

# Wie man eine biologische Uhr stoppen kann

Hochschule RheinMain

Universität Tübingen 2016



0 24 48 72 96 120 144



Wolfgang Engelmann  
Karl-Heinz Witte



# **Wie man eine biologische Uhr stoppen kann: Singularitätspunkt**

Wolfgang Engelmann und Karl-Heinz Witte  
Universität Tübingen und Hochschule RheinMain

Tübingen und Rüsselsheim, 2016

Erste Version 2004, copyright Wolfgang Engelmann. 2007 wurden Text und Bilder überarbeitet. Neuauflage 2016, copyright Wolfgang Engelmann und Karl-Heinz Witte.

Arthur Winfree zum Gedächtnis, der viel über den singulären Punkt biologischer Rhythmen nachdachte und arbeitete. Er starb am 5. November 2002 an einem Gehirntumor

**Groß sind die Werke des Herrn.  
Wer sie erforscht, der hat Freude daran.**

**Psalm 111**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung: Biologische Rhythmen</b>	<b>3</b>
1.1	Blütenblattbewegung von <i>Kalanchoe</i> . . . . .	4
1.2	Phasenresponskurven und Arrhythmie . . . . .	6
1.3	Der singuläre Punkt bei <i>Kalanchoe</i> . . . . .	8
1.4	Mit dem Singularitätspuls herumspielen . . . . .	10
1.5	Arrhythmie bei verschiedenen Temperaturen . . . . .	11
1.6	Was man mit dem Singularitätspunkt tun kann . . . . .	14
1.7	Arrhythmisches Aussehen nicht gleich Arrhythmie . . . . .	17
<b>2</b>	<b>Modelle für Rhythmen</b>	<b>19</b>
2.1	Beispiele für Modelle . . . . .	21
2.2	Oszillatormodell des gravitropen Pendels . . . . .	22
2.3	Mit Modellen arbeiten . . . . .	24
2.4	Eigenschaften linearer Netze . . . . .	25
2.5	Nichtlineare Netze, Singularität, Räuber-Beute . . . . .	27
2.6	Allgemeine Rückkopplungsnetze . . . . .	30
2.7	Netzwerk und Singularitätspunkt . . . . .	33
2.8	Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson . . . . .	36
2.9	Rückkopplungsmodell von Lewis, gekoppelte Oszillatormetze . . . . .	36
<b>3</b>	<b>Schlüpfrythmus von <i>Drosophila</i> und Arrhythmie</b>	<b>43</b>
3.1	Phasenrespons-Kurven . . . . .	44
3.2	Wie man einen singulären Punkt findet . . . . .	46
3.3	Schlüpfrythmus mit Zeitmaschine messen . . . . .	48
3.4	Singuläres Schlüpfen . . . . .	51
3.5	Singuläre Bedingungen in Folgezyklen . . . . .	52
3.6	Langer schwacher Reiz wie kurzer starker? . . . . .	52
3.7	Singulärer Puls und Temperatur . . . . .	53
<b>4</b>	<b>Herzrhythmen und singulärer Punkt</b>	<b>57</b>
4.1	Normale Herztätigkeit . . . . .	57
4.2	Kammerflimmern . . . . .	59
4.3	Topologie und Flimmern . . . . .	59
4.4	Zirkulierende Wellen . . . . .	63

4.5	Singuläre Ereignisse in der Praxis . . . . .	64
4.6	Herzmodell mit gekoppelten Oszillatoren . . . . .	66
4.6.1	Schrittmacherzellen im Herz . . . . .	66
4.6.2	Kopplung des Sinus- mit dem Atrioventrikular-Knoten . . . . .	67
4.6.3	Kopplung aller drei Schrittmacher-Zentren . . . . .	69
<b>5</b>	<b>Arrhythmie bei der photoperiodischen Reaktion der Kaiserwinde</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Weitere Beispiele für den singulären Punkt</b>	<b>81</b>
6.1	Circadiane Beispiele . . . . .	81
6.2	Roter Brotschimmel <i>Neurospora crassa</i> . . . . .	82
6.3	Jahresrhythmische und ultradiane Beispiele . . . . .	83
<b>A</b>	<b>Anhang</b>	<b>89</b>
A.1	Grundlegende Begriffe der Chronobiologie . . . . .	89
A.1.1	Schwingungen und ihre Eigenschaften . . . . .	89
A.1.2	Phasenrespons-Kurve . . . . .	89
A.2	Die Spieler . . . . .	93
A.3	Weitere Bücher, Filme . . . . .	94
A.4	Dank, Bitten, Adressen . . . . .	95
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>
	Glossar, Abkürzungen . . . . .	111

## Abbildungsverzeichnis

1.1	<i>Kalanchoe</i> in Blüte . . . . .	4
1.2	Blütenblattrhythmus in konstanten Bedingungen . . . . .	5
1.3	Registrieren der Blütenblattbewegung . . . . .	5
1.4	Bildanalyse der <i>Kalanchoe</i> -Blütenblattbewegung . . . . .	6
1.5	Phasenverschiebung der Blütenblattbewegung . . . . .	7
1.6	Phasen-Response-Kurve auf Licht bei <i>Kalanchoe</i> . . . . .	7
1.7	Spezieller Lichtpuls macht Blüten arrhythmisch . . . . .	8
1.8	Arrhythmie bei <i>Kalanchoe</i> -Blüten . . . . .	9
1.9	Arrhythmie der <i>Kalanchoe</i> -Blüten in Folgezyklenn . . . . .	10
1.10	Arrhythmie: Bedingungen variiert . . . . .	11
1.11	Arrhythmie: Dauer versus Intensität . . . . .	12
1.12	Arrhythmie: Modell versus Experiment . . . . .	13
1.13	Arrhythmie bei verschiedenen Temperaturen . . . . .	13

