

Photoperiodismus beim Säuger: Die Rolle von Melatonin

Einleitung

Das Hormon Melatonin vermittelt jahreszeitliche Veränderungen in der Photoperiode (Tageslänge, Lichtphase) an den Säugerorganismus und ermöglicht auf diesem Wege saisonale Anpassungen, die für das Überleben der Arten essentiell sind. In dem vorliegenden Übersichtsartikel soll die herausragende Rolle des Hormons Melatonin für die Vermittlung der photoperiodischen Information zusammenfassend dargestellt werden. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Frage, welche Mechanismen die Codierung der photoperiodischen Information im „Melatoninsignal“ ermöglichen. Da nicht nur die aktuelle Photoperiode, sondern auch vorausgegangene Photoperioden im „Melatoninsignal“ verschlüsselt werden, beinhaltet eine adäquate Betrachtung dieser Frage die Diskussion der Instanzen, die für die temporäre Abspeicherung photoperiodischer Information verantwortlich sind.

Die Photoperiode als Indikator für die Jahreszeit

In den gemäßigten und arktischen Breiten müssen sich Säuger an jahreszeitliche Veränderungen ihrer Umgebung anpassen. So zeigen viele Säuger aus diesen Breiten hinsichtlich verschiedener Parameter (Fortpflanzung, Fell, Stoffwechsel, Körpergewicht etc.) eine markante jahreszeitliche Periodizität (Übersichten siehe: Goldman, 1999; Malpaux et al., 2001).

Um sich der Jahreszeit anpassen zu können, müssen Säuger in der Lage sein, diese zu antizipieren. Dies erfordert einen Indikator, der die Jahreszeit zuverlässig anzeigt. Ein solcher Indikator sollte innerhalb eines Jahres markante Veränderungen durchlaufen und zwischen den Jahren möglichst wenig variieren. Diese Voraussetzung erfüllt die Photoperiode (Tageslänge, Lichtphase), die, wie zuerst von Baker und Ranson (1932) und Bissonnette (1932) beschrieben, vielen Säugerspezies als Indikator für die Jahreszeit dient (Übersichten siehe: Matthews et al., 1993; Gerlach und Aurich, 2000). Hierbei indiziert eine lange Photoperiode (Langtag) den Sommer, während eine kurze Photoperiode (Kurztag) den Winter anzeigt. So ist beispielsweise der Sibirische Hamster aufgrund der Zurückbildung der Gonaden unter Kurztagbedingungen nicht fortpflanzungsfähig. Unter Langtagbedingungen dagegen sind die Gonaden entwickelt und infolgedessen

sind die Tiere fortpflanzungsfähig (Carter und Goldman, 1983a,b; Maywood et al., 1990; Goldman, 1991). Genau umgekehrt ist die Situation bei bestimmten Schafsrassen. Hier ist die Fortpflanzungsfähigkeit unter Kurztagbedingungen, nicht aber unter Langtagbedingungen gegeben (Karsch et al., 1988). Dies bedeutet, dass dieselbe Photoperiode bei Hamster und Schaf unterschiedlich interpretiert wird. Der biologische Zweck der photoperiodischen Kontrolle der Fortpflanzung ist aber bei beiden Spezies gleich: Es wird gewährleistet, dass die Geburt der Jungen in den frühen Sommer bzw. in das Frühjahr fällt, d. h. in eine Jahreszeit, die dem Nachwuchs optimale Lebensbedingungen bietet.

Nicht alle Säugerspezies werden gleichermaßen von der Photoperiode beeinflusst. Dies hat zur Unterscheidung von „photoperiodischen“ und „nicht photoperiodischen“ Säugern geführt. Als „photoperiodisch“ werden die Säugerspezies bezeichnet, deren Phänotyp von der Photoperiode nachhaltig beeinflusst wird. Hierzu gehören insbesondere die Säugerarten, deren Fortpflanzungsfähigkeit in hohem Maße von der Photoperiode abhängt und damit an eine bestimmte Jahreszeit gebunden ist (z. B. Hamster und Schaf). Bleibt der Phänotyp hingegen von der Photoperiode weitgehend unbeeinflusst, spricht man von einem „nicht photoperiodischen“ Säuger. Hierzu gehören in erster Linie die Spezies, die während des ganzen Jahres fortpflanzungsfähig bleiben (z. B. Ratte und Maus). Demzufolge kann auch der Mensch als nicht photoperiodischer Säuger betrachtet werden. Es ist zu betonen, dass auch nicht photoperiodische Säuger von der jahreszeitlichen Lichtsituation beeinflusst werden können. So scheinen jahreszeitliche Veränderungen in der Konzeptionshäufigkeit, beispielsweise beim Menschen (Übersicht siehe: Wehr, 2001), über die Photoperiode vermittelt zu werden.

Circannuale Periodizität

Bei einigen Säugern, z. B. dem Schaf, bleibt eine näherungsweise jahreszeitliche Rhythmik im Fortpflanzungsverhalten auch dann bestehen, wenn die Tiere blind sind oder unter konstanten Photoperioden gehalten werden (Malpaux et al., 1987, 1988). Dies bedeutet, dass bei den betreffenden Arten die jahreszeitliche Periodizität durch einen endogenen Oszillator generiert wird. Die Periodik

dieses Oszillators beträgt circa ein Jahr, weshalb er als „circannual“ bezeichnet wird. Der endogene circannuale Oszillator wird beim Schaf durch die jahreszeitliche Veränderung in der Photoperiode synchronisiert, so dass letztlich der jahreszeitliche Phänotyp durch das Zusammenspiel von circannualen Oszillator und jahreszeitlicher Lichtsituation bestimmt wird (Woodfill et al., 1994). Hierdurch unterscheidet sich das Schaf von tropischen Säugerarten, bei denen eine jahreszeitliche Periodizität *ausschließlich* durch den circannualen Oszillator generiert wird. Entsprechend bleibt bei diesen Säugern die jahreszeitliche Periodizität unbeeinträchtigt, wenn sie, z. B. nach einem Transfer in die gemäßigten Breiten, Lang- oder Kurztagbedingungen ausgesetzt werden (Loudon und Curlewis, 1988).

Im Gegensatz zum Schaf bleibt beim Hamster die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten, wenn die Tiere unter konstanten Langtagbedingungen gehalten werden. Andererseits werden die Tiere aber unter konstanten Kurztagbedingungen nach einigen Monaten wieder fortpflanzungsfähig (Übersichten siehe: Goldman und Nelson, 1993; Prendergast et al., 2002b). Dies bedeutet, dass, scheinbar „spontan“, eine „Desensibilisierung“ gegenüber der kurzen Photoperiode eintritt. Eine offene Frage ist, inwieweit dieses Phänomen auf die Existenz eines circannualen Oszillators (Woodfill et al., 1994) zurückzuführen ist. Denkbar wäre, dass unter konstanten Kurztagbedingungen die Diskrepanz zwischen der äußeren Lichtsituation und dem „weiterlaufenden“ circannualen Oszillator mit der Dauer der Exposition zunimmt, bis ein Schwellenwert erreicht ist, der die Desensibilisierung auslöst. Der Umstand, dass das Phänomen *ausschließlich* unter Kurztagbedingungen eintritt, wäre durch die Einschränkung zu erklären, dass eine Desensibilisierung nur dann eintritt, wenn die vom circannualen Oszillator indizierte Photoperiode länger ist als die tatsächliche Photoperiode.

Das photoperiodische „Gedächtnis“

Der Säuger wird nicht nur durch die aktuelle, sondern auch die Photoperiode vorausgegangener Zyklen, also durch die photoperiodische „Vorgeschichte“, beeinflusst (zur Übersicht: Goldman, 2001). Dies erfordert die Existenz von Instanzen, die in der Lage sind, die Information über vergangene Photoperioden temporär abzuspeichern und die deshalb als photoperiodisches „Gedächtnis“ betrachtet werden können. Die Fähigkeit von Säugern, photoperiodische Information temporär zu speichern, manifestiert sich in unterschiedlichen Phänomenen, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

1. Bei einem abrupten Wechsel der Photoperiode kommt es erst nach mehreren Licht/Dunkel-Zyklen zu einer vollständigen Anpassung an die neue Photoperiode (Ill-

nerová et al., 1984). Die verzögerte Anpassung ist darauf zurückzuführen, dass auch die Photoperioden vergangener Zyklen so lange Berücksichtigung finden, wie das photoperiodische „Gedächtnis“ sich an diese „erinnert“. Entsprechend ist die Anpassung an die neue Photoperiode erst in dem Moment abgeschlossen, in dem sich das photoperiodische „Gedächtnis“ nur noch an Zyklen mit der neuen Photoperiode „erinnert“. Interessanterweise kann die „Richtung“ des photoperiodischen Wechsels die Schnelligkeit der Anpassung beeinflussen. Dies erlaubt die Interpretation, dass sich dem photoperiodischen „Gedächtnis“ bestimmte Photoperioden besser oder dauerhafter einprägen als andere.

2. Eine gegebene Lichtsituation kann in Abhängigkeit von der photoperiodischen „Vorgeschichte“ einen unterschiedlichen Phänotyp erzeugen. So zeigen Säuger (Schaf, Sibirischer Hamster), die unter einem Zyklus mit 13 Stunden Licht und 11 Stunden Dunkel ($L:D = 13:11$) gehalten werden, nur dann einen winterlichen Phänotyp (Schaf: Fortpflanzungsfähigkeit; Hamster: keine Fortpflanzungsfähigkeit), wenn sie zuvor unter Langtagbedingungen gehalten werden. Unter derselben Photoperiode entwickeln sie dagegen einen sommerlichen Phänotyp (Schaf: keine Fortpflanzungsfähigkeit; Hamster: Fortpflanzungsfähigkeit), wenn sie zuvor unter Kurztagbedingungen gehalten werden (Schaf: Ebling et al., 1989; Sibirischer Hamster: Prendergast et al., 2000). Folglich sind photoperiodische Säuger in der Lage, die „Richtung“ des Wechsels in der Photoperiode zu registrieren. Dies setzt voraus, dass sie befähigt sind, vergangene Photoperioden temporär abzuspeichern und darüber hinaus diese vergleichend zu interpretieren. Intermediäre Photoperioden kommen im frühen Frühjahr und im frühen Herbst vor. Die Interpretation der photoperiodischen „Vorgeschichte“ erlaubt die Diskriminierung der genannten Jahreszeiten und bedingt, dass beim Schaf ausschließlich die intermediäre Photoperiode des Herbstes und beim Hamster ausschließlich die des Frühjahrs die Fortpflanzungsfähigkeit induziert.

3. Wie schon oben erwähnt, führt die Langzeit-Adaption an ein und dieselbe Photoperiode bei vielen photoperiodischen Säugern dazu, dass sie nach einer bestimmten Zeitspanne gegenüber dem photoperiodischen Stimulus un sensitiv werden, was zur Konsequenz hat, dass sie ihren Phänotyp verändern. So induziert beim Sibirischen Hamster der Kurztag den winterlichen Phänotyp. Hält man die Tiere für mehrere Monate unter konstanten Kurztagbedingungen, so werden sie gegen das Kurztagssignal un sensitiv und entwickeln infolgedessen, scheinbar „spontan“, den Langtagphänotyp. Erst eine Langtagexposition stellt die Sensitivität gegenüber Kurztagbedingungen wieder her (Stetson et al., 1977; Kauffman et al., 2003). In der beschriebenen Situation sind die Tiere in der Lage, die Dauer der Adaption an eine bestimmte Photoperiode zu registrie-

ren, was voraussetzt, dass die Zeitspanne der Exposition in einem photoperiodischen „Gedächtnis“ erfasst werden kann. Wie oben diskutiert, könnte die „Desensibilisierung“ gegenüber Kurztagbedingungen auf den Einfluss eines circannualen Oszillators zurückgehen. Dies beinhaltet die interessante Möglichkeit, dass der circannuale Oszillator Teil des photoperiodischen „Gedächtnisses“ ist. Die Desensibilisierung gegen die kurze Photoperiode geht beim Sibirischen Hamster mit einer abnehmenden Expression des Proteins Transthyretin und infolgedessen mit einer verringerten Thyroxin-Aufnahme im Hypothalamus einher (Prendergast et al., 2002a). Folglich könnte sich beim Sibirischen Hamster die photoperiodische „Vorgeschichte“ in der hypothalamischen Genexpression und der von ihr abhängigen Wirkung des Schilddrüsenhormons Thyroxin auf den Hypothalamus manifestieren. Die Fähigkeit, die Dauer der Adaption an eine bestimmte Photoperiode zu erfassen, erlaubt den betroffenen Säugerspezies, die Jahreszeit zu antizipieren. So gewährleistet die Desensibilisierung gegen die kurze Photoperiode beim Hamster die rechtzeitige Erlangung der Fortpflanzungsfähigkeit im Frühjahr.

