen Informationen erhält. Die endogene Natur der jährlichen Rhythmik wurde bei verschiedenen Tieren gezeigt, so etwa die saisonalen Rhythmen von Gewicht und Reproduktion bei Nagern und Vögeln (Lee et al. 1986, Gwinner 1996). Auch bei konstanter Tageslänge zeigen sie einen ca. elfmonatigen ("circannualen") "Freilauf". Circannuale Rhythmen beim Menschen können nicht untersucht werden, da solche kontrollierten Bedingungen über Jahre unmöglich eingehalten werden können. Einen scheinbaren circannualen Rhythmus haben wir aber bei einer winterdepressiven Patientin dokumentiert (Wirz-Justice et al. 2001). Über mehr als zwölf Jahre wurden die Depressionstiefe (von Zerssen Depressionsskala) und das Gewicht wöchentlich gemessen. Obwohl ihre Depression anfangs meistens in der winterlichen Jahreshälfte auftrat, verschob

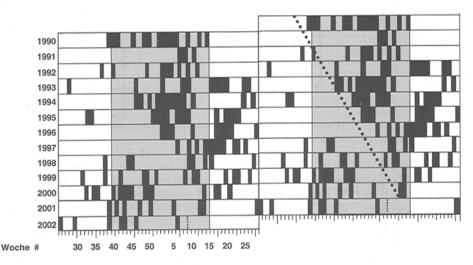


Abb. 2. Zwölf Jahre wöchentliche Selbstratings der Depressivität (von Zerssen Befindlichkeitsskala) einer SAD Patientin (geb. 1947). Werte ≥9 (milde Depressivität) sind als schwarze Balken dargestellt. Die Daten sind doppelt aufgetragen d.h. die Jahre 1990 und 1991 erscheinen auf der ersten Linie, 1991 und 1992 auf der zweiten Linie, etc. Die Winterjahreshälfte ist grau bezeichnet. Zu Beginn des Herbstes 1991 hatte sie Lichttherapie verwendet, danach keine mehr. Der Beginn ihrer Depression scheint jedes Jahr später anzufangen (nach Wirz-Justice et al. 2001)

sie sich eher in den Sommer und ist jetzt wieder mehr im Winter vorhanden (Abb. 2). Ist mangelnde Lichtexposition für diese "circannuale" Vulnerabilität der Depression verantwortlich?

Neurotransmitter und Saisonalität

Beim Menschen sind viele Aspekte der Saisonalität untersucht worden. Postmortem Analysen zeigen starke circadiane und saisonale Veränderungen in der Konzentration hypothalamischer Neurotransmitter (Carlsson et al. 1980). Auch die Abbauprodukte von Neurotransmittern im CSF unterliegen saisonalen Schwankungen (Losonczy et al. 1984, Brewerton et al. 1988). Langzeitstudien bei Einzelpersonen zeigten, dass viele Marker im Blut (z.B. Serotoninaufnahme in Thrombozyten) sich mit den Jahreszeiten deutlich verändern (Wirz-Justice und Richter 1979). Eine neue Studie über die serotonerge Funktion im ZNS bei gesunden Männern ließ eine klare Saisonalität mit einem Minimum im Winter erkennen (Abb. 3) (Lambert et al. 2002). Noch interessanter sind die kurzfristigen Reaktionen des serotonergen Systems auf die vorherrschende Tageslichtintensität (Lambert et al. 2002). Diese verschiedenen Befunde zur Saisonalität auf der Ebene von

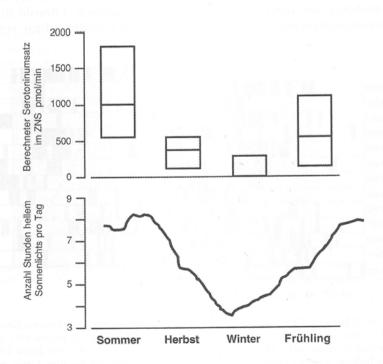


Abb. 3. Umsatz des Serotonins im ZNS bei gesunden Männern während der vier Jahreszeiten (oben; 25-, 50- und 75-Perzentil). Parallel dazu die Anzahl Stunden Sonnenlicht pro Tag (unten; 3-Monate-Gleitmittelwert) (nach Lambert et al. 2002)

Neurotransmittern stellen eine Verbindung her zu klassischen Konzepten in der Psychiatrie wie dem "Serotonin-Mangel" bei der Depression.

Schlussbemerkung

Auch wir Menschen sind, zusammen mit der gesamten Pflanzen- und Tierwelt, von den Jahreszeiten und ihren Einflüssen auf Körper und Psyche abhängig (Wehr 1998). Unser Gehirn registriert die Tageslänge, zählt die tägliche Rate an Photonen und passt unser Verhalten (z.B. Schlafzeiten, Melatoninphase) diesen äußeren Umständen an: es erzielt eine Art Feinabstimmung der inneren Uhr mit der Umwelt (Wirz-Justice et al. 1984). Auch Neurotransmitter im ZNS wie z.B. Serotonin unterliegen einem circadianen und saisonalen Rhythmus (Carlsson et al. 1980, Swade und Coppen 1980, Brewerton et al. 1988). Diese Veränderungen könnten eine Verknüpfung mit der saisonalen Vulnerabilität für die Depression darstellen.