1.14	Temperatur-Effekte auf <i>Kalanchoe</i> -Oszillator	14
1.15	Beispiele für Arrhythmie und Wieder-Anstoß	15
1.16	Wirkung von Substanzen auf arhythmische Blüten	16
1.17	Methyljasmonat und <i>Kalanchoe</i> -Oszillator	17
1.18	Zwei Lichtpulse treffen den <i>Kalanchoe</i> -Oszillator	18
2.1	Neun-Jahres-Rhythmus der Großhandelspreise	19
2.2	Pendelbewegung eines Sonnenblumenkeimlings	22
2.3	Pendelbewegungen nach Schwerkraftreizung	23
2.4	Rückkopplungsmodell der Pendelbewegung	23
2.5	Rückkopplungsmodell für <i>Kalanchoe</i> -Blüten	24
2.6	Funktionsschaltbild eines linearen Netzwerks	26
2.7	Funktionsschaltbild des Räuber-Beute Modells	28
2.8	Schwingungen bei Räuber- Beute-Populationen	29
2.9	Arrhythmie bei Räuber-Beute-Populationen	30
2.10	Funktionsblöcke des Rückkopplungsmodells	31
2.11	Rückkopplungsmodell nur mit Verzögerer	32
2.12	Rückkopplungsmodell: Verzögerer und Integrator	33
2.13	Singularität des van der Pol Oszillators	34
2.14	Arrhythmie beim van der Pol Oszillator nach Wever	35
2.15	Phasendiagramm beim Wever Modell	35
2.16	Rückkopplungsmodell Johnsson-Karlsson	37
2.17	Funktionsblöcke des Rückkopplungsmodells	38
2.18	Arrhythmie beim Rückkopplungsmodell von Johnsson	38
2.19	Arrhythmie Modell von Johnsson, Phasendiagramm	39
2.20	Rückkopplungsmodell von Lewis	39
2.21	Periodenänderungen und Splitting bei einer Weta	40
2.22	Lewis-Modell: Simulationsergebnis nach Störung	41
2.23	Funktionsschaltbild des Lewis-Modells	42
3.1	Puppen von <i>Drosophila</i>	43
3.2	<i>Drosophila melanogaster</i> Fliege	44
3.3	Schlüpfen von Fruchtfliegen in Zeitfenstern	45
3.4	Lichtpuls verschiebt Schlüpfrrhythmus	46
3.5	Phasenrespons-Kurve: Licht- und Temperaturpulse	47
3.6	Starke und schwache Phasenresponskurven	48
3.7	Wie man ein weißes Loch findet	49
3.8	Zeitmaschine für das Schlüpfen von Fruchtfliegen	50
3.9	Arrhythmisches Schlüpfen von Fruchtfliegen	50
3.10	Arrhythmie oder Desynchronie?	52
3.11	Weißer Löcher an den Tagen nach Dauerdunkel	53
3.12	Beispiele für Arrhythmie durch Lichtpulse	54
3.13	Arrhythmie: Verschieden lange und starke Pulse	55
3.14	Arrhythmie bei verschiedenen Temperaturen	55



4.1	Wie das Herz des Menschen funktioniert	58
4.2	Störungen des Herzschlages durch einen Reiz	60
4.3	Wiederanpassung beim Herzschlag	61
4.4	Kopplungsintervall und Reizstärke	62
4.5	Singulärer Reiz an Purkinje-Fasern des Herzens	62
4.6	Wie Kammerflimmern entsteht	63
4.7	Auf Kammerflimmern empfindliche Gebiete	64
4.8	Van-Der-Pol-Grudzinski Oszillator	68
4.9	Kurzes Aussetzen des Herzschlages	69
4.10	Völliges Aussetzen des Herzschlages	69
4.11	Grudzinski-Zebrowski Modell	70
4.12	Grudzinski-Zebrowski Modell: Arrhythmie	71
4.13	EKG-Signale, 3 Oszillator-Modell	72
4.14	Registriertes EKG Signal	73
4.15	Schema eine EKG Signals	73
4.16	EKG-Signale mit Aussetzer	74
4.17	EKG-Signale: Asystole	75
5.1	Singularitätspunkt bei der Blüteninduktion von <i>Pharbitis nil</i>	78
6.1	Temperatur-Stufen induzieren Arrhythmie bei <i>Neurospora</i>	83
6.2	Phasenrespons-Kurven der <i>Neurospora</i> Uhr	84
6.3	Molekulares Modell der <i>Neurospora</i> Uhr	85
6.4	Arrhythmie bei <i>Codariocalyx</i> durch Gleichstrom	86
6.5	Zeitkristall des Atemrhythmus der Katze	87
6.6	Konturkarte des Atemrhythmus der Katze	88
A.1	Beschreibung von Schwingungen	90
A.2	Phasenverschiebung	91
A.3	Phasenverschiebung zu vielen Phasen	92
A.4	Erwähnte Pflanzen und Tiere	93
A.5	Erwähnte Personen	94

# Vorwort

Eine ältere Version dieses Buches wurde vom Autor WE geschrieben<sup>1</sup>. Im März 2004 wurde er von Charlotte Helfrich-Förster gebeten, im Rahmen des Graduiertenkollegs 'Sensorische Photorezeptoren in natürlichen und artifiziellen Systemen' an der Universität Regensburg einen Vortrag über den Singularitätspunkt bei biologischen Rhythmen zu halten. Er hatte seine Vorbereitung benutzt, um diese erste Version zu schreiben mit zwei Zielen: Einmal konnte man in der kurzen Zeit eines Vortrages nicht genügend auf Einzelheiten eingehen, die aber z.T. wichtig sind, um das Gebiet besser zu verstehen. Das sollte mit diesem Buch nachgeholt werden, in dem auch die im Vortrag gezeigten Abbildungen und weitere dargestellt wurden. Zum anderen handelt es sich um ein faszinierendes Thema, das vielleicht auch andere interessiert.

Es gibt über das Gebiet bereits einige Literatur, mit der wir nicht konkurrieren können und wollen. Es sind vor allem Arbeiten und Bücher von Arthur T. Winfree, einem Kollegen des Autors WE während seines Gast-Aufenthaltes bei Colin S. Pittendrigh am Biologie-Department der Princeton Universität in New Jersey, USA. Art, wie er genannt wurde, hatte zu dieser Zeit seine Doktorarbeit angefertigt. WE lernte ihn als einen ausgezeichneten und hochbegabten Wissenschaftler kennen, aber auch als Mensch zu schätzen. Von ihm und seiner (selbst)kritischen Art, Wissenschaft zu treiben, hat er sehr viel gelernt. Es war eine sehr traurige Nachricht, als am 8. November 2002 von seinem Sohn Erik der folgende Brief kam:

*From: Erik Winfree*

*Subject: Re: Art Winfree*

*Dear Friends of Art Winfree,*

*We regret to inform you that at approximately 9pm, Tuesday, Nov 5th, Art passed away after many months of fighting a brain cancer that was diagnosed in April. He died at home in peace, attended to lovingly by his devoted wife, Ji-Yun, with his father C. Van and his brother Charlie present. We know that his life was made richer by his interaction with all of you. There will be a gathering for family members this weekend, in Tucson, to mourn his passing.*

*The Family*

*P.S. It is impossible to contact all of Art's friends who would want to know. We wish all Art's dear friends to help us spread the news of Art's passing. If you each would kindly pass this email on to others, that you know would have wanted to know, it would be greatly appreciated by his wife and family.*

In einer Sonderausgabe des Journal of Theoretical Biology wurde in Nachrufen und wissenschaftlichen Arbeiten seiner gedacht (Tyson und Glass, 2004).