Melatonin als „Code“ für die Photoperiode

Jahreszeitliche Veränderungen in der Photoperiode werden dem Säugerorganismus durch das Hormon Melatonin angezeigt (Übersicht siehe: Reiter, 1980). Melatonin wird in erster Linie im Pinealorgan (Epiphyse, Zirbeldrüse) (Übersicht siehe: Vollrath, 1981), einer neuroendokrinen Drüse des Diencephalons, gebildet. Die Synthese des Hormons unterliegt einer Tag-Nacht-Rhythmik (diurnalen Rhythmik), wobei sie nachts wesentlich höher ist als tagsüber. Beim Säuger steht die tageszeitliche Rhythmik in der Melatoninsynthese unter der Kontrolle eines circadianen Oszillators im Nucleus suprachiasmaticus (NSC) des Hypothalamus. Dieser beeinflusst das Pinealorgan über eine polysynaptische Verbindung, deren terminales sympathisches Neuron im Ganglion cervicale superius lokalisiert ist (Übersicht siehe: Korf et al., 1998). Zeigt der circadiane Oszillator auf „Nacht“, so kommt es im Pinealorgan zur Ausschüttung des Neurotransmitters Noradrenalin und infolgedessen zur Induktion der Melatoninsynthese. Indiziert er hingegen den „Tag“, so unterbleibt die Noradrenalinausschüttung und damit auch die Melatoninsynthese (Übersicht siehe: Simonneaux und Ribelayga, 2003). Der circadiane Oszillator des NSC wird durch die äußere Lichtsituation und damit durch den tageszeitlichen Wechsel von Licht und Dunkel synchronisiert. Hierbei wird die aktuelle Lichtsituation dem NSC über den Tractus retinohypothalamicus mitgeteilt, der vor dem Corpus geniculatum laterale von der Sehbahn abzweigt. Die Synchronisation des circadianen Oszillators ermöglicht eine Anpassung der Melatoninsynthese an die äußere

ren Lichtbedingungen und erklärt, dass jahreszeitliche Veränderungen in der Photoperiode das zeitliche Profil der nächtlichen Melatoninsynthese verändern (siehe unten).

Die Bedeutung von Melatonin für die Vermittlung der jahreszeitlichen Lichtsituation wird durch die Beobachtung belegt, dass pinealektomierte photoperiodische Säuger ihre jahreszeitliche Periodizität verlieren (Czyba et al., 1964; Hoffman und Reiter, 1965; Vitale et al., 1985), während tageszeitliche Rhythmen intakt bleiben (Finkelshtein et al., 1978). Hierbei repräsentiert der zeitliche Verlauf der nächtlichen Melatoninsynthese, also das nächtliche „Melatoninsignal“, eine Art „Code“ für die Photoperiode. Dieser kann vom Organismus entschlüsselt werden und ermöglicht so die jahreszeitliche Anpassung.

Die Verschlüsselung der photoperiodischen Information scheint in erster Linie in der *Dauer* der nächtlichen Melatoninsynthese zu erfolgen (Übersicht siehe: Goldman und Darrow, 1983). So ist bei den meisten Säugetierarten die Dauer der Melatoninsynthese mit der Länge der Nacht korreliert, d. h., sie ist unter langen Photoperioden kurz und unter kurzen Photoperioden lang (Abb. 1). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass dieselbe Photoperiode bei verschiedenen Spezies verschiedene Effekte, z. B. auf die Fortpflanzungsfähigkeit, hat (siehe oben), impliziert dieser Befund, dass eine Veränderung in der Dauer der Melatoninsynthese von verschiedenen Spezies unterschiedlich interpretiert wird (Abb. 1). Betrachtet man das nächtliche „Melatoninsignal“ als Indikator für die Länge der Nacht, so ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Melatoninsynthese nicht mit dem Beginn der Nacht, sondern erst verzögert ansteigt und, zumindest bei einigen Säugern, vor dem Ende der Nacht abfällt. Infolgedessen bleibt die Dauer der Melatoninsynthese in jedem Fall kürzer als die Länge der Nacht. Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Veränderung der Photoperiode die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese unter- oder überproportional beeinflussen kann. So wird bei der Ratte und beim Sibirischen Hamster das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Nacht und dem Anstieg der Melatoninsynthese umso länger, je länger die Nacht ist. Gleichzeitig ist der Abfall der Melatoninsynthese unter allen Photoperioden starr an das Ende der Nacht gebunden (Illnerová und Vanecek, 1980; Illnerová et al., 1984; Ribelayga et al., 1999a). Dementsprechend verändert die Photoperiode die Dauer der Melatoninsynthese bei der Ratte und beim Sibirischen Hamster unterproportional. Unter sehr langen Photoperioden ist allerdings, zumindest bei der Ratte (Ribelayga et al., 1999a; Engel et al., 2004), eine weitere Verkürzung der Nacht über eine verfrühte Melatoninsynthese nicht mehr zu kompensieren. Folglich nimmt in dieser Situation die Dauer der Melatoninsynthese proportional mit der Länge der Nacht ab. Beim Syrischen Hamster ist das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Nacht und dem Anstieg der Melatoninsynthese von der Photoperiode unabhängig. Da gleichzeitig der Abfall der Melatoninsynthese an das Ende der Nacht gebunden

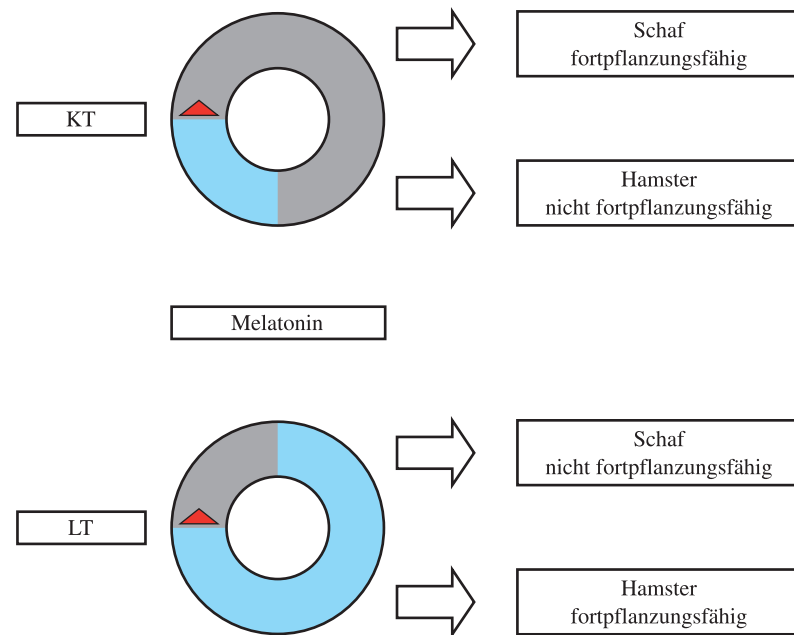


Abb. 1: Die jahreszeitliche Lichtsituation beeinflusst über die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese die Fortpflanzungsfähigkeit der Säuger. Die Kreise illustrieren den 24-stündigen Zyklus (Kreis) von Licht und Dunkel, wobei der Beginn der Nacht durch den roten Pfeil angezeigt wird. Unter Kurztagbedingungen (KT; obere Zeile) ist die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese (grauer Teil des Kreises) verlängert und unter Langtagbedingungen (LT; untere Zeile) verkürzt. Bei Schaf und Hamster hat dasselbe nächtliche „Melatoninsignal“ entgegengesetzte Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit.

ist, verändert sich die Dauer der Melatoninsynthese proportional zur Länge der Nacht (Skene et al., 1987; Maywood et al., 1993). Hingegen führt beim Europäischen Hamster eine Verlängerung der Nacht zu einer überproportionalen Verlängerung der Melatoninsynthese. Dies führt dazu, dass bei dieser Spezies die Melatoninsynthese unter langen Nächten verfrüht und unter kurzen Nächten verspätet beginnt, während, wie bei den anderen Spezies, das Ende der Melatoninsynthese an das Ende der Nacht gebunden ist (Vivien-Roels et al., 1992, 1997).

Die Vermutung, dass die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese die Photoperiode indiziert, wird durch den Befund untermauert, dass bei verschiedenen Spezies der photoperiodische Phänotyp von der Dauer des „Melatoninsignals“ abhängt (Schaf: Bittman und Karsch, 1984; Karsch et al., 1988; Wayne et al., 1988; Sibirischer Hamster: Carter und Goldman, 1983a; Goldman, 1991; Syrischer Hamster: Maywood, 1990; Karp et al., 1991). Verabreicht man beispielsweise pinealektomierten Sibirischen Hamstern täglich eine temporäre Infusion von Melatonin, so wird der photoperiodische Phänotyp von der Dauer der Melatoningabe bestimmt. Die Tiere zeigen einen sommerlichen Phänotyp, wenn die Dauer der täglichen Melatoninapplikation kurz ist (4 bis 6 Stunden) und einen winterlichen Phänotyp, wenn die Dauer der täglichen Melatoninapplikation lang ist (8 bis 12 Stunden).

Ungeachtet der Tatsache, dass die *Dauer* der Melatoninsynthese und -ausschüttung der wichtigste Indikator der Photoperiode ist, lassen einige Befunde darauf schlie-

ßen, dass auch andere Parameter für die Vermittlung der photoperiodischen Information signifikant sein könnten. So ist zu berücksichtigen, dass der Effekt einer Melatoningabe auf den photoperiodischen Phänotyp vom Zeitpunkt der Applikation im tageszeitlichen Zyklus abhängt (Tamarkin et al., 1976). Auf der Grundlage dieses Befundes ist zu postulieren, dass der jahreszeitliche Phänotyp auch von der Größe des Zeitfensters bestimmt wird, in dem sowohl Melatoninsynthese als auch Melatoninsensitivität gegeben sind (Koinzidenz-Theorie) (Übersicht siehe: Reiter, 1987). Ebenso könnte die *Amplitude* der nächtlichen Melatoninsynthese in der Vermittlung der photoperiodischen Information eine Rolle spielen (Übersicht siehe: Vivien-Roels, 1999). Diese Möglichkeit wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei einigen Säugerspezies die Amplitude der nächtlichen Melatoninsynthese zwischen den Photoperioden deutlich variiert (Sibirischer Hamster: Lerchl und Schlatt, 1992; Steinlechner et al., 1995; Europäischer Hamster: Vivien-Roels et al., 1992, 1997; Schwein: Tast et al., 2001; Pferd: Guérin et al., 1995). Dies gilt in noch verstärktem Maße, wenn die Tiere in ihrer natürlichen Umgebung gehalten werden (Übersicht siehe: Pévet et al., 1991), was darauf schließen lässt, dass Photoperioden-bedingte Veränderungen in der Amplitude der nächtlichen Melatoninsynthese durch den jahreszeitlichen Wechsel anderer Umweltfaktoren (z. B. Temperatur) verstärkt werden.

Noradrenalin stimuliert die nächtliche Melatoninsynthese über die Induktion zweier Enzyme des Melatonin-

biosyntheseweges, der Arylalkylamin-*N*-acetyltransferase (AANAT, EC 2.3.1.87; Coon et al., 1995), und der Hydroxyindol-*O*-methyltransferase (HIOMT, EC 2.1.1.4), wobei die Induktion der AANAT-Aktivität in der tageszeitlichen Regulation der Melatoninsynthese die wichtigere Rolle spielt. Die Photoperiode beeinflusst die *Dauer* der nächtlichen Melatoninsynthese in erster Linie über die expressionelle Kontrolle der AANAT (Ratte: Illnerová und Vanecek, 1980; Illnerová, 1986; Ribelayga et al., 1999a; Sibirischer Hamster: Illnerová et al., 1984), während die photoperiodische Kontrolle der nächtlichen Melatoninamplitude über eine unterschiedliche Expression beider Enzyme reguliert wird. So geht beim Europäischen Hamster die erhöhte Amplitude der Melatoninsynthese unter Kurztagbedingungen (Vivien-Roels et al., 1992, 1997) sowohl mit einer erhöhten AANAT- (Garidou et al., 2003a,b) als auch mit einer erhöhten HIOMT-Aktivität (Ribelayga et al., 1998b) einher.

Die Entschlüsselung des „Melatoninsignals“

Wie oben dargelegt, kann das nächtliche „Melatoninsignal“ als verschlüsselte Information für die Photoperiode angesehen werden. Um physiologisch wirksam zu werden, muss es von Zielzellen über MT₁-Rezeptoren registriert und interpretiert werden (Übersicht siehe: Hazlerigg et al., 2001). Experimente, in denen relevante Kerngebiete des Gehirns über Implantate oder Infusionen gezielt mit Melatonin versorgt wurden oder in denen diese ektomiert wurden, zeigen, dass die photosaisonale Kontrolle verschiedener Parameter in unterschiedlichen Arealen des Gehirns stattfindet. So erfolgt beim Hamster die Melatonin-abhängige Kontrolle der saisonalen Reproduktivität über verschiedene hypothalamische Kerngebiete, während die der Fellfarbe in erster Linie über die Pars tuberalis der Adenohypophyse vermittelt wird. Beim Schaf vermittelt der Nucleus arcuatus die saisonale Kontrolle der Reproduktivität, während jahreszeitliche Veränderungen des Fells, wie beim Hamster, über die Pars tuberalis der Adenohypophyse reguliert werden.

Die Pars tuberalis der Adenohypophyse ist ein Modellsystem für das Verständnis der molekularen Mechanismen, die für die Decodierung des „Melatoninsignals“ verantwortlich sind. Zellen der Pars tuberalis (Klosen et al., 2002; Dardente et al., 2003a,b) regulieren, als Antwort auf das nächtliche „Melatoninsignal“, die Prolaktinsekretion in der Pars distalis und induzieren so jahreszeitliche Veränderungen hinsichtlich verschiedener Parameter (Fellwachstum, Fellfarbe, Stoffwechsel, Futteraufnahme) (Übersicht siehe: Lincoln et al., 2003a,b). Hierbei erreicht die Pars-tuberalis-Zelle die Prolaktin-bildende Zelle über einen Faktor, der als „Tuberalin“ bezeichnet wird (Lincoln und Clarke, 1994; Lincoln und Tortonesi, 1995; Morgan und Williams, 1996).