Literatur

Balsalobre A (2002) Clock genes in mammalian peripheral tissues. Cell Tissue Res 309: 193–199

Berson DM, Dunn FA, Takao M (2002) Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science 295: 1070–1073

Brewerton TD, Berrettini WH, Nurnberger JI, Linnoila M (1988) Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls: findings with 5HIAA and HVA. Psychiatry Res 23: 257–265

Buijs RM, Kalsbeek A (2001) Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. Nature Rev Neurosci 2: 521–526

Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B (1980) Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. Acta Psychiatr Scand 280 [Suppl]: 75–85

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TĹ, Brown EN, Mitchell JF, Dijk DJ, Rimmer DW, Ronda JM, Allan JS, Emens JS, Kronauer RE (1995) Reassessment of the intrinsic period (τ) of the human circadian pacemaker in young and older subjects. Sleep Res 24 A: 505

Daan S, Albrecht U, Van der Horst GTJ, Illnerova H, Roenneberg T, Wehr TA, Schwartz WJ (2001) Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes? J Biol Rhythms 16: 105–116

Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U (2000) Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes & Dev 14: 2950–2961

Dijk DJ, Cajochen C (1997) Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. J Biol Rhythms 12: 627–635

Gwinner E (1996) Circadian and circannual programmes in avian migration. J Exp Biol 199: 39–48

Honma KI, Hashimoto S, Nakao M, Honma S (2003) Period and phase adjustments of human circadian rhythms in the real world. J Biol Rhythms 18: 261–270

Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD (2002) Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. Lancet 360: 1840–1842

Lee T, Carmichael M, Zucker I (1986) Circannual variations in circadian rhythms of ground squirrels. Am J Physiol 250: R831–836

Losonczy MF, Mohs RC, Davis KL (1984) Seasonal variations of human lumbar CSF neurotransmitter metabolite concentrations. Psychiatry Res 12: 79–87 Mistlberger RE, Holmes MM (2000) Behavioral feedback regulation of circadian rhythm phase angle in light-dark entrained mice. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 279: R813-R821

Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma KI (2001) Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. Am J

Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 281: R197–R205

Moore R (1992) The organization of the human circadian timing system. Progress in Brain Res 93: 101-117

Mrugala M, Zlomanczuk P, Jagota A, Schwartz WJ (2000) Rhythmic multiunit neural activity in slices of hamster suprachiasmatic nucleus reflect prior photoperiod. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 278: R987-R994

Pévet P (2000) Melatonin and biological rhythms. Biol Sign Recept 9: 203-212

Pittendrigh CS (1988) The photoperiodic phenomena: seasonal modulation of the "day within". J Biol Rhythms 3: 173-188

Roenneberg T, Merrow M (1999) Circadian systems and metabolism. J Biol Rhythms 14: 449-459

Roenneberg T, Merrow M (2001) Circadian systems: different levels of complexity. Phil Trans Roy Soc Lond B 356: 1687-1696

Roenneberg T, Merrow M (2002) "What watch? ... such much! "Complexity and evolution of circadian clocks. Cell Tissue Res 309: 3-9

Roenneberg T, Merrow M (2003) The network of time: understanding the molecular circadian system. Curr Biol 13: R198-207

Roenneberg T, Daan S, Merrow M (2003) The art of entrainment. J Biol Rhythms 18: 183-194

Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M (2001) Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. Science 291: 490-493

Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ (2002) Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. Nature 4/7: 78-83 Sumova A, Travnickova Z, Peters R, Schwartz W, Illnerova H (1995) The rat suprachiasma-

tic nucleus is a clock for all seasons. Proc Natl Acad Sci USA 92: 7754-7758

Swade C, Coppen A (1980) Seasonal variations in biochemical factors related to depressive illness. J Affect Disord 2: 249-255 Tosini G, Fukuhara C (2002) The mammalian retina as a clock. Cell Tissue Res 309: 119-

Weaver DR (1999) Melatonin and circadian rhythmicity in vertebrates. In: Turek FW, Zee

P (eds) Neurobiology of sleep and circadian rhythms. Dekker, New York, pp 197-262 Wehr TA (1998) Effect of seasonal changes in daylength on human neuroendocrine function. Horm Res 49: 118-124

Wever R (1979) The circadian system of man: results of experiments under temporal isolation. Springer, New York

Wirz-Justice A, Richter R (1979) Seasonality in biochemical determinations: a source of variance and a clue to the temporal incidence of affective illness. Psychiatry Res 1: 53-60 Wirz-Justice A, Wever R, Aschoff J (1984) Seasonality in freerunning circadian rhythms in man. Naturwissenschaften 71: 316-319

Wirz-Justice A, Kräuchi K, Graw P (2001) An underlyng circannual rhythm in seasonal affective disorder? Chronobiol Int 18: 309-313

Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H (2000) Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science 288: 682-685

Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA (2002) Circadian phase-delaying effects of bright light alone and combined with exercise in humans. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 282: R259-R266

Korrespondenz: Prof. Dr. A. Wirz-Justice, Zentrum für Chronobiologie, Psychiatrische Universitätsklinik, Wilhelm-Klein-Straße 27, CH-4025 Basel, Schweiz, E-mail: anna.wirzjustice@unibas.ch