---

<sup>1</sup><http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-380xxx07> und <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-380xxx17>

Hier sind Bücher angegeben, die Arthur Winfree über das behandelte Thema geschrieben hat. Sie sind sehr lesenswert, wobei die letzten beiden recht anspruchsvoll sind: [Winfree 1987b](#), [2004](#), [2001](#), [1988](#), [1983](#). Einige der von uns verwendeten Illustrationen sind verändert aus [Winfree 1988](#), [1983](#). Eine kurze Einführung in Grenzyklen stammt von [Lakin-Thomas 1995](#) und ist empfehlenswert.

Die Neuauflage und Veröffentlichung dieses Buches hat mehrere Gründe. Zunächst einmal sind in dieser Zeit einige neue Untersuchungen und deren Ergebnisse publiziert worden, über die wir berichten wollen. Zum anderen fanden wir es angebracht, auch einige Simulationen von rhythmischen Vorgängen einzubinden, die das rhythmische Verhalten von Organismen und die Reaktionen auf Umweltfaktoren wie Licht und Temperatur demonstrieren sollen. Einer der Autoren (KHW) hat auf diesem Gebiet große Erfahrung und wird in einem eigenen Kapitel auf die Grundlagen und praktische Durchführung eingehen.

Während dieses Buch geschrieben wurde, stellten wir fest, dass es gut wäre, ein Buch über *Modelle für biologische Rhythmen* zu schreiben mit weiteren und eingehenderen Erklärungen, Hinweisen und Beispielen. Wir werden an entsprechenden Stellen auf dieses Buch hinweisen.

# 1. Einführung Biologische Rhythmen: Blumenuhr *Kalanchoe*

Rhythmen sind bei Lebewesen weit verbreitet. Zunächst können sie Reaktionen auf die rhythmische Struktur der Umwelt sein, wie sie durch den Tag-Nacht- und den Jahresrhythmus vorgegeben ist, aber auch durch den Mondzyklus. Viele dieser Tages-, Jahres- und Mondrhythmen existieren aber auch als *endogene* Rhythmen in den Organismen; sie wurden sozusagen verinnerlicht und können sich deshalb auch unter Bedingungen zeigen, die von den äußeren Rhythmen abschirmen. Allerdings weichen sie dann oft etwas von den genauen Periodenlängen des 24-Stunden-Rhythmus, des 12 monatigen Jahresrhythmus oder des etwa 30 tägigen Mondrhythmus ab.

Außerdem gibt es weitere Rhythmen bei Organismen, die länger als Jahresrhythmen sein können (Beispiel: das Blühen von verschiedenen Bambus-Arten, siehe *Engelmann, Rhythmen des Lebens - Eine Einführung anhand ausgewählter Themen und Beispiele* <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-37981>). Oder sie sind kürzer als die Tagesrhythmen (Beispiele: Atemrhythmus, Herzschlag, siehe Kapitel 4). Extrem kurze Rhythmen gibt es beim Feuern von Nervenzellen und im Stoffwechsel.

Rhythmen sind nicht immer nützlich und es gibt Strategien, sie zu vermeiden. Eine davon ist die *dead beat Strategie*, die Überspringen verhindert). Es wird zum Beispiel eingesetzt, um in der Technik Schwingungen (von Motoren, Maschinen, Brücken, Gebäuden) zu unterdrücken oder zu vermeiden und spielt speziell bei Regelungen eine wichtige Rolle (*Pedersen und Johnsson, 1994; Isermann, 1987*).

In diesem Buch werden Rhythmen vorgestellt wie Tagesrhythmen, die den Organismen, die sie aufweisen, sicherlich nützlich sind; sonst hätten sie sich während der Evolution nicht gehalten. Das bei ihnen durch eine Störung mit beispielsweise einem Lichtpuls zu einem bestimmten Zeitpunkt der Schwingung Arrhythmie erzeugt werden kann, war überraschend und kommt unter natürlichen Bedingungen bei biologischen Vorgängen selten vor<sup>1</sup>.

Die Möglichkeit, die Schwingung zum Erliegen zu bringen, kann aber benutzt werden, um tiefere Einblicke in die Funktionsweise solcher Rhythmen zu bringen. Wir werden mit einem Beispiel beginnen, das dem Leser diese Eigenschaft zeigen soll.

Einer der Autoren (WE) untersuchte während seiner Doktorarbeit bei Bünning im Botanischen Institut der Universität Tübingen, ob und wie bei dem Dickblattgewächs *Kalanchoe blossfeldiana* die Tagesuhr mit der photoperiodischen Induktion der Blütenbildung zusammen hängt. Dazu gab es bereits eine Reihe von Untersuchungen in der

---

<sup>1</sup>Eine Ausnahme ist der plötzliche Herztod, siehe Seite ; um ihn zu vermeiden, muss dafür gesorgt werden, dass der Herzschlag möglichst rasch wieder einsetzt<sup>65</sup>.

Arbeitsgruppe von Harder in Göttingen, insbesondere durch Bünsow. Auch in Tübingen waren vom Direktor des Max Planck Instituts für Biologie, Melchers, wichtige Experimente mit *Kalanchoe* gemacht worden. Es blieben aber noch Fragen offen, insbesondere zur Wirkung von Störlicht (Hellrot und Dunkelrot) während der Dunkelperiode.

*Kalanchoe blossfeldiana* stammt aus Madagaskar, wo es endemisch vorkommt. Es wächst an trockenen Standorten und blüht nach der Regenzeit, zu der die Tage kürzer sind als die Nächte. In Europa blüht die Pflanze deshalb in der Winterzeit und wird wegen ihrer zahlreichen roten Blüten gern um die Weihnachtszeit von Blumengeschäften verkauft.

c

### 1.1. Blütenblattbewegung von *Kalanchoe*

Wie die tagesperiodische Bewegung der Blütenblätter von *Kalanchoe blossfeldiana* verläuft, ist in **KalanchoeRhythmus** als Zeit-geraffter Film gezeigt. Abbildung 1.1 zeigt links eine blühende Pflanze. Abgeschnittene Blüten können in Löchern eines Kunststoff-Deckels