Grundlegend für ein Verständnis der Decodierung des nächtlichen „Melatoninsignals“ ist der Befund, dass Melatonin in der Pars-tuberalis-Zelle in die expressionelle Kontrolle von Uhrengenen involviert ist (Übersicht siehe: Lincoln et al., 2003b). Zumindest im Fall von Period erfolgt die expressionelle Kontrolle des Uhrengens über eine Modulation der cAMP-abhängigen Induktion des Gens (von Gall et al., 2002). Der tageszeitliche Wechsel der Melatoninsynthese induziert in der Pars-tuberalis-Zelle eine korrespondierende Rhythmik in der Expression verschiedener Uhrengene. Hierbei ist die erhöhte Expression der Uhrengene *cryptochrom 1* und *cryptochrom 2* zeitlich mit dem Anstieg der Melatoninkonzentration in der frühen Nacht korreliert (Lincoln et al., 2002), während die Period-Gene *period 1* und *period 2* durch den Abfall der Melatoninkonzentration in der späten Nacht induziert werden (Messenger et al., 1999a,b, 2000, 2001). Beim Schaf bestimmt die Photoperiode, über die Dauer des nächtlichen „Melatoninsignals“, den zeitlichen Ablauf in der Expression der genannten Oszillatorkomponenten (Lincoln et al., 2002; Abb. 2). So ist unter langen Photoperioden das Zeitintervall zwischen Cryptochrom- und Period-Expression gering, so dass sich die Expression beider Gene zeitlich überschneidet, während unter kurzen Photoperioden die Expression beider Gene zeitlich getrennt ist (Modell der internen Koinzidenz). Die Lebensdauer von Period- und Cryptochrom-Proteinen wird durch die Möglichkeit, miteinander einen Komplex zu bilden, erhöht (Shearman et al., 2000; Yagita und Okamura, 2000) und zumindest Period fungiert als transkriptioneller Regulator (Reppert und Weaver, 2001). Auf der Grundlage dieser Befunde kann postuliert werden, dass das nächtliche „Melatoninsignal“, über das differentielle „Timing“ von Cryptochrom und Period, die Expression anderer Uhrengene sowie „downstream“ gelegener Gene kontrolliert. Über diesen Weg könnte die Bildung von Tuberalin und damit die Prolaktinsekretion der Pars distalis beeinflusst werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die bisher nur auf Transkriptionsebene erhobenen Befunde auch auf Proteinebene Gültigkeit haben.

Die Dauer des nächtlichen „Melatoninsignals“ scheint nicht nur das relative „Timing“ der Uhrengene zu determinieren, sondern verändert darüber hinaus die Amplitude der tageszeitlichen Expression von Period 1 (Übersicht siehe: Lincoln et al., 2003b) sowie die des negativen Transkriptionsfaktors „inducible cAMP early repressor“ (ICER; Übersicht siehe: Stehle et al., 2003; Abb. 3). So ist die maximale Expression beider Gene unter Langtagbedingungen gegenüber Kurztagbedingungen erhöht (Messenger et al., 1999b, 2000; Lincoln et al., 2002). Folglich scheint die Dauer des „Melatoninsignals“ die Bildung von Tuberalin und damit die Prolaktinsekretion zu beeinflussen, indem es in der Pars-tuberalis-Zelle nicht nur das „Timing“ der Expression, sondern auch die Intensität der Expression relevanter Uhrengene und Transkriptionsfaktoren verändert.

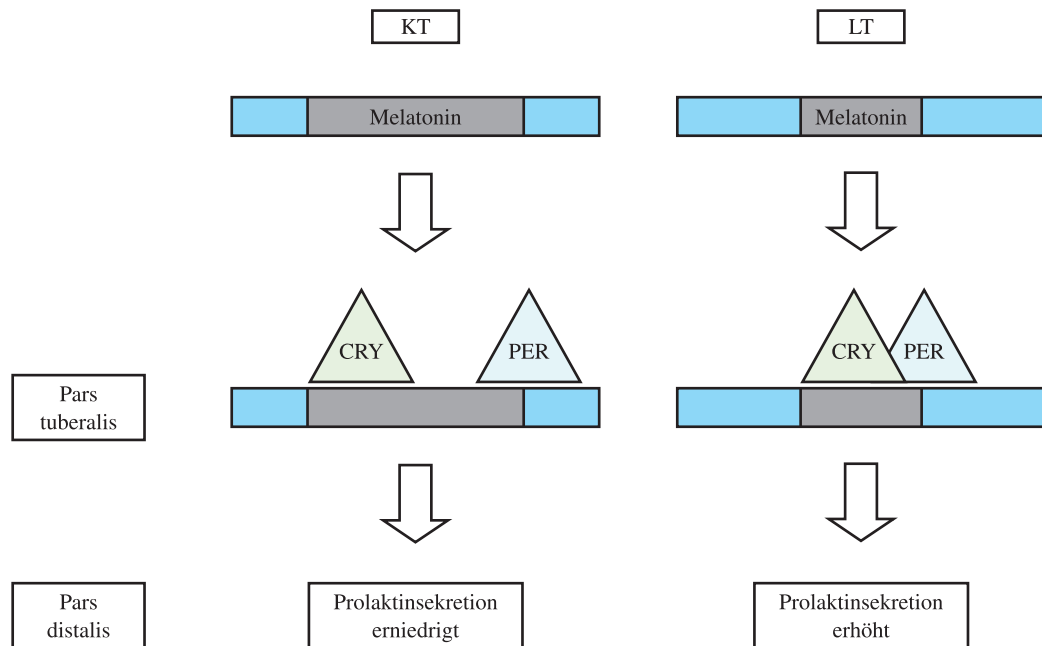


Abb. 2: Modell der internen Koinzidenz zur Entschlüsselung des „Melatoninsignals“ in der Pars tuberalis. Grundlage des Modells ist die Vorstellung, dass die erhöhte Expression des Uhrgens *cryptochrom (cry)* zeitlich mit dem Beginn der Melatoninkonzentration korreliert, während die maximale Expression von *period (per)* an das Ende der Melatoninsynthese gebunden ist. Folglich kommt es unter Langtagbedingungen (LT, rechte Spalte), nicht aber unter Kurztagbedingungen (KT, linke Spalte), zu einer temporären Koinzidenz beider Uhrgenprodukte (Lincoln et al., 2002). Diese könnte, über die expressionelle Kontrolle „downstream“ gelegener Gene, für die erhöhte Ausschüttung von Prolaktin in der Pars distalis verantwortlich sein.

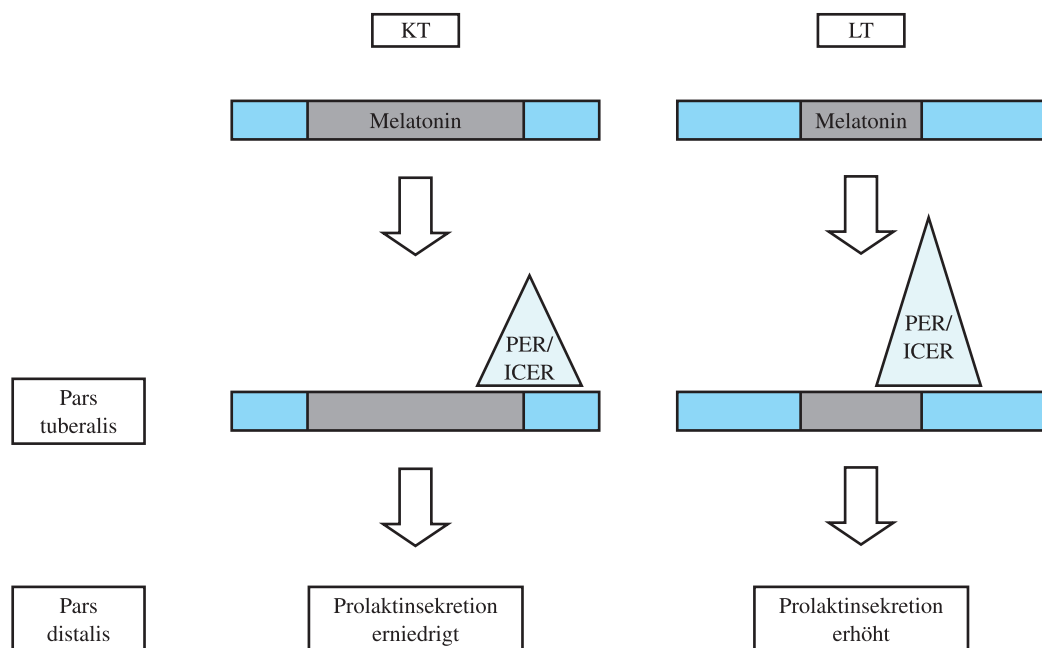


Abb. 3: Amplituden-Modell zur Entschlüsselung des nächtlichen „Melatoninsignals“ in der Pars tuberalis. Grundlage des Modells ist die Vorstellung, dass das Ausmaß der Expression von *period (per)* und „*inducible cAMP early repressor*“ (*icer*) mit der Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese negativ korreliert ist. So kommt es unter Langtagbedingungen (LT, rechte Spalte) zu einer höheren Expression beider Gene als unter Kurztagbedingungen (KT, linke Spalte; Messenger et al., 1999b). Die erhöhte Expression der Transkriptionsfaktoren unter LT könnte, über die expressionelle Kontrolle „downstream“ gelegener Gene, für die erhöhte Sekretion von Prolaktin verantwortlich sein.

Die Photoperiode wird auf Ebene des circadianen Oszillators in das Melatonin-bildende System integriert

Der circadiane Oszillator generiert die tageszeitliche Rhythmik der Melatoninsynthese (Übersicht siehe: Korf et al., 1998). Da die Photoperiode das nächtliche Profil der Melatoninsynthese verändert, ist zu postulieren, dass sie auf Ebene des circadianen Oszillators in das Melatonin-bildende System integriert wird (Übersichten siehe: Pévet et al., 1997; Schwartz et al., 2001). Diese Auffassung wird durch Studien (Sumová et al., 1995; Vuillez et al., 1996) erhärtet, die zeigen konnten, dass die circadiane Periodizität der inneren Uhr von der Photoperiode moduliert wird. Dies bedeutet letztlich, dass der circadiane Oszillator nicht nur die Tageszeit, sondern auch die Jahreszeit anzeigt. Grundlage der oben genannten Studien war der Befund, dass im NSC eine Induktion des Transkriptionsfaktors *c-Fos* durch Licht ausschließlich während der subjektiven Nacht möglich ist. Sowohl bei der nicht photoperiodischen Ratte (Sumová et al., 1995) als auch beim photoperiodischen Hamster (Vuillez et al., 1996) konnte gezeigt werden, dass sich die photosensitive Phase des NSC unter Langtagbedingungen verkürzt und unter Kurztagbedingungen verlängert. Die Vermutung, dass jahreszeitliche Veränderungen in der Photoperiode auf Ebene des circadianen Oszillators in das Melatonin-bildende System integriert werden, wird auch durch die Beobachtung unterstützt, dass die diurnale Rhythmik in der

Expression der Gene *period 1* und *period 2* im NSC zwischen verschiedenen Photoperioden variiert (Messenger et al., 2000; Nuesslein-Hildesheim, 2000; Sumová et al., 2002, 2003; Tournier et al., 2003). Hierbei ist das Maximum der *period 1*- und *period 2*-Expression unter kurzen Photoperioden zeitlich komprimiert und unter langen Photoperioden dekomprimiert (Sibirischer Hamster: Messenger et al., 2000; Nuesslein-Hildesheim, 2000; Schaf: Lincoln et al., 2002). Bei Nagetieren kann Licht die Expression der *period*-Gene nur während der subjektiven Nacht induzieren (Albrecht et al., 2001; Steinlechner et al., 2002). Dies bedeutet, dass der Einfluss der Photoperiode auf die Rhythmik der Period-Expression vom Zusammentreffen des externen Lichtstimulus mit der Licht-sensitiven Phase abhängt (Modell der externen Koizidenz).

Auf der Basis der vorgestellten Befunde kann spekuliert werden, dass die Photoperiode die circadiane Rhythmik der inneren Uhr in der Weise beeinflusst, dass das Zeitintervall der subjektiven Nacht unter Langtagbedingungen verkürzt und unter Kurztagbedingungen verlängert ist (Übersicht siehe: Illnerová und Sumová, 1997; Abb. 4). Da die intrapineale Ausschüttung von Noradrenalin mit der subjektiven Nacht einhergeht (Drijfhout et al., 1993, 1996a,b), könnte dies zur Konsequenz haben, dass die Dauer der Noradrenalinausschüttung mit der Länge der Nacht zunimmt. Diese Vermutung ist mit dem Befund im Einklang, dass bei vielen Säugerspezies die Dauer der Melatoninsynthese mit der Nacht korreliert (siehe oben).

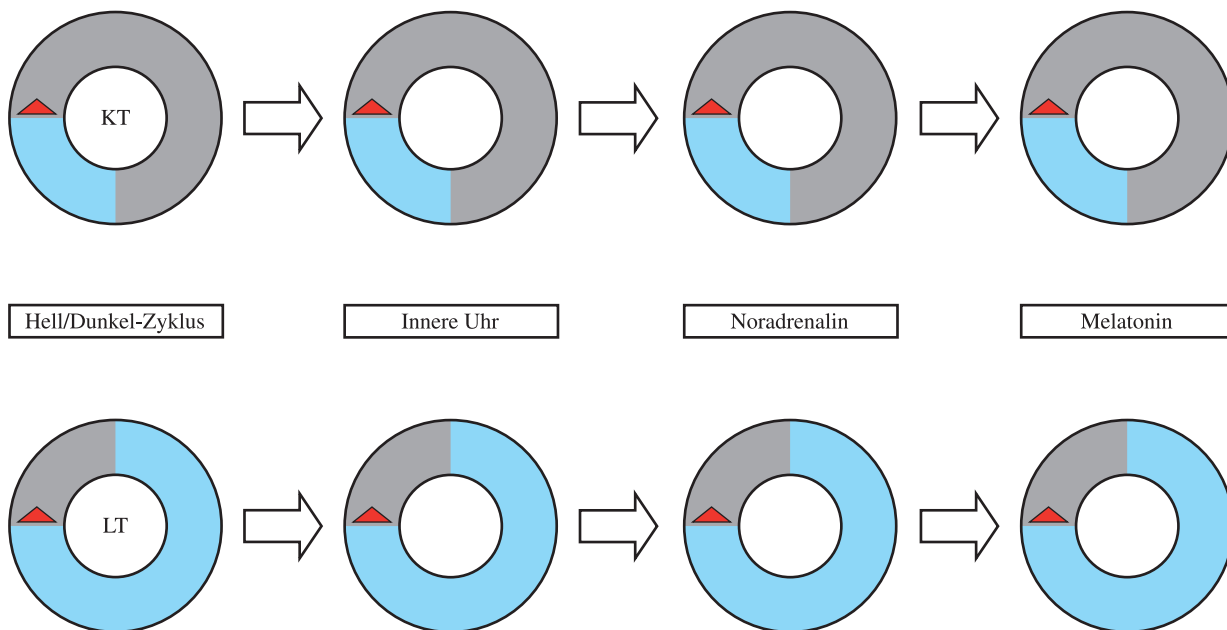


Abb. 4: Hypothetisches Modell zur Verschlüsselung der Photoperiode im nächtlichen „Melatoninsignal“ unter Kurztag- (KT, obere Zeile) und Langtagbedingungen (LT, untere Zeile). Die Kreise illustrieren den 24-stündigen Zyklus (Kreis), wobei der Beginn der Nacht durch den roten Pfeil angezeigt wird. Die Länge der Nacht (1. Spalte, grauer Bereich des Kreises) wird auf Ebene der inneren Uhr in das Melatonin-bildende System integriert (2. Spalte) und spiegelt sich in der Dauer der Noradrenalinausschüttung (3. Spalte, grauer Bereich des Kreises) wider. Letztere beeinflusst die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese (4. Spalte, grauer Bereich des Kreises).

Die Photoperiode beeinflusst die pineale Signaltransduktion

Es ist zu bedenken, dass bei einigen Säugern der Beginn der nächtlichen Melatonin synthese nicht an den Beginn der Dunkelphase gebunden ist. Vielmehr ist, wie bereits erwähnt, die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Nacht und dem der Melatonin synthese von der Photoperiode abhängig. So steigt bei der Ratte die nächtliche Melatonin synthese umso später an, je kürzer die Photoperiode ist (Illnerová und Vanecek, 1980; Ribelayga et al., 1999a), während die Situation beim Europäischen Hamster genau umgekehrt ist (Vivien-Roels et al., 1992, 1997). Bei der Ratte ist der zwischen den Photoperioden unterschiedliche Beginn der Melatonin synthese auf einen unterschiedlich schnellen Anstieg in der AANAT-Aktivität zurückzuführen (Ribelayga et al., 1999a; Engel et al., 2004; Abb. 5). Neuere Befunde (Guillaumond et al., 2002; Engel et al., 2004) lassen vermuten, dass die Photoperiode den Zeitpunkt des nächtlichen AANAT-Anstiegs determiniert, indem sie die Effektivität des (nor)adrenergen Stimulus beeinflusst. So korreliert der beschleunigte Anstieg der AANAT-Aktivität unter Langtagbedingungen mit ei-

ner erhöhten Effektivität des (nor)adrenergen Stimulus, während der verspätete Anstieg der AANAT unter Kurztagbedingungen mit einer verringerten Effektivität des (nor)adrenergen Stimulus einhergeht (Guillaumond et al., 2002; Engel et al., 2004; Abb. 6A). Bei der Ratte induziert Noradrenalin die AANAT-Expression, erstens, indem es die Transkription des *aanat*-Gens induziert und damit die *de novo*-Synthese des Enzyms einleitet, und zweitens, indem es die Proteolyse des synthetisierten AANAT-Proteins verhindert (Übersicht siehe: Simonneaux und Ribelayga, 2003). Da sich die zwischen den Photoperioden unterschiedliche Effektivität des adrenergen Stimulus auch auf Ebene des AANAT-Transkriptes verifizieren lässt (Engel et al., 2004; Abb. 6B), scheint die Photoperiode den Zeitpunkt des nächtlichen AANAT-Anstieges über die Induzierbarkeit des *aanat*-Gens festzulegen. Wenn der gleiche adrenerge Stimulus das *aanat*-Gen verschieden effektiv induziert, dann muss sich die Signaltransduktionskaskade, die das adrenerge Signal zum *aanat*-Gen weiterleitet, verändert haben, d. h., sie muss zwischen den Photoperioden verschieden sein. Die (nor)adrenerge Induktion des *aanat*-Gens wird bei der Ratte in erster Linie β -adrenerg (via GS-Protein) über eine

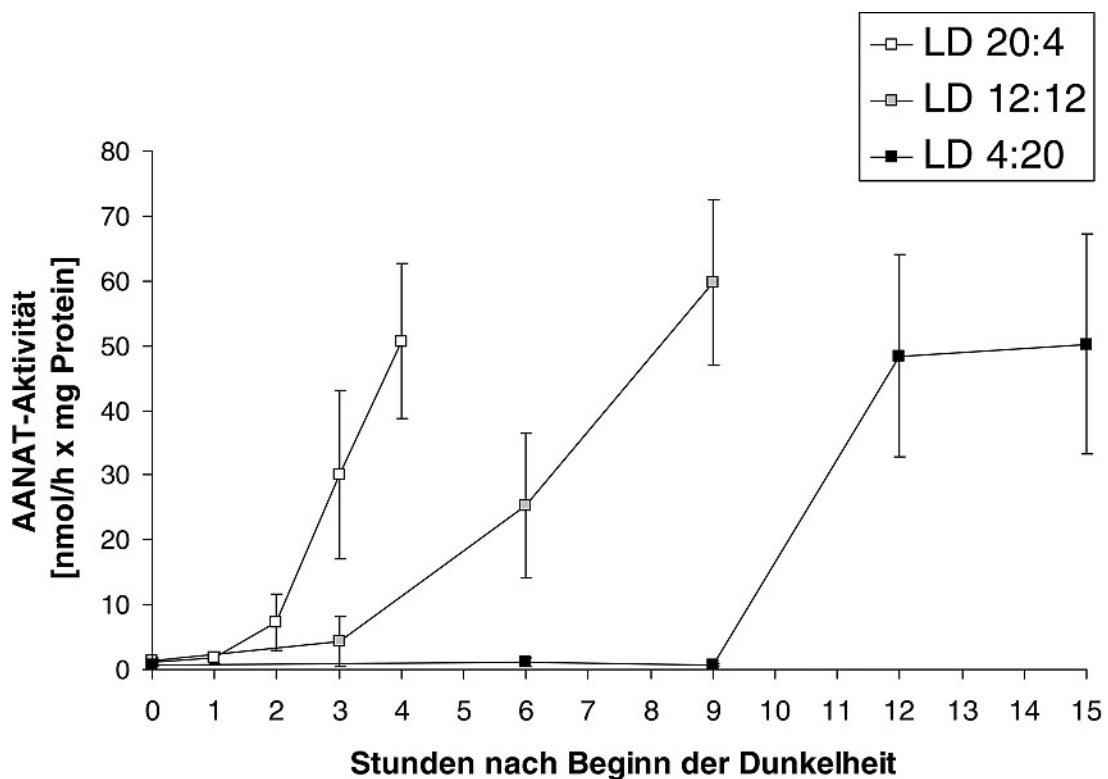


Abb. 5: Der nächtliche Anstieg der Arylalkylamin-*N*-acetyltransferase-Aktivität (AANAT-Aktivität) des Rattenpineals unter Zyklen mit verschiedenen Photoperioden (L : D = 20 : 4, L : D = 12 : 12 und L : D = 4 : 20). Gemessen zu Beginn der Nacht erfolgt der Anstieg der AANAT-Aktivität umso später, je kürzer die Photoperiode bzw. desto länger die Nacht ist. Die Tiere wurden für 14 Tage unter der angezeigten Photoperiode gehalten und zu den angegebenen Zeiten getötet. Die Bestimmung der AANAT-Aktivität erfolgte unter V_{max} -Bedingungen. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte ($n = 5$). Nähere Angaben zum Versuchsablauf und zur Methodik siehe: Engel et al., 2004.

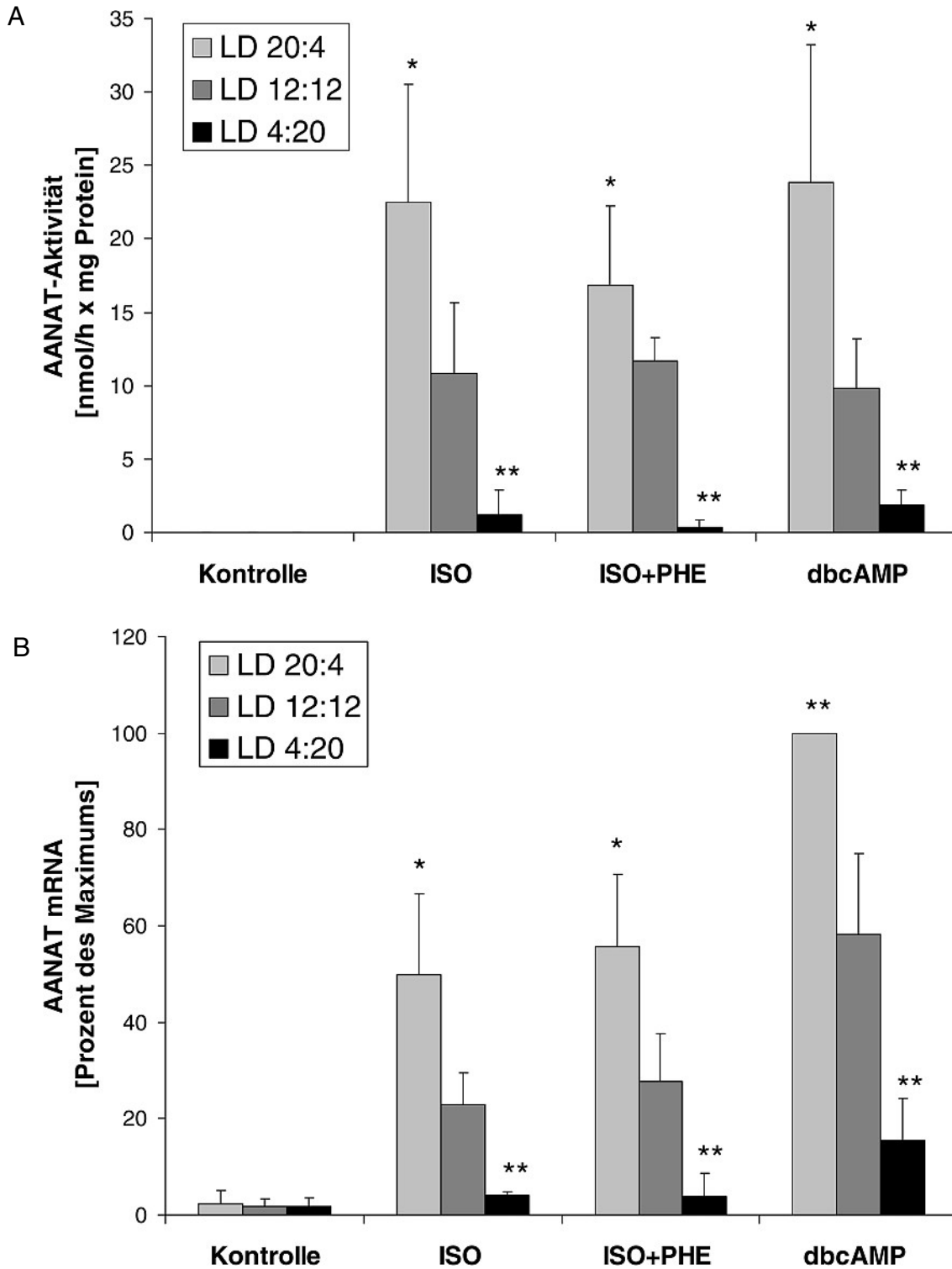


Abb. 6: Die Induzierbarkeit der pinealen Arylalkylamin-N-acetyltransferase (AANAT) unter Licht/Dunkel (L:D = 20:4, L:D = 12:12 und L:D = 4:20). Die Ratten wurden für 14 Tage unter der angezeigten Photoperiode gehalten und kurz vor Beginn der Nacht getötet. Nach *in vitro*-Stimulation der entnommenen Pineale für 3 Stunden mit Isoproterenol (ISO; 10^{-7} M), Isoproterenol plus Phenylephrin (ISO + PHE; beide 10^{-7} M) oder Dibutyryl-cAMP (dbcAMP; 10^{-3} M) ist die AANAT-Antwort unter L:D = 20:4 erhöht und unter L:D = 4:20 erniedrigt. Dies gilt gleichermaßen für die AANAT-Aktivität (bestimmt unter V_{max} -Bedingungen) (A) und die AANAT-mRNA-Menge (B). Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte ($n = 5$). Nähere Angaben zum Versuchsablauf und zur Methodik siehe: Engel et al., 2004. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ im Vergleich zu Pinealorganen aus L:D = 12:12.

cAMP-abhängige Aktivierung der Proteinkinase A, Typ II, vermittelt (Übersicht siehe: Simonneaux und Ribelayga, 2003). Der Einfluss der Photoperiode manifestiert sich „downstream“ des cAMPs. Dies illustriert der Befund, dass die AANAT-Induzierbarkeit auch nach Stimulation mit dem cAMP-Derivat Dibutyryl-cAMP mit der Länge der Photoperiode korreliert (Engel et al., 2004; Abb. 7). Dagegen ist die Signaltransduktionskaskade „upstream“ des cAMPs zwischen den Photoperioden unverändert. Dies belegt die Beobachtung, dass die adrenerge cAMP-Antwort unter verschiedenen Photoperioden gleich ist (Engel et al., 2004).