Abbildung 1.1.: Links: Blühende *Kalanchoe*-Pflanze. Die kleinen Blüten öffnen und schließen ihre Blütenblätter tagesperiodisch. Rechts: Werden einzelne Blüten von der Pflanze abgeschnitten und in Löcher des Deckels einer Kunststoffküvette mit Zuckerlösung gesteckt, bewegen sich die Blütenblätter weiterhin tagesperiodisch. Das kann gemessen werden, wie in Abbildung 1.3 gezeigt. Dem Wasser kann man Substanzen beimischen und prüfen, ob durch sie der Rhythmus beeinflusst wird.

auf einem Zuckerwasser-gefüllten Gefäß montiert werden (Abbildung 1.1 rechts). Und die Blüten bewegen sich auch tagesperiodisch, wenn statt eines Licht-Dunkel-Wechsels dauernd schwaches Grünlicht brennt. Für die Blüten ist dieses Licht wie Dunkelheit, und sie können sich bis zu vierzehn Tage noch tagesperiodisch bewegen. Allerdings ist die Uhr, die diese Bewegung steuert, schneller als 24 Std, nämlich etwa 22 bis 23 Std pro Schwingung (Abbildung 1.2) bei Temperaturen zwischen 13 und 30° C.

Die Bewegung lässt sich registrieren, indem man mit einer Video-Kamera jede Stunde die Blüten von oben fotografiert (Abbildung 1.3). Mit einem Bildanalyse-Programm kann nun die Größe der Blüten bestimmt werden. Sind die Blüten geschlossen, sind sie von oben gesehen klein; geöffnete Blüten sind wesentlich größer. Die Werte können

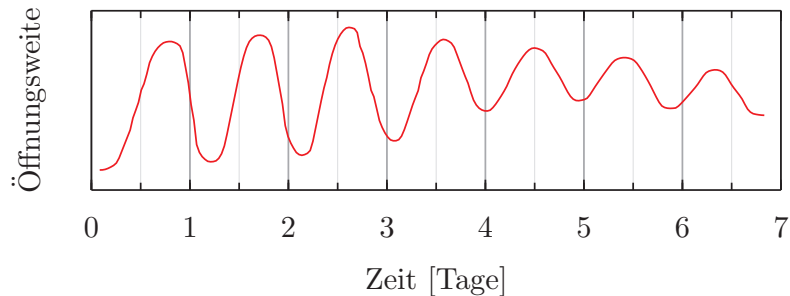


Abbildung 1.2.: *Kalanchoe*-Blüten öffnen und schließen sich (Öffnungsweite auf der y-Achse) auch unter konstanten Bedingungen (schwaches Grünlicht, Temperatur 20<sup>0</sup> C, Zeit in Tagen). Die Periodenlänge (Abstände zwischen den Maxima oder den Minima) der Schwingungen beträgt 22 bis 23 Std.

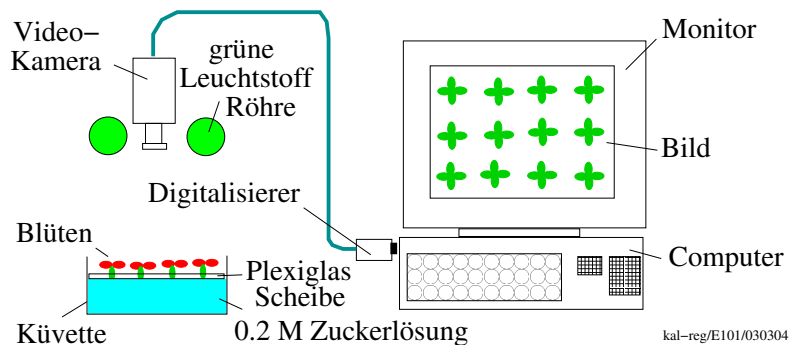


Abbildung 1.3.: Die Blütenblattbewegung lässt sich mit einer Video-Kamera (Daten werden digitalisiert) und einem Bildanalyse-Programm messen und auswerten. Grünlicht als Sicherheitslicht (beeinflusst die Blütenblattbewegung nicht). Die Blüten in Löchern einer Plexiglas-Scheibe befinden sich auf einer 0.2 molaren Rohrzucker-Lösung in einer Kunststoff-Küvette (rechtes Bild in Abbildung 1.1) und sind auf dem Monitor des Computers zu sehen.

für jede Blüte in einer Datei gespeichert und als Diagramm gegen die Zeit aufgetragen werden (Abbildung 1.2). Es ergeben sich sehr gleichmäßige harmonische Schwingun-

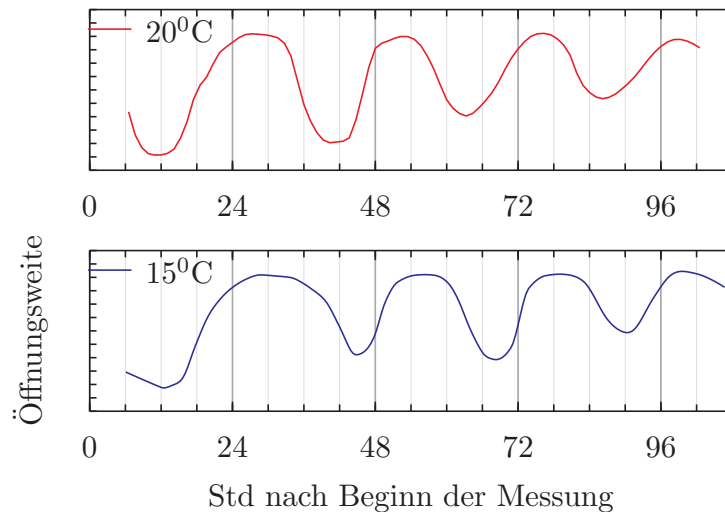


Abbildung 1.4.: Beispiele für Kurven der Blütenblattbewegung einzelner *Kalanchoe*-Blüten unter konstanten Bedingungen von Temperatur (oben, rot: 20°C, unten, blau: 15°C) und schwachem Grünlicht. Öffnungsweite (y-Achse) gegen Zeit [Std, x-Achse] aufgetragen. Die Periodenlänge wird nur wenig durch Temperatur beeinflusst (22-23 h).

gen, die ohne Glättung und andere Verfahren direkt analysiert werden können. Die Schwingungsweite, Periodenlänge und Phasenlage der Kurven können benutzt werden, um die Schwingungen zu charakterisieren. Die Periodenlänge wird nur wenig durch Temperatur beeinflusst (siehe Abbildung 1.4). Lichtpulse verschieben den Rhythmus (siehe Abbildung 1.5), wie im folgenden gezeigt wird.