Im Pinealorgan der Ratte initiiert cAMP die Transkription des *aanat*-Gens über die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktor „cAMP response element binding protein“ (CREB) und die daraus resultierende Bindung von phosphoryliertem CREB (PCREB) an ein oder mehrere „cAMP response elements“ (CREs) im AANAT-Promotor (Übersicht siehe: Stehle, 1995). Gleichzeitig induziert cAMP, ebenfalls über PCREB, die Expression des negativen Transkriptionsfaktors „cAMP inducible early repressor“ (ICER; Stehle et al., 1993; Foulkes et al., 1996a). ICER limitiert die Transkription des *aanat*-Gens, so dass letztlich die Transkription des Gens über das Verhältnis von PCREB und ICER reguliert wird. Foulkes und Mitarbeiter (1996b) konnten zeigen, dass die nächtliche

Präsenz des ICER-Proteins im Pinealorgan der Ratte unter kurzen Photoperioden höher ist als unter langen. Angesichts der Signifikanz von ICER in der expressionellen Kontrolle der pinealen AANAT könnte dieser Befund die zwischen den Photoperioden unterschiedliche AANAT-Induzierbarkeit und den daraus resultierenden unterschiedlichen zeitlichen Verlauf in der Melatoninsynthese erklären. So kann postuliert werden, dass unter kurzen Photoperioden die Effektivität des adrenergen Stimulus und damit die Geschwindigkeit der nächtlichen Induktion herabgesetzt ist, weil die Expression von ICER erhöht ist und deshalb die adrenerge Induktion von PCREB zunächst kompensiert wird. Genau umgekehrt sind die Verhältnisse unter langen Photoperioden: Eine erniedrigte ICER-Expression ermöglicht eine erhöhte Effizienz des adrenergen Stimulus und damit einen beschleunigten Anstieg der nächtlichen Melatoninsynthese.

Die Manifestierung der photoperiodischen „Vorgeschichte“ im Melatonin-bildenden System

Wie bereits erwähnt, ist nicht nur die aktuelle Photoperiode, sondern auch die photoperiodische „Vorgeschichte“ für den jahreszeitlichen Phänotypen des Säugers von

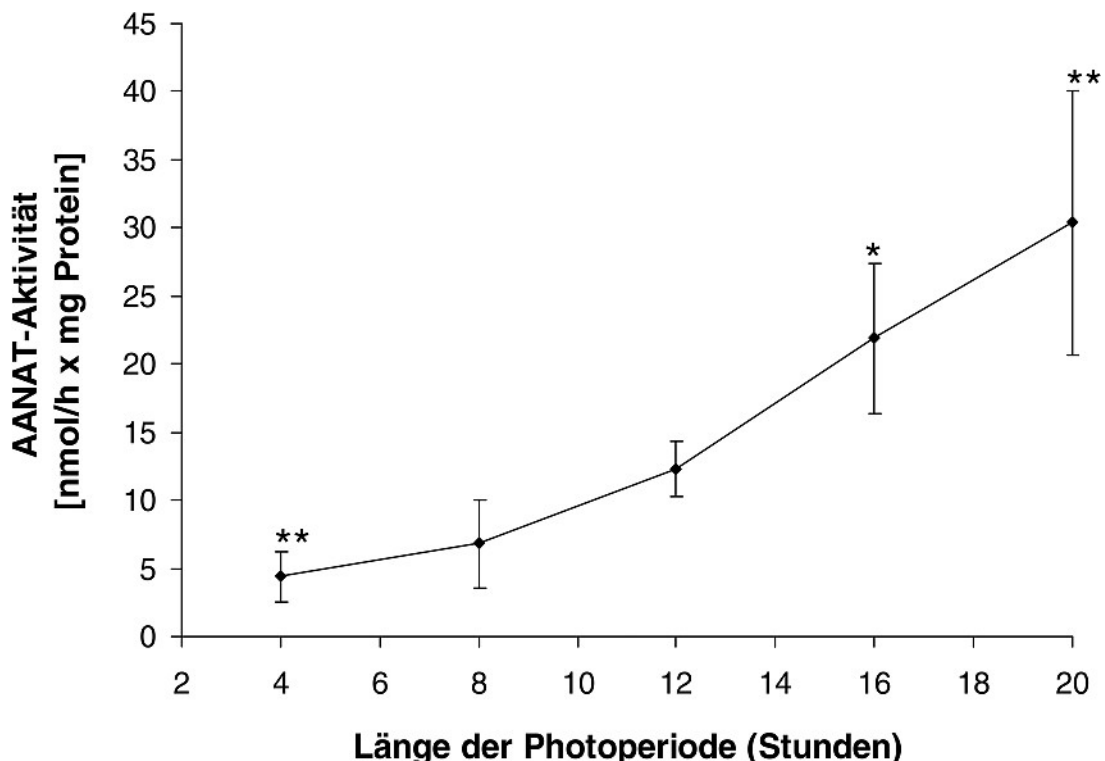


Abb. 7: Die Induzierbarkeit der pinealen Arylalkylamin-*N*-acetyltransferase-Aktivität (AANAT-Aktivität) als Funktion der Photoperiode. Die Ratten wurden für 14 Tage unter der angegebenen Photoperiode gehalten und kurz vor Beginn der Nacht getötet. Nach *in vitro*-Stimulation der entnommenen Pineale für 3 Stunden mit Dibutyryl-cAMP (dbcAMP; 10^{-3} M) ist die AANAT-Antwort umso höher, desto länger die Photoperiode ist. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte ($n = 5$). Nähere Angaben zum Versuchsablauf und zur Methodik siehe: Engel et al., 2004. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ im Vergleich zu Pinealorganen aus L : D = 12 : 12.

Relevanz. Hierbei wird die photoperiodische „Vorgeschichte“ sowohl im Melatonin-bildenden (Übersicht siehe: Goldman, 2001) als auch im Melatonin-interpretierenden (postpinealen) System gespeichert (Übersicht siehe: Lincoln et al., 2003a). Der Schwerpunktsetzung dieses Übersichtsartikels entsprechend, soll im Folgenden die Manifestierung der photoperiodischen „Vorgeschichte“ im Melatonin-bildenden System betrachtet werden.

Die Fähigkeit des Melatonin-bildenden Systems, vorausgegangene Photoperioden abzuspeichern, wird durch die Befunde illustriert, dass das nächtliche Profil der Melatoninsynthese nicht nur von der *aktuellen*, sondern auch von den *vorausgegangenen* Photoperioden bestimmt wird und dass ein Photoperioden-spezifisches Profil der Melatoninsynthese unter Dauerdunkel oder Dämmerlicht für mehrere Licht/Dunkel-Zyklen fortbesteht (Illnerová und Vanecek, 1987; Elliot und Tamarkin, 1994). Die photoperiodische Vorgeschichte wird auf der Ebene des NSC abgespeichert und in das Melatonin-bildende System integriert. Dies belegt der Befund, dass im NSC des Sibirischen Hamsters das an lange Photoperioden adaptierte zeitliche Muster der Period-1- und Period-2-Expression für mehrere Zyklen fortbesteht, wenn die Tiere ins

Dauerdunkel überführt werden (Nuesslein-Hildesheim et al., 2000). Eine modifizierte Rhythmik des circadianen Oszillators sollte das zeitliche Profil der Noradrenalinausschüttung verändern. Insofern kann postuliert werden, dass die photoperiodische „Vorgeschichte“ die nächtliche Melatoninsynthese beeinflusst, indem sie das Profil der nächtlichen Noradrenalinausschüttung verändert.

Bemerkenswerterweise ist die photoperiodische „Vorgeschichte“ nicht nur im Oszillator des NSC, sondern auch im Pinealorgan hinterlegt. Dies dokumentieren mehrere Studien an der Ratte, die zeigen, dass die photoperiodische „Vorgeschichte“ die Zusammensetzung pinealer Signaltransduktionskaskaden prägt (Schaad et al., 1994, 1995; Spessert et al., 1995; Spessert und Rapp, 2001). Insofern können pineale Signaltransduktionskaskaden als Teil des photoperiodischen „Gedächtnisses“ angesehen werden. Für die Regulation der Melatoninsynthese ist der Befund, dass sich die photoperiodische „Vorgeschichte“ in der Präsenz des pinealen ICER-Proteins manifestiert (Foulkes et al., 1996b), von besonderem Interesse. Der Einfluss vorausgegangener Photoperioden auf die Expression des ICER-Proteins kann durch ein hypothetisches Modell erklärt werden (Abb. 8). Dieses basiert auf

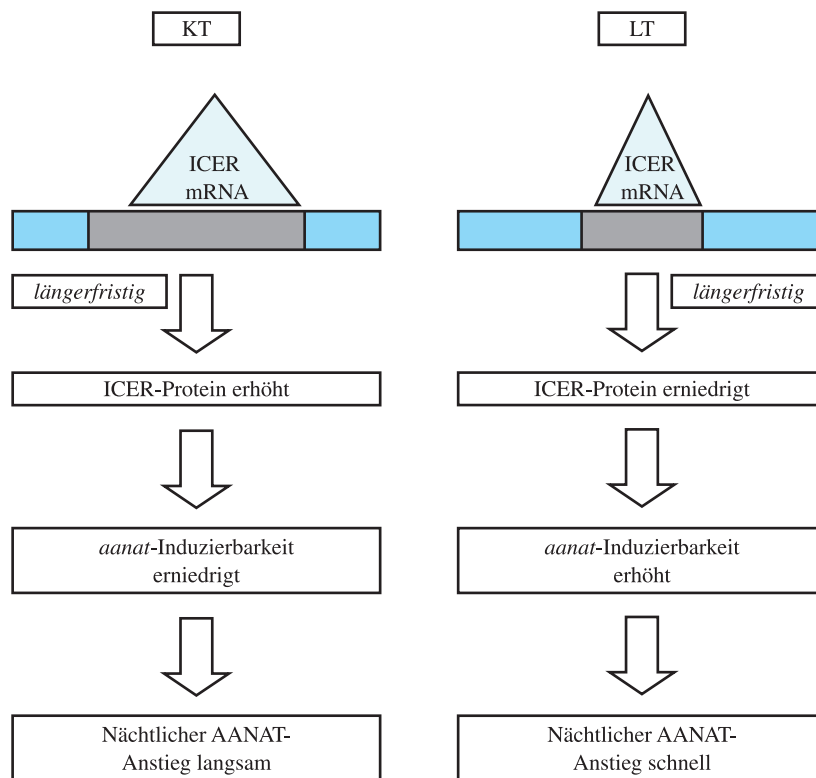


Abb. 8: Hypothetisches Modell zum Einfluss der Photoperiode auf die Induzierbarkeit der Arylalkylamin-*N*-acetyltransferase (AANAT) bei der Ratte. Das Modell basiert auf der Annahme, dass die pineale ICER-mRNA-Menge und damit die pineale *de novo*-Synthese von ICER mit der Länge der Nacht korreliert und infolgedessen unter Kurztagbedingungen (KT) höher ist als unter Langtagbedingungen (LT; Foulkes et al., 1996b). Dies hätte zur Konsequenz, dass die Präsenz des ICER-Proteins und damit die Induzierbarkeit des *aanat*-Gens durch die photoperiodische „Vorgeschichte“ bestimmt wird. Eine erniedrigte Induzierbarkeit des *aanat*-Gens könnte für den langsamen Anstieg der AANAT-Aktivität unter KT verantwortlich sein, während eine erhöhte Induzierbarkeit des *aanat*-Gens den schnellen Anstieg der AANAT-Aktivität unter LT ermöglichen könnte.

dem Befund, dass die *de novo*-Synthese von ICER von der Länge der Nacht abhängt und entsprechend in langen Nächten höher ausfällt als in kurzen (Foulkes et al., 1996b; Abb. 8). Dies könnte zur Konsequenz haben, dass in langen Nächten die *de novo*-Synthese von ICER den Abbau von ICER überwiegt, während die Situation in kurzen Nächten umgekehrt ist. Damit wird die Präsenz von ICER durch die „Bilanz“ der vorausgegangenen Zyklen bestimmt. Über die expressionelle Kontrolle von ICER nimmt die photoperiodische „Vorgeschichte“ Einfluss auf die Effektivität der AANAT-Induktion (siehe auch Abb. 9) und damit auf das zeitliche Profil der nächtlichen Melatoninsynthese.

Bei der Ratte (Ribelayga et al., 1999a,b) und beim Sibirischen Hamster (Ribelayga et al., 2000) spiegelt sich die photoperiodische „Vorgeschichte“ nicht nur in der Expression pinealer Signaltransduktionskomponenten, sondern auch in der pinealen HIOMT-Aktivität wider. So wächst die HIOMT-Aktivität unter langen Nächten zyklusweise an und nimmt unter kurzen Nächten zyklusweise ab. Da die HIOMT-Aktivität (gemessen unter V_{max} -Bedingungen) die HIOMT-Proteinmenge widerspiegelt (Yang und Neff, 1976), kann postuliert werden, dass, wie bei ICER, die Präsenz der HIOMT durch die „Bilanz“ der vergangenen Zyklen bestimmt wird (Ribelayga et al., 1999b). Die pineale HIOMT-Aktivität beeinflusst die

Amplitude der nächtlichen Melatoninsynthese (Ribelayga et al., 1999b, 2000). Deshalb ist zu vermuten, dass die photoperiodische „Vorgeschichte“ das Profil der nächtlichen Melatoninsynthese nicht nur über die Expression von ICER, sondern auch über die Aktivität der HIOMT beeinflusst.

Da das Pinealorgan des Säugers nicht direkt Lichtsensitiv ist, muss die photoperiodische „Vorgeschichte“ über die Retina und den NSC an das Pinealorgan vermittelt werden. Ausgehend von der Annahme, dass die Photoperiode die Dauer des (nor)adrenergen Stimulus beeinflusst, kann postuliert werden, dass die photoperiodische „Vorgeschichte“ über den (nor)adrenergen Stimulus an das Pinealorgan herangetragen wird. Hierbei indiziert dem Pinealorgan ein verlängerter Stimulus den Kurztag und ein verkürzter Stimulus den Langtag. Eine chronische Verlängerung des adrenergen Stimulus in der Nacht (durch die Applikation adrenerger Agonisten) erhöht sowohl die pineale HIOMT-Aktivität (Sugden und Klein, 1983a,b,c; Ribelayga et al., 1997) als auch die Expression pinealer Signaltransduktionskomponenten (Schaad et al., 1995). Deshalb ist zu postulieren, dass sich die photoperiodische „Vorgeschichte“ über die Dauer des noradrenergen Stimulus im Pinealorgan und damit im Melatonin-bildenden System des Pinealorgans manifestiert.

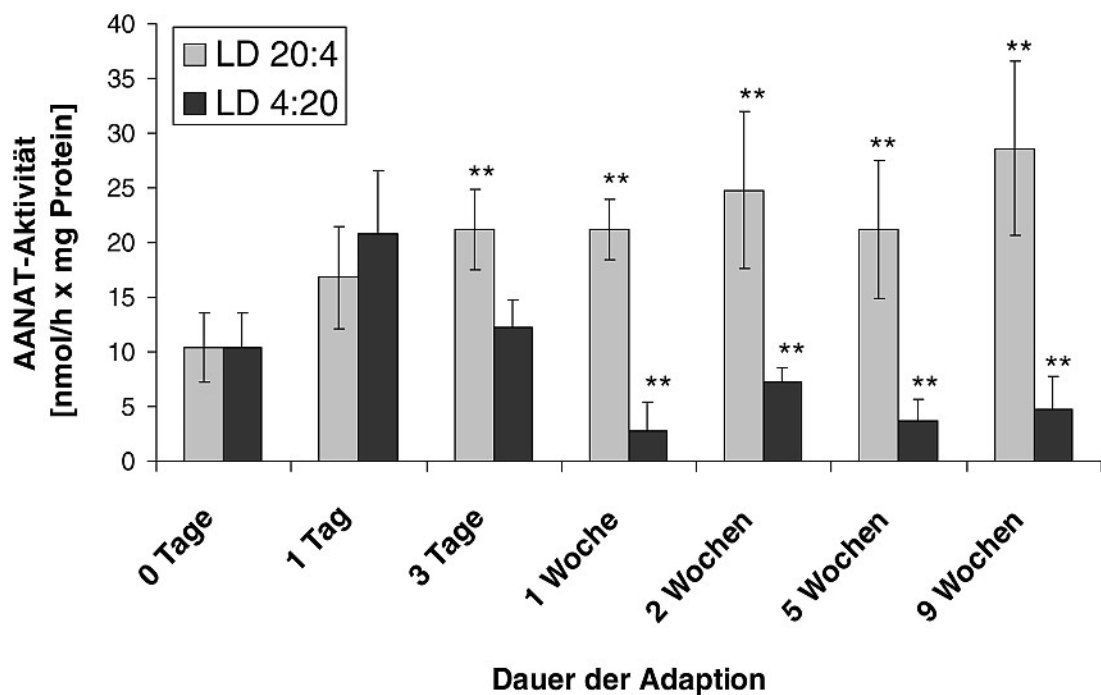


Abb. 9: Die Induzierbarkeit der pinealen Arylalkylamin-*N*-acetyltransferase-Aktivität (AANAT-Aktivität) als Funktion der Adaptionsdauer. Die Ratten wurden für den angegebenen Zeitraum an Licht/Dunkel L:D = 20:4 oder L:D = 4:20 adaptiert und kurz vor Beginn der Nacht getötet. Dann erfolgte eine 3-stündige Stimulation der Rattenpineale mit Dibutyryl-cAMP (dbcAMP; 10^{-3} M). Nach 3-tägiger Adaption ist die AANAT-Antwort zwischen den Photoperioden signifikant verschieden. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte ($n = 5$). Nähere Angaben zum Versuchsablauf und zur Methodik siehe: Engel et al., 2004. ** $p < 0,01$ im Vergleich zu Pinealorganen aus L:D = 4:20.

Wie in Abbildung 10 illustriert, lässt sich somit die Arbeitshypothese formulieren, dass die Photoperiode, über die Beeinflussung des circadianen Oszillators im NSC, das zeitliche Profil der nächtlichen Noradrenalinausschüttung determiniert. Das Profil der Noradrenalinausschüttung ist wiederum für die pineale Melatoninsynthese in zweierlei Hinsicht von Relevanz: unmittelbar, indem es das zeitliche Profil der nächtlichen Pinealozytenstimulation festlegt, und längerfristig, indem es die Expression pinealer Proteine (ICER, HIOMT), die für die Regulation der Melatoninsynthese signifikant sind, verändert. Über die expressionelle Kontrolle pinealer Proteine hinterlässt die Photoperiode eines jeden Zyklus im Pinealorgan einen „Abdruck“, der die Melatoninsynthese späterer Zyklen beeinflusst. Dies bedeutet letztlich, dass die „photoperiodische“ Vorgeschichte in der Expression pinealer Proteine abgespeichert ist.

Photoperiodismus beim Menschen

Um zu klären, inwieweit ein Photoperiodismus auch beim Menschen vorkommt, haben mehrere Arbeitsgruppen untersucht, inwieweit das nächtliche Profil der Melatoninsynthese von der Photoperiode abhängt (Übersicht siehe: Wehr, 2001). Trotz einiger widersprüchlicher Befunde ist das Resümee der Untersuchungen, dass die Photoperiode auch beim Menschen die Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese beeinflusst. Hierbei ist die nächtliche Melatoninsynthese unter kurzen Photoperioden länger als unter langen Photoperioden. Allerdings ist der Einfluss der Photoperiode nur unter polaren und subpolaren Photoperioden (Beck-Friis et al., 1984; Martikainen et al., 1985; Kaupilla et al., 1987; Makkinson und Arendt, 1991; Levine et al., 1994) erkennbar, während sich in den gemäßigten Breiten, zumindest unter urbanen Lebens- bzw. Licht-

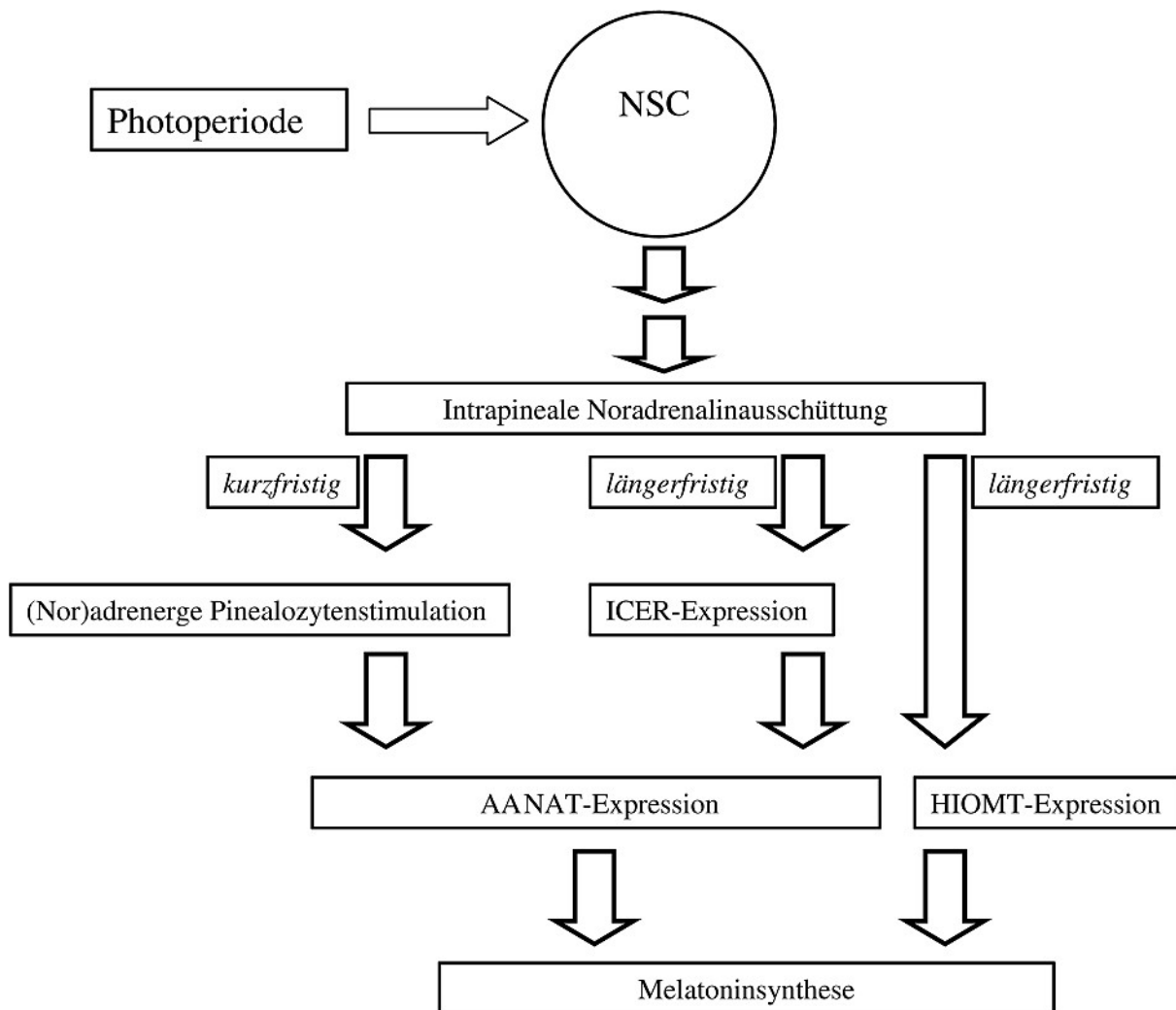


Abb. 10: Hypothetisches Modell zur Regulation der Melatoninsynthese durch die Photoperiode. Die Erläuterung des Modells erfolgt im Text. Abkürzungen: Nucleus suprachiasmaticus (NSC), „inducible cAMP early repressor“ (ICER), Arylkylamin-*N*-acetyltransferase (AANAT), Hydroxyindol-*O*-methyltransferase (HIOMT).

verhältnissen, keine jahreszeitliche Veränderung in der Melatonin-synthese manifestiert (Illnerová et al., 1985; Kennaway und Royles, 1986; Bojkowski und Arendt, 1988; Matthews et al., 1991; Honma et al., 1992). Hierbei muss offen bleiben, inwieweit die Maskierung der natürlichen Photoperiode durch künstliches Licht oder künstliche Dunkelheit für das Fehlen des Photoperiodismus unter den genannten Bedingungen verantwortlich ist (Vondrasova et al., 1997). In jedem Fall ist das Melatonin-bildende System des Menschen in der Lage, vergangene Photoperioden abzuspeichern. Dies belegt der Befund, dass ein Langtag- oder Kurztagprofil der Melatoninsynthese über mehrere Tage erhalten bleibt, wenn Menschen aus einer gegebenen Photoperiode ins Dämmerlicht überführt werden (Wehr et al., 2001). Zusammenfassend lassen die Befunde den Schluss zu, dass auch der Mensch in der Lage ist, photoperiodische Information im nächtlichen „Melatoninsignal“ zu verschlüsseln. Eine offene Frage ist hingegen, inwieweit dies unter unseren heutigen Lebensbedingungen von Relevanz ist. Insbesondere ist ungeklärt, ob photosaisonale Schwankungen in der Melatoninsynthese für jahreszeitliche Schwankungen in der Konzeptionshäufigkeit verantwortlich sind und ob ein abweichendes jahreszeitliches Profil der Melatoninsynthese pathologisch relevant ist (Übersicht siehe: Vollrath, 2000).

Zusammenfassung und Ausblick

Das Hormon Melatonin vermittelt jahreszeitliche Veränderungen in der Photoperiode an den Säugerorganismus. Hierbei scheint die jahreszeitliche Lichtsituation in erster Linie in der Dauer des nächtlichen „Melatoninsignals“ verschlüsselt zu werden. Im nächtlichen Profil der Melatoninsynthese ist aber nicht nur die aktuelle Photoperiode, sondern auch die photoperiodische „Vorgeschichte“ verschlüsselt. Dies setzt eine temporäre Abspeicherung photoperiodischer Information im Melatonin-bildenden System voraus, die auf Ebene des Pinealorgans illustriert werden kann. Die hieran beteiligten Instanzen und Mechanismen sind letztlich wenig verstanden. In Anbetracht der zentralen Bedeutung des circadianen Oszillators im NSC für das Melatonin-bildende System sollten deshalb zukünftige Untersuchungen auf dessen putative Rolle in der temporären Abspeicherung photoperiodischer Information fokussieren. Hierbei könnte auch geklärt werden, über welchen Weg sich die photoperiodische „Vorgeschichte“ in der pinealen Genexpression manifestiert.