## 1.2. Phasenresponskurven und Arrhythmie

Die periodischen Öffnungsbewegungen der *Kalanchoe*-Blüten lassen sich durch Lichtpulse beeinflussen (siehe Abbildung 1.5). Schwache Lichtpulse verschieben den Rhythmus nur wenig, starke Lichtpulse verschieben kräftiger. Es wurden eine größere Schar von Experimenten durchgeführt, bei denen die Lichtpulse zu verschiedenen Phasen des Zyklus gegeben und die Belichtungsdauer variiert wurden. Die Wirkung dieser Lichtpulse lässt sich in Phasenresponskurven darstellen (siehe Abbildung 1.6). Es ergeben sich je nach Stärke des Lichtpulses zwei Typen von Responskurven, *schwache* und *starke*. Beim schwachen Typ gibt es weniger starke Verschiebungen als beim starken Typ und zum Mitternachtspunkt erfolgt bei einem schwachen Lichtpuls kaum eine Verschiebung, während starke Lichtpulse zu diesem Zeitpunkt am stärksten wirken.

Interessanterweise lässt ein Lichtpuls, der gerade zwischen einem schwachen und einem starken Reaktionstyp liegt, den Rhythmus verschwinden (Abbildung 1.7). Auf

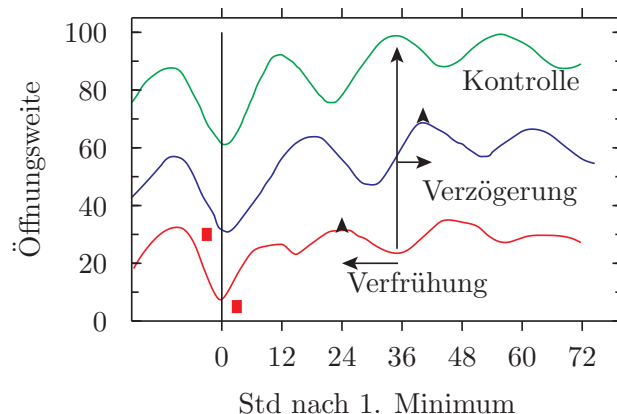


Abbildung 1.5.: Die *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung wurde durch einen Lichtpuls (rote Vierecke) vor (blaue Kurve in der Mitte) und nach (rote Kurve unten) maximalem Schließen der Blüten (0 auf der x-Achse, Zeit in Std) Phasen-verschoben. Der Rhythmus wird dadurch verzögert (Mitte, Pfeil nach rechts) beziehungsweise verfrüht (unten, Pfeil nach links). Der große senkrechte schwarze Pfeil zeigt die Lage des Maximums der Kontrollkurve (grün).

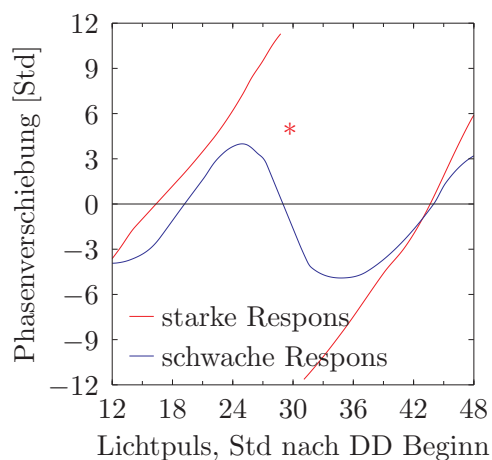


Abbildung 1.6.: Phasen-Respons-Kurven der circadianen Blütenblattbewegung von *Kalanchoe* auf 10 Min (blau, schwache Reaktion) bzw 3 Std Lichtpulse (rot, starke Reaktion), die zu verschiedenen Zeiten nach Beginn des 'Dauerdunkel' DD (schwaches Grünlicht) gegeben wurden. Verspätungen des Rhythmus gegenüber der Kontrolle nach oben, Verfrühungen von 0 nach unten aufgetragen (in Std). Ein kritischer Lichtpuls (Stärke liegt zwischen denen, die eine schwache, und denen, die eine starke Respons ergeben, roter Stern) induziert Arrhythmie (siehe Abbildung 1.7).



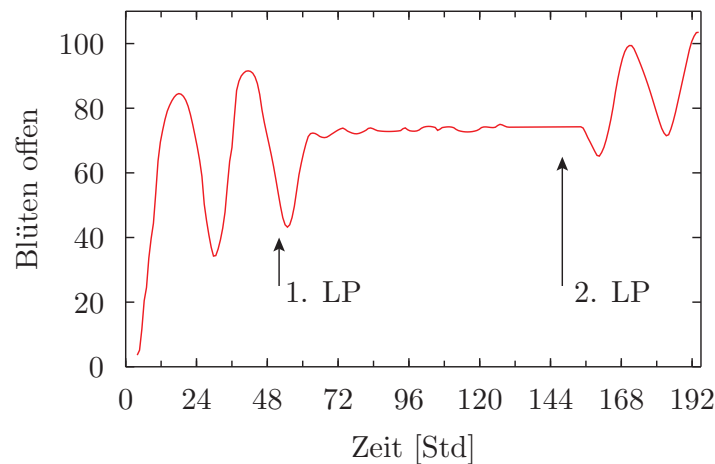


Abbildung 1.7.: Ein spezieller Rotlicht-Puls (LP) von  $230 \mu\text{Wcm}^{-2}$  und 130 Min Dauer macht *Kalanchoe*-Blüten arrhythmisch, wenn er zur 30. Std oder, wie hier gezeigt, zur 52. Std (kurz vor dem 2. Minimum, wie hier durch kurzen Pfeil gezeigt) nach Beginn des Dauerdunkels gegeben wird. Ein 2. Lichtpuls (langer Pfeil) stößt die Schwingung wieder an.

diese Weise wird Arrhythmie induziert. Ein zweiter Lichtpuls kann die Schwingung wieder anstoßen.

### 1.3. Der singuläre Punkt bei *Kalanchoe*

Werden die Ergebnisse der Lichtpuls-Experimente so aufgetragen, dass die alte Phase auf der x-Achse und der Zeitpunkt des Maximums nach Beginn des Reizes (die neue Phase) auf der y-Achse aufgetragen werden, ergibt sich Abbildung 1.8, wobei die Werte bei langen Lichtpulsen als kleine schwache (o) und die Werte der kurzen als kräftige dicke Punkte (●) zu liegen kommen. Es ergibt sich ein Zeitkristall mit einer Wendeltreppenartigen Struktur. Die Spindel der Treppe entspricht den singulären Bedingungen, bei denen keine Schwingungen mehr auftreten.

Sind nun die *Zellen* der Blüten, deren Schwellen und Schrumpfen für die Bewegung der Blütenzipfel verantwortlich ist, tatsächlich arrhythmisch, oder sind sie nur nicht mehr miteinander synchronisiert? Das lässt sich folgendermaßen prüfen:

Wenn alle Zellen arrhythmisch sind, würde bereits ein kurzer Lichtpuls den Rhythmus der Zellen anstoßen, sodass sie wieder zu schwingen beginnen, und zwar alle im gleichen Takt. Wenn hingegen die Zellen nicht synchron miteinander schwingen, sie sich also in unterschiedlichen Phasen befinden, wird ein längerer Lichtpuls gebraucht als bei Zellen, die alle arrhythmisch sind.

Tatsächlich langte bereits ein Lichtpuls, der nur ein Viertel so lang war wie der singuläre Reiz, um den Rhythmus der Blüten wieder herzustellen. Dieser Lichtpuls genügt nicht, durcheinander schwingende Zellen zu synchronisieren. *Die Zellen sind also*

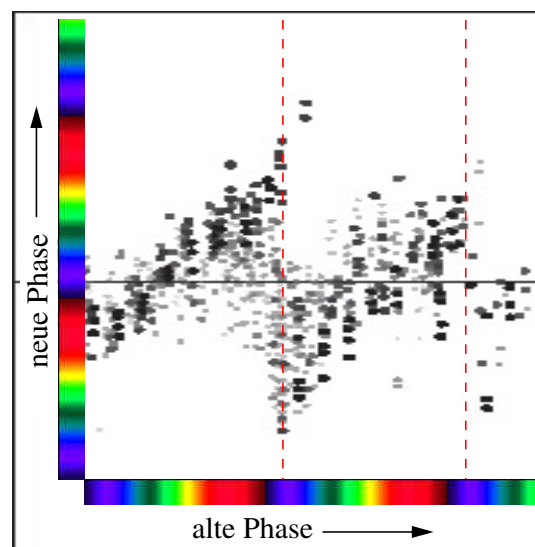


Abbildung 1.8.: Auf der x-Achse wurde die alte Phase (für drei Zyklen, mit Farbspektren markiert) aufgetragen, zu der Lichtpulse verschiedener Länge gegeben wurden. Die dadurch hervorgerufene Verschiebung des Rhythmus ist auf der y-Achse durch die neue Phase (wieder mit Farbspektren markiert) abzulesen. Die dicken Punkte im Vordergrund zeigen die Wirkungen kurzer Lichtpulse, die kleinsten Punkte im Hintergrund die Wirkungen langer Lichtpulse. Die Punkte drehen sich um eine Spindel (durch rote Linie angegeben), die von oben betrachtet den singulären Punkt widerspiegelt. Siehe auch die dreidimensionale Darstellung für den Atemrhythmus der Katze in [Abbildung 6.5](#)

*arrhythmisch*, und die Blüten haben durch Bestrahlung mit dem besonderen Reiz ihren Rhythmus des Öffnens und Schließens verloren.

Ein weiterer Test war, unter dem Mikroskop den Durchmesser der Zellen der Blütenblätter nach der kritischen Bestrahlung zu messen. Würden sich die Zellen noch rhythmisch vergrößern oder verkleinern, aber nicht synchron, müssten sich ihre Durchmesser unterscheiden. Sie waren aber alle von gleicher Größe.

## 1.4. Mit dem Singularitätspuls herumspielen

Bei *Kalanchoe* wird im ersten Zyklus nach Beginn des Dauerdunkels ein längerer Lichtpuls benötigt (4 Std) als in den folgenden Zyklen (2 Std), um die Schwingungen auszu-schalten (Abbildung 1.9).

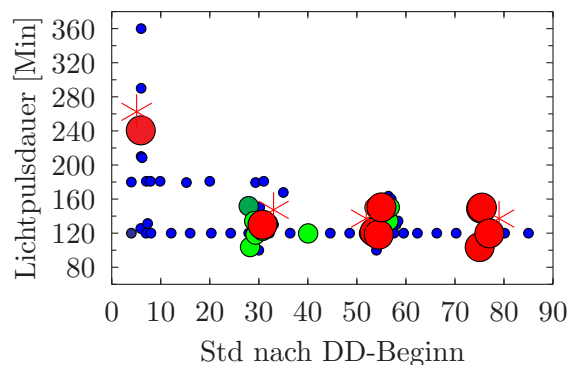


Abbildung 1.9.: Um *Kalanchoe*-Blüten arrhythmisch zu machen, muss im ersten Zyklus nach Beginn des Dauerdunkels ein Lichtpuls gegeben werden, der doppelt so lang ist (240 Min) wie in den folgenden Zyklen (130 Min). Die Lage des singulären Punktes (\*, siehe Abschnitt 3.2) und die Dauer des Lichtpulses (y-Achse), um Arrhythmie zu erzielen, sind angegeben. Nach Engelmann et al (1978).

Lässt sich Arrhythmie bei *Kalanchoe* auch mit kürzeren, aber stärkeren Lichtpulsen induzieren oder aber mit längeren, aber schwächeren, das heißt, dass Reziprozität gilt? Eine Reihe von Versuchen wurde durchgeführt, bei denen der Zeitpunkt der Belichtung, die Länge und die Stärke des Lichtpulses (Abbildung 1.10) variiert und die Stärke der Dämpfung bestimmt wurde.

In weiteren Experimenten wurden Beleuchtungsstärke und Dauer variiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1.11 gezeigt.

Die Ergebnisse unterscheiden sich von denen, die man erwarten würde, wenn Reziprozität (d.h. das Produkt von Intensität und Dauer der Belichtung bestimmt die Reaktion) gelten würde (siehe rote Kurve in Abbildung 1.12). Eine logarithmische Transformation des Lichtsignals auf dem Weg zur Uhr würde die erwartete (rote) Kurve in der Abbildung in die experimentell gefundene (blaue) umwandeln. Wahrscheinlich gibt es also