Danksagung

Die im Rahmen dieses Übersichtsartikels vorgestellten eigenen Befunde entstammen Projekten, die von der Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt wur-

den (Sp 403/1–1; Sp 403/1–2; Sp 403/1–3; Sp 403/1–4; Sp 403/2–1), und wurden unter Mitarbeit von Lydia Engel, Bettina Heinrich, Elisabeth Layes, Alexander Mathes, Stefan Reuss, Maria Rapp, Andreas Schollmayer, Isabell Schwerdtle, Benjamin Pogorzelski, Heike Holt-hues und Lutz Vollrath gewonnen. Der Autor dankt Frau Bettina Heerlein für die redaktionelle Überarbeitung des Manuskriptes.

Literatur

- Albrecht, U., B. Zheng, D. Larkin, Z. S. Sun, C. C. Lee (2001) Mper1 and mper2 are essential for normal resetting of the circadian clock. *Biol. Rhythms* 16(2): 100–104.
- Baker, J. R., R. M. Ranson (1932) Factors affecting the breeding of field mouse (*Microtus agrestis*): I. Light. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B* 110: 313–322.
- Beck-Friis, J., D. Von Rosen, B. F. Kjellman, J.-G. Ljunggren, L. Wetterberg (1984) Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients with major affective disorders and healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 9: 261–277.
- Bissonnette, T. H. (1932) Modification of mammalian seasonal cycles: Reactions of ferrets (*Putorius vulgaris*) of both sexes to electric light added after dark in November and December. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B* 110: 322–336.
- Bittman, E. L., F. J. Karsch (1984) Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory day length in the ewe. *Biol. Reprod.* 30: 585–593.
- Bojkowski, C., J. Arendt (1988) Annual changes in 6-sulphatoxy-melatonin excretion in man. *Acta Endocrinol.* 117: 470–476.
- Carter, D. S., B. D. Goldman (1983a) Antigonadal effects of timed melatonin infusion in pinealectomized male Djungarian hamsters (*Phodopus sungoris sungoris*): duration is the critical parameter. *Endocrinology* 113: 1261–1267.
- Carter, D. S., B. D. Goldman (1983b) Progonadal role of the pineal in the Djungarian hamster (*Phodopus sungoris sungoris*): mediation by melatonin. *Endocrinology* 113: 1268–1273.
- Coon, S. L., P. H. Roseboom, R. Baler, J. L. Weller, M. A. A. Namboodiri, E. V. Koonin, D. C. Klein (1995) Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis. *Science* 270: 1681–1683.
- Czyba, J. C., C. Girod, N. Durand (1964) Sur l'antagonisme épiphyseo-hypophysaire et les variations saisonnières de la spermatogenèse chez le hamster dore (*Mesocricetus auratus*). *C. R. Seances Soc. Biol.* 158: 742–745.
- Dardente, H., P. Klosen, P. Pévet, M. Masson-Pévet (2003a) MT₁ melatonin receptor mRNA expressing cells in the pars tuberalis of the European hamster: effect of photoperiod. *J. Neuroendocrinol.* 15(8): 778–86.
- Dardente, H., J. S. Menet, V. J. Poirel, D. Streicher, F. Gauer, B. Vivien-Roels, P. Klosen, P. Pévet, M. Masson-Pévet (2003b) Melatonin induces Cry1 expression in the pars tuberalis of the rat. *Mol. Brain Res.* 114(2): 101–6.
- Drijfhout, W. J., C. J. Grol, B. H. Westerink (1993) Microdialysis of melatonin in the rat pineal gland: methodology and pharmacological applications. *J. Neurochem.* 61: 936–942.
- Drijfhout, W. J., A. G. van der Linde, S. E. Kooi, C. J. Grol, B. H. Westerink (1996a) Norepinephrine release in the rat pineal

- gland: the input from the biological clock measured by in vivo microdialysis. *J. Neurochem.* 66: 748–755.
- Drijfhout, W. J., A. G. van der Linde, J. B. de Vries, C. J. Grol, B. H. Westerink (1996b) Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrenaline release and melatonin secretion in conscious rats. *Neurosci. Lett.* 202: 185–188.
- Ebling, F. J. P., R. I. Wood, J. M. Suttie, T. E. Adel, D. L. Foster (1989) Prenatal photoperiod influences neonatal prolactin secretion in the sheep. *Endocrinology* 125: 384–391.
- Elliot, J. A., L. Tamarkin (1994) Complex circadian regulation of pineal melatonin and wheel-running in Syrian hamsters. *Comp. Physiol.* 174: 469–484.
- Engel, L., A. Mathes, I. Schwerdtle, B. Heinrich, B. Pogorzelski, H. Holthues, L. Vollrath, R. Spessert (2004) Rat pineal arylalkylamine-*N*-acetyltransferase: cyclic AMP inducibility of its gene depends on prior entrained photoperiod. *Mol. Brain Res.* 123: 45–55.
- Finkelstein, J. S., F. R. Baum, C. S. Campbell (1978) Entrainment of the female hamster to reversed photoperiod: role of the pineal. *Physiol. Behav.* 21: 105–111.
- Foulkes, N. S., J. Borjigin, S. H. Snyder, P. Sassone-Corsi (1996a) Transcriptional control of circadian hormone synthesis via the CREM feedback loop. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 14140–14145.
- Foulkes, N. S., G. Duval, P. Sassone-Corsi (1996b) Adaptive inducibility of CREM as transcriptional memory of circadian rhythms. *Nature* 381: 83–85.
- Garidou, M. L., E. Diaz, C. Calgari, P. Pévet, V. Simonneaux (2003a) Transcription factors may frame *aa-nat* gene expression and melatonin synthesis at night in the Syrian hamster pineal gland. *Endocrinology* 144: 2461–2472.
- Garidou, M. L., B. Vivien-Roels, P. Pévet, J. Miguez, V. Simonneaux (2003b) Mechanisms regulating the marked seasonal variation in melatonin synthesis in the European hamster pineal gland. *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284: 1043–1052.
- Gerlach, T., J. E. Aurich (2000) Regulation of seasonal reproductive activity in the stallion, ram and hamster. *Animal Reprod. Sci.* 58: 197–213.
- Goldman, B. D. (1991) Parameters of the circadian rhythm of pineal melatonin secretion affecting reproductive responses in Siberian hamsters. *Steroids* 56: 218–25.
- Goldman, B. D. (1999) The circadian timing system and reproduction in mammals. *Steroids* 64: 679–685.
- Goldman, B. D. (2001) Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *Biol. Rhythms* 16(4): 283–301.
- Goldman, B. D., J. M. Darrow (1983) The pineal gland and mammalian photoperiodism. *Neuroendocrinology* 37: 386–396.
- Goldman, B. D., J. R. Nelson (1993) Melatonin and seasonality in mammals. In: *Melatonin: biosynthesis, physiological effects, and clinical applications*, H.-S. Yu, R. J. Reiter, eds. CRC Press, Boca Raton, pp. 225–252.
- Guérin, M. V., J. R. Deed, D. J. Kennaway, C. D. Matthews (1995) Plasma melatonin in the horse: measurements in natural photoperiod and in acutely extended darkness throughout the year. *J. Pineal Res.* 19: 7–15.
- Guillaumond, F., D. Becquet, O. Bosler, A. M. Francoise-Bellan (2002) Adrenergic inducibility of AP-1 binding in the rat pineal gland depends on prior photoperiod. *J. Neurochem.* 83: 157–166.
- Hazlerigg, D. G., P. J. Morgan, S. Messenger (2001) Decoding photoperiodic time and melatonin in mammals: what can we learn from the pars tuberalis? *Biol. Rhythms* 16: 326–335.
- Hoffman, R. A., R. J. Reiter (1965) Pineal gland: influence on gonads of male hamsters. *Science* 148: 1609–1611.
- Honma, K., S. Honma, M. Kohsaka, N. Fukuda (1992) Seasonality in human circadian rhythms: sleep, body temperature and plasma melatonin rhythms. In: *Circadian clocks from cell to human*, T. Hiroshige, K. Honma, eds. Hokkaido University Press, Sapporo, pp. 97–109.
- Illnerová, H. (1986) Circadian rhythms in the mammalian pineal gland. *Academia*, Prague.
- Illnerová, H., A. Sumová (1997) Photic entrainment of the mammalian rhythm in melatonin production. *Biol. Rhythms* 12(6): 547–555.
- Illnerová, H., J. Vanecek (1980) Pineal rhythm in *N*-acetyltransferase activity in rats under different artificial photoperiods and in natural daylight in the course of a year. *Neuroendocrinology* 31: 321–326.
- Illnerová, H., J. Vanecek (1987) Pineal *N*-acetyltransferase: a model to study properties of biological clocks. In: *Fundamentals and Clinics in Pineal Research*, G. P. Trentinin, C. de Gaetani, P. Pévet, eds. Raven Press, New-York, pp. 165–178.
- Illnerová, H., K. Hoffmann, J. Vanecek (1984) Adjustment of pineal melatonin and *N*-acetyltransferase rhythms to change from long to short photoperiod in the Djungarian hamster *Phodopus sungorus*. *Neuroendocrinology* 38: 226–231.
- Illnerová, H., P. Zvolsky, J. Vanecek (1985) The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain Res.* 328: 186–189.
- Karp, J. D., M. H. Hastings, J. B. Powers (1991) Melatonin and the coding of day length in male Syrian hamsters. *J. Pineal Res.* 10: 210–217.
- Karsch, F. J., B. Malpoux, N. L. Wayne, J. E. Robinson (1988) Characteristics of the melatonin signal that provide photoperiodic code for timing seasonal reproduction in the ewe. *Reprod. Nutr. Dev.* 28: 459–472.
- Kauffman, A. S., D. A. Freeman, L. Zucker (2003) Termination of neuroendocrine refractoriness to melatonin in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Neuroendocrinology* 15: 191–196.
- Kaupilla, A., A. Kivela, A. Pakarinen, O. Vakkuri (1987) Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65(5): 823–828.
- Kennaway, D. J., P. Royles (1986) Circadian rhythms of 6-sulphatoxy melatonin, cortisol and electrolyte excretion at the summer and winter solstices in normal men and women. *Acta Endocrinol.* 113: 450–456.
- Klosen, P., C. Bienvenu, O. Demarteau, H. Dardente, H. Guerrero, P. Pévet, M. Masson-Pévet (2002) The *mt₁* melatonin receptor and RORbeta receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *Histochem. Cytochem.* 50(12): 1647–1657.
- Korf, H. W., C. Schomerus, J. H. Stehle (1998) The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 146: 1–100.
- Lerchl, A., S. Schlatt (1992) Serotonin content and melatonin production in the pineal gland of the male Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Pineal Res.* 12: 128–134.
- Levine, M. E., A. N. Milliron, L. K. Duffy (1994) Diurnal and seasonal rhythms of melatonin, cortisol and testosterone in interior Alaska. *Arctic Med. Res.* 53(1): 25–34.
- Lincoln, G. A., I. J. Clarke (1994) Photoperiodically induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary dis-