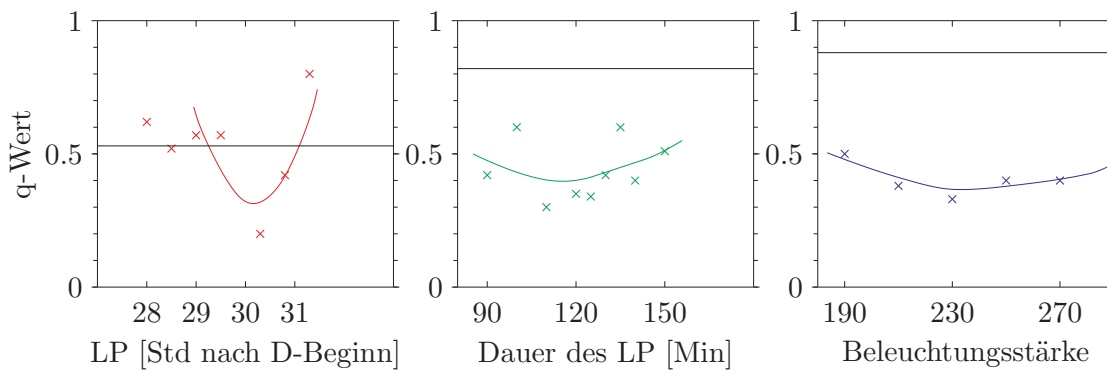


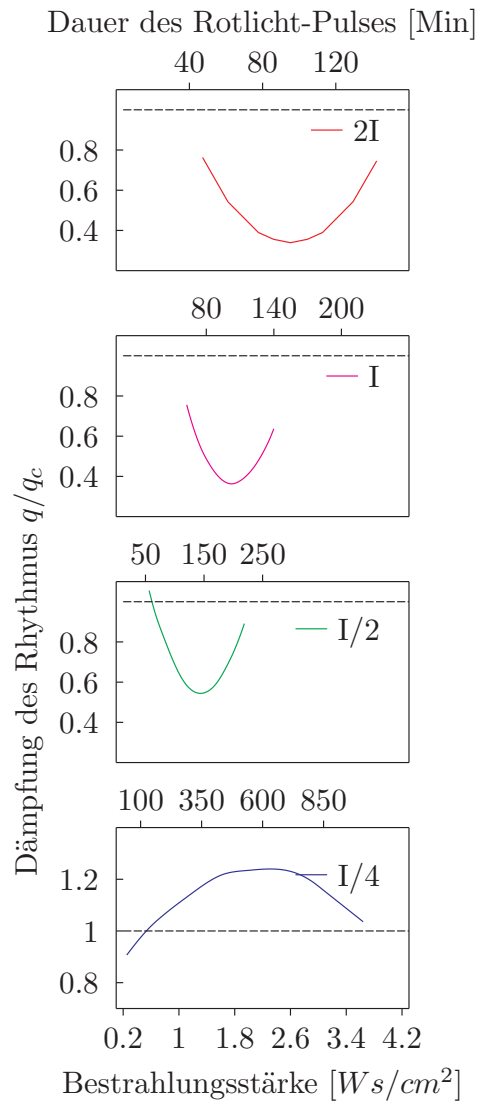
Abbildung 1.10.: Links: Die Dämpfung war am höchsten (niedriger q-Wert), wenn der Lichtpuls (120 Min, Rotlicht,  $230 \mu\text{Wcm}^{-2}$ ) zwischen der 30. und 31. Std nach Beginn der Dunkelheit gegeben wurde. Mitte: Die Dauer des Lichtpulses ( $230 \mu\text{Wcm}^{-2}$ ) kann zwischen 100 und 140 Min variiert werden und führt trotzdem zu Arrhythmie. Rechts: Um Arrhythmie zu induzieren, kann die Intensität des roten Lichtes zwischen 200 und  $270 \mu\text{Wcm}^{-2}$  (120 Min) variiert werden. Waagerechte Linie: Jeweilige Kontrollwerte. Nach [Engelmann et al \(1978\)](#).

irgendeine logarithmische Veränderung des Lichtsignals vom Photorezeptor zur Uhr ([Engelmann et al, 1978](#)).

## 1.5. Arrhythmie bei verschiedenen Temperaturen

Das Lichtsignal, welches den Rhythmus auslöscht, muss zunächst durch Photorezeptoren aufgenommen und dann zum Oszillator weitergeleitet werden. Die dabei ablaufenden Prozesse sind vermutlich von der Temperatur abhängig. Sie würden bei höherer Temperatur schneller ablaufen als bei niedrigerer. Das lässt sich recht elegant testen, wenn man den Rhythmus-löschenden Lichtpuls statt bei den üblichen  $22.5^\circ\text{C}$  bei höheren oder niedrigeren Temperaturen anbietet. Würde er zur gleichen Zeit gegeben wie der Kontrollpuls bei  $22.5^\circ\text{C}$ , würde er vermutlich bei höherer Temperatur ( $27.5^\circ\text{C}$ ), früher am Oszillator ankommen. Der ist dann aber noch nicht in der kritischen Phase, zu der Arrhythmie induziert wird. Das wird auch tatsächlich im Experiment gefunden ([Abbildung 1.13, Engelmann und Heilemann 1981](#)). Er muss etwa eine halbe Std später als üblich gegeben werden. Bei niedrigerer Temperatur ( $6^\circ\text{C}$ ) dauert es hingegen länger, bis das Lichtsignal zum Oszillator gelangt ist. Die kritische Phase ist dann schon vorbei. Der Lichtpuls muss also, um Arrhythmie zu induzieren, früher als üblich gegeben werden. Auch das wurde experimentell gefunden ([Abbildung 1.13](#)). Man kann zeigen, dass die Temperatur das Lichtsignal auf dem Weg zum Oszillator, den Oszillator und das Signal vom Oszillator zum rhythmischen Prozess (Turgorschwankungen) beeinflusst ([Abbildung 1.14, Engelmann und Heilemann 1981](#)).

Abbildung 1.11: Um zu prüfen, ob Reziprozität gilt, wurde die Standard-Bestrahlungsstärke des kritischen Lichtpulses ( $I$ ) verdoppelt ( $2I$ , oben), halbiert ( $I/2$ ) oder geviertelt ( $I/4$ , unten) und die Dauer des Lichtpulses variiert (x2-Achse). Bei  $2I$  führten 100 Min Belichtung zur stärksten Dämpfung ( $q/q_c$ , wobei  $q_c$  dem Kontrollwert entspricht) im Vergleich zu 120 Min bei der Standard-Bestrahlungsstärke  $I$ . 150 Min ist der entsprechende Wert für  $I/2$ . Bei einer Bestrahlungsstärke von  $I/4$  wurde keine Arrhythmie mehr induziert (die  $q$ -Werte liegen alle über  $q = 0.9$ ). Aus [Engelmann et al 1978](#).



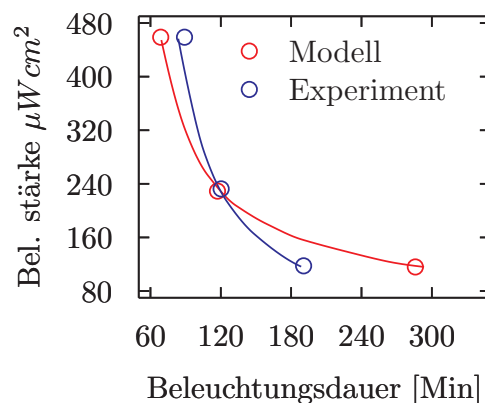


Abbildung 1.12.: Würde bei der Induktion von Arrhythmie bei der *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung Reziprozität gelten (das heißt, das Produkt von Intensität und Dauer muss konstant sein), würde die rote Kurve erwartet werden. Die Versuche ergeben jedoch eine Kurve (blau), die von dieser abweicht. Wenn das Signal des Lichtes auf dem Weg zur Uhr logarithmisch transformiert wird, geht die erwartete (rote) Kurve in die blaue über. Aus [Engelmann et al \(1978\)](#).

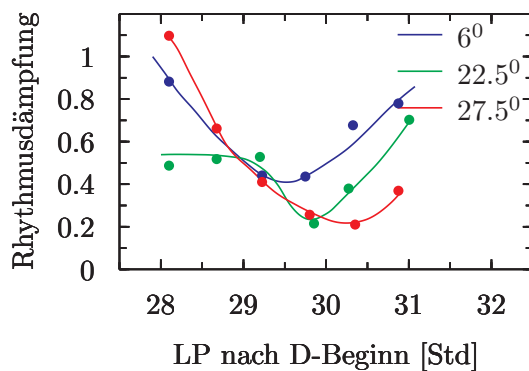


Abbildung 1.13.: Ein singulärer Lichtpuls muss bei einer höheren Temperatur (27.5°C) während der Belichtung eine halbe Std später gegeben werden als bei der normalen 22.5°C-Temperatur, um bei der Blütenblattbewegung Arrhythmie zu erzeugen. Bei niedrigerer Temperatur (6°C) liegt der Zeitpunkt 15 Min früher als bei der normalen 22.5°C-Temperatur, um den Rhythmus der Blüten zu dämpfen. Aus [Engelmann und Heilemann 1981](#).

## 1.6. Was man mit dem Singularitätspunkt tun kann

Arrhythmie und Singularitäten sind interessante Eigenschaften biologischer Uhren und geben Auskunft über ihre Struktur und Funktionsweise. Aber kann man diese Eigenschaften auch für praktischere Dinge benutzen? Dieser Abschnitt und das nächste Kapitel werden zeigen, dass es sich nicht nur um theoretische Spielereien handelt.

Wenn wir wissen wollen, wie ein Oszillator funktioniert und aufgebaut ist, gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Eine ist, mit bestimmten Substanzen das schwingende System zu behandeln. Wenn es dadurch etwas schneller oder langsamer schwingt, könnte eine *Zustandsvariable* des Oszillators beeinflusst worden sein, also ein essentieller Teil. Muss aber nicht. Es könnte sich auch nur ein *Parameter* geändert haben. Wie kann man zwischen diesen beiden Möglichkeiten unterscheiden? Hier hilft der singuläre Zustand weiter.

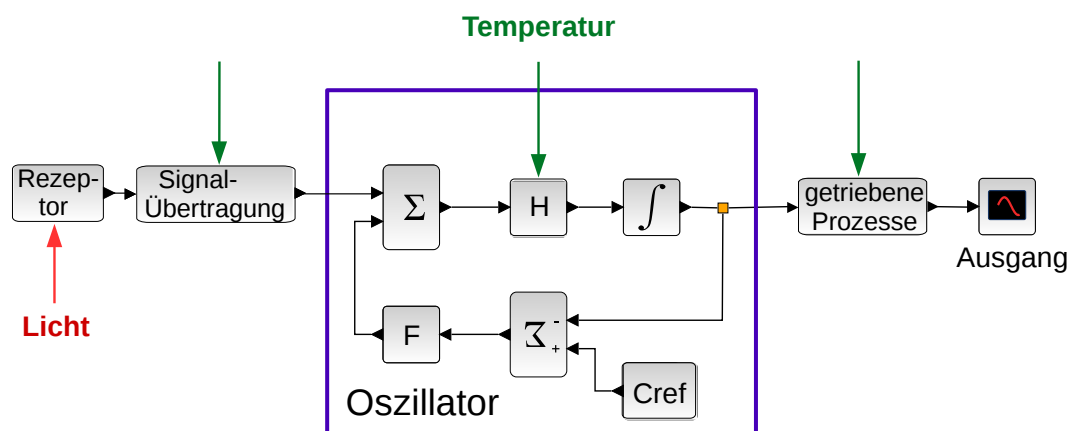


Abbildung 1.14.: Bei der *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung verschiebt Licht die Phase der Schwingung in den Motorzellen. Die vom Oszillator (blauer Kasten) gesteuerten Prozesse (Turgor) werden ebenfalls Phasen-verschoben und die Blütenblattbewegung dient als Zeiger dieser Verschiebung. Das Bild zeigt, dass die Temperatur (grüne Pfeile) an verschiedenen Stellen des Modells einwirkt: Die Signalübertragung des Lichtes wird durch höhere Temperaturen beschleunigt und durch niedrigere verlangsamt, der Oszillator wird Phasen-verschoben (verfrüht durch höhere Temperaturen), und die getriebenen Prozesse hinken bei niedrigeren Temperaturen stärker dem Oszillator hinterher als bei höheren Temperaturen. Nach [Engelmann und Heilemann 1981](#).

*Kalanchoe*-Blüten eignen sich recht gut, um herauszufinden, ob bestimmte Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie den Rhythmus verlangsamen oder beschleunigen, auf den Uhr-Mechanismus wirken. Das geht folgendermaßen: Wir bringen Blüten durch spezielle Belichtung in einen arrhythmischen Zustand. Geben wir nun einige Tage später eine Substanz in die Küvette, von der wir vermuten, dass sie in das Uhrwerk eingreift (also eine Zustandsvariable verändert), müsste der Oszillator wieder zum Schwingen kommen. Wenn die Substanz das Uhrwerk nicht beeinflusst, sollte der

arrhythmische Zustand beibehalten werden. Trotzdem könnte diese Substanz durchaus die Periodenlänge ändern (indem sie einen Parameter ändert). Für beide Fälle gibt es Beispiele.

In Abbildung 1.15 sind einige Kurven von *Kalanchoe*-Blüten zusammengestellt, die das Gesagte illustrieren sollen. Zunächst sind Beispiele für die Induktion von Arrhythmie