- connected rams: evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *Neuroendocrinology* 6: 251–260.
- Lincoln, G. A., D. J. Tortonesi (1995) Does melatonin act on dopaminergic pathways in the mediobasal hypothalamus to mediate effects of photoperiod on prolactin secretion in the ram? *Neuroendocrinology* 62: 425–433.
- Lincoln, G. A., S. Messenger, H. Andersson, D. Hazlerigg (2002) Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the sheep: evidence for an internal coincidence timer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 13890–13895.
- Lincoln, G. A., H. Andersson, A. S. Loudon (2003a) Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals—a unifying hypothesis. *J. Endocrinol.* 179(1): 1–13.
- Lincoln, G. A., H. Andersson, D. Hazlerigg (2003b) Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J. Neuroendocrinol.* 15(4): 390–397.
- Loudon, A. S., J. D. Curlewis (1988) Cycles of antler and testicular growth in an aseasonal tropical deer (*Axis axis*). *J. Reprod. Fertil.* 83(2): 729–738.
- Makkinson, I., J. Arendt (1991) Melatonin secretion in humans on two different antarctic bases (680 and 751S). *J. Interdiscipl. Cycle Res.* 22: 149–150.
- Malpoux, B., J. E. Robinson, M. B. Brown, F. J. Karsch (1987) Reproductive refractoriness of the ewe to inductive photoperiod is not caused by inappropriate secretion of melatonin. *Biol. Reprod.* 36: 1333–1341.
- Malpoux, B., S. M. Moenter, N. L. Wayne, C. J. I. Woodfill, F. J. Karsch (1988) Reproductive refractoriness of the ewe to inhibitory photoperiod is not caused by alteration of the circadian secretion of melatonin. *Neuroendocrinology* 48: 264–270.
- Malpoux, B., M. Migaud, H. Tricoire, P. Chemineau (2001) Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *Biol. Rhythms* 16: 336–347.
- Martikainen, H., J. Tapanainen, O. Vakkuri, J. Leppaluoto, I. Huh-taniemi (1985) Circannual concentration of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight. *Acta Endocrinol.* 109: 446–450.
- Matthews, C. D., M. V. Guerin, X. Wang (1991) Human plasma melatonin and urinary 6-suphatoxy melatonin: studies an natural annual photoperiod and in extended darkness. *Clin. Endocrinol.* 35: 21–27.
- Matthews, C. D., M. V. Guerin, J. R. Deed (1993) Melatonin and photoperiodic time measurement: seasonal breeding in the sheep. *Pineal Research* 14: 105–116.
- Maywood, E. W., R. C. Buttery, G. H. S. Vance, J. Herbert, M. H. Hastings (1990) Gonadal responses of the male Syrian hamster to programmed infusions of melatonin are sensitive to signal duration and frequency but not to signal phase nor to lesions of the suprachiasmatic nuclei. *Biol. Reprod.* 43: 174–182.
- Maywood, E., M. H. Hastings, M. Max, E. Ampleford, M. Menaker, A. S. Loudon (1993) Circadian and daily rhythms of melatonin in the blood and pineal gland of free-running and entrained Syrian hamsters. *Endocrinology* 136: 65–73.
- Messenger, S., M. Caillol, L. Martinet (1999a) Long-term exposure of hypothalamic explants to melatonin alters the release of gonadotrophin releasing hormone and the density of melatonin binding sites in the pars tuberalis of the male mink (*Mustela vison*). *J. Pineal Res.* 26: 17–27.
- Messenger, S., A. W. Ross, P. Barrett, P. J. Morgan (1999b) Decoding photoperiodic time through *Per1* and *ICER* gene amplitude. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 9938–9943.
- Messenger, S., D. G. Hazlerigg, J. G. Mercer, P. J. Morgan (2000) Photoperiod differentially regulates the expression of *per1* and *ICER* in the pars tuberalis and the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster. *Eur. J. Neurosci.* 12: 2865–2870.
- Messenger, S., M. L. Garabette, M. H. Hastings, D. G. Hazlerigg (2001) Tissue-specific abolition of *Per1* expression in the pars tuberalis by pinealectomy in the Syrian hamster. *Neuroreport* 12: 579–582.
- Morgan, P. J., L. M. Williams (1996) The pars tuberalis of the pituitary: a gateway for neuroendocrine output. *Rev. Reprod.* 1(3): 153–161.
- Nuesslein-Hildesheim, B., J. A. O'Brien, F. J. Ebling, E. S. Maywood, M. H. Hastings (2000) The circadian cycle of *mPER* clock gene products in the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster encodes both daily and seasonal time. *Eur. J. Neurosci.* 12: 2856–2864.
- Pévet, P., B. Vivien-Roels, M. Masson-Pévet (1991) Annual changes in the daily pattern of melatonin synthesis and release. In: *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*, F. Fraschini, R. J. Reiter, eds. Plenum Press, New York, pp. 147–157.
- Pévet, P., N. Jacob, N. Lakhdar-Ghazal, P. Vuillez (1997) How do the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus integrate photoperiodic information? *Biol. Cell* 89: 569–577.
- Prendergast, B. J., M. R. Gorman, I. Zucker (2000) Establishment and persistence of photoperiodic memory in hamsters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(10): 5586–5591.
- Prendergast, B. J., B. J. Mosinger, P. E. Kolattukudy, R. J. Nelson (2002a) Hypothalamic gene expression in reproductively photoresponsive and photorefractory Siberian hamsters. *Neuroscience* 99(25): 16291–16296.
- Prendergast, B. J., R. J. Nelson, I. Zucker (2002b) Mammalian seasonal rhythms: behaviour and neuroendocrine substrates. In: *Hormones, brain and behavior*, eds. D. Pfaff, A. P. Arnold, A. M. Etgen, S. E. Fahrbach, R. T. Rubin, Elsevier Science, New York, Vol. 2, pp. 93–156.
- Reiter, R. J. (1980) The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocrine Rev.* 1: 109–131.
- Reiter, R. J. (1987) The melatonin message: duration versus coincidence hypotheses. *Life Sci.* 40: 2119–2131.
- Reppert, S. M., D. R. Weaver (2001) Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Ann. Rev. Physiol.* 63: 647–676.
- Ribelayga, C., P. Pévet, V. Simonneaux (1997) Adrenergic and peptidergic regulations of hydroxyindole-O-methyltransferase activity in rat pineal gland. *Brain Res.* 777(1–2): 247–250.
- Ribelayga, C., F. Gauer, P. Pévet, V. Simoneaux (1998a) Distribution of hydroxyindole-O-methyltransferase mRNA in the rat brain: an in situ hybridisation study. *Cell Tissue Res.* 291: 415–421.
- Ribelayga, C., F. Gauer, P. Pévet, V. Simoneaux (1998b) Ontogenesis of hydroxyindole-O-methyltransferase gene expression and activity in the rat pineal gland. *Dev. Brain Res.* 110(2): 235–239.
- Ribelayga, C., M. L. Garidou, A. Malan, F. Gauer, C. Calgari, P. Pévet, V. Simonneaux (1999a) Photoperiodic control of the rat pineal arylalkylamine-N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase gene expression and its effect on melatonin synthesis. *Biol. Rhythms* 14(2): 105–115.

- Ribelayga, C., F. Gauer, P. Pévet, V. Simonneaux (1999b) Photo-neural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: an analysis of its complex relationship with HIOMT activity. *Endocrinology* 140: 1375–1384.
- Ribelayga, C., P. Pévet, V. Simonneaux (2000) HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster. *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278: 1339–1345.
- Schaad, N. C., J. Vanecek, P. E. Schulz (1994) Photoneural regulation of rat pineal nitric oxide synthase. *J. Neurochem.* 62: 2496–2499.
- Schaad, N. C., J. Vanecek, E. Kosar, J. M. Aubry, P. E. Schulz (1995) Adrenergic control of rat pineal NO synthase. *J. Neurochem.* 65: 935–938.
- Schwartz, W. J., H. O. de la Iglesia, P. Zlomanczuk, H. Illnerová (2001) Encoding le quattro stagioni within the mammalian brain: photoperiodic orchestration through the suprachiasmatic nucleus. *Biol. Rhythms* 16: 302–311.
- Shearman, L. P., S. Sriram, D. R. Weaver, E. S. Maywood, I. Chaves, B. Zheng, K. Kume, C. C. Lee, G. T. van der Horst, M. H. Hastings, S. M. Reppert (2000) Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 288: 1013–1019.
- Simonneaux, V., C. Ribelayga (2003) Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev.* 55: 325–395.
- Skene, D. J., B. Vivien-Roels, M. Masson-Pévet, J. Arendt (1987) Effect of different photoperiods on concentration of 5-methoxytryptophol and melatonin in the pineal gland of the Syrian hamster. *Endocrinology* 114: 301–309.
- Spessert, R., E. Layes, A. Schollmayer, S. Reuss, L. Vollrath (1995) In the rat pineal gland, but not in the suprachiasmatic nucleus, the amount of constitutive neuronal nitric oxide synthase is regulated by environmental lighting conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 212: 70–76.
- Spessert, R., M. Rapp (2001) Circadian rhythm in NOS synthase I transcript expression and its photoperiodic regulation in the rat pineal gland. *Neuroreport* 12: 781–785.
- Stehle, J. H. (1995) Pineal gene expression: dawn in a dark matter. *J. Pineal Res.* 18: 179–190.
- Stehle, J. H., N. S. Foulkes, C. A. Molina, V. Simonneaux, P. Pévet, P. Sassone-Corsi (1993) Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the rat pineal gland. *Nature* 365: 314–320.
- Stehle, J. H., C. von Gall, H. W. Korf (2003) Melatonin: a clock-output, a clock-input. *J. Neuroendocrinol.* 15(4): 383–389.
- Steinlechner, S., I. Baumgartner, G. Klante, R. J. Reiter (1995) Melatonin synthesis in the retina and pineal gland of Djungarian hamsters at different times of the year. *Neurochem. Int.* 27: 245–251.
- Steinlechner, S., B. Jacobmeier, F. Scherbarth, H. Dernbach, F. Kruse, U. Albrecht (2002) Robust circadian rhythmicity of Per1 and Per2 mutant mice in constant light, and dynamics of Per1 and Per2 gene expression under long and short photoperiods. *J. Biol. Rhythms* 17(3): 202–209.
- Stetson, M. H., M. Watson-Whitmyre, M. S. Matt (1977) Termination of photorefractoriness in golden hamster – photoperiodic requirements. *Exp. Zool.* 202: 81–88.
- Sugden, D., D. C. Klein (1983a) Beta-adrenergic receptor control of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase. *Endocrinology* 113: 348–353.
- Sugden, D., D. C. Klein (1983b) Adrenergic stimulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase. *Brain Res.* 265: 348–351.
- Sugden, D., D. C. Klein (1983c) Regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase in neonatal and adult rats. *J. Neurochem.* 40: 1647–1653.
- Sumová, A., Z. Travnickova, R. Peters, W. J. Schwartz, H. Illnerová (1995) The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all season. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 7754–7758.
- Sumová, A., M. Sladek, M. Jac, H. Illnerová (2002) The circadian rhythm of perl gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Res.* 947: 260–270.
- Sumová, A., M. Jac, M. Sladek, I. Sauman, H. Illnerová (2003) Clock gene daily profiles and their phase relationship in the rat suprachiasmatic nucleus are affected by photoperiod. *Biol. Rhythms* 18(2): 134–144.
- Tamarkin, L., W. K. Westrom, A. I. Hamill, B. D. Goldman (1976) Effects of melatonin on the reproductive systems of male and female Syrian hamsters: a diurnal rhythm in sensitivity to melatonin. *Endocrinology* 99: 1534–1541.
- Tast, A., O. Halli, S. Ahlstrom, H. Andersson, R. J. Love, O. A. T. Peltoniemi (2001) Seasonal alterations in circadian melatonin rhythms of the European wild boar and domestic gilt. *J. Pineal Res.* 30: 43–49.
- Tournier, B. B., J. S. Menet, H. Dardente, V. J. Poirel, A. Malan, M. Masson-Pévet, P. Pévet, P. Vuillez (2003) Photoperiod differentially regulates clock genes' expression in the suprachiasmatic nucleus of Syrian hamster. *Neuroscience* 118(2): 317–322.
- Vitale, P. M., J. M. Darrow, M. J. Duncan, C. A. Shustak, B. D. Goldman (1985) Effects of photoperiod, pinealectomy and castration on body weight and daily torpor in Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology* 106: 367–375.
- Vivien-Roels, B. (1999) Seasonal variations in the amplitude of the daily pattern of melatonin secretion in mammalian and non-mammalian vertebrates: possible physiological consequences. In: *Comparative endocrinology and mammalian reproduction physiology*, K. P. Joy, A. Krishna, C. Haldar, eds. Narosa Publishing House, New Delhi, pp. 529–542.
- Vivien-Roels, B., P. Pévet, M. Masson-Pévet, B. Ganguilhem (1992) Seasonal variations in the daily rhythm of pineal gland and/or circulating melatonin and 5-methoxytryptophol concentrations in the European hamster, *Cricetus cricetus*. *Gen Comp. Endocrinol.* 86: 239–247.
- Vivien-Roels, B., B. Pitrosky, M. Zitouni, A. Malan, B. Ganguilhem, D. Bonn, P. Pévet (1997) Environmental control of the seasonal variations in the daily pattern of melatonin synthesis in the European hamster, *Cricetus cricetus*. *Gen Comp. Endocrinol.* 106: 85–94.
- Vollrath, L. (1981) The pineal organ. In: *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, A. Oksche, L. Vollrath, eds. Vol. 7. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, pp. 311–314.
- Vollrath, L. (2000) Biology of the pineal gland and melatonin in humans. In: *The pineal gland and cancer*, C. Bartsch, H. Bartsch, D. E. Blask, D. P. Cardinali, W. J. M. Hrushesky, D. Mecke, eds. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, pp. 5–49.
- Vondrasova, D., I. Hajek, H. Illnerova (1997) Exposure to long summer days affects the human melatonin and cortisol rhythms. *Brain Res.* 759: 166–170.
- von Gall, C., M. L. Garabette, C. A. Kell, S. Frenzel, F. Dehghani, P. M. Schumm-Draeger, D. R. Weaver, H.-W. Korf, M. H.

- Hastings, J. H., Stehle (2002) Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nature Neurosci.* 5: 234–238.
- Vuillez, P., N. Jacob, R. Teclemariam-Mesbah, P. Pévet (1996) In Syrian and European hamsters, the duration of sensitive phase to light of the suprachiasmatic nuclei depends on the photoperiod. *Neurosc. Lett.* 208: 37–40.
- Wayne, N. L., B. Malpaux, F. J. Karsch (1988) How does melatonin code for day length in the ewe: duration of nocturnal melatonin release or coincidence of melatonin with a light-entrained sensitive period? *Biol. Reprod.* 39: 66–75.
- Wehr, T. A. (2001) Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J. Biol. Rhythms* 16(4): 348–364.
- Wehr, T. A., D. Aeschbach, W. C. Jr. Duncan (2001) Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J. Physiol.* 535(3): 937–951.
- Woodfill, C. J. I., N. L. Wayne, S. M. Moenter, F. J. Karsch (1994) Photoperiodic synchronization of a circannual reproductive rhythm in sheep: identification of season-specific time cues. *Biol. Reprod.* 50: 965–976.
- Yagita, K., H. Okamura (2000) Forskolin induces circadian gene expression of rPer1, rPer2 and dbp in mammalian rat-1 fibroblasts. *FEBS Lett.* 465(1): 79–82.
- Yang, H. Y. T., N. H. Neff (1976) Hydroxyindole-O-methyltransferase: an immunochemical study of the neuronal regulation of the pineal enzyme. *Mol. Pharmacol.* 12: 433–439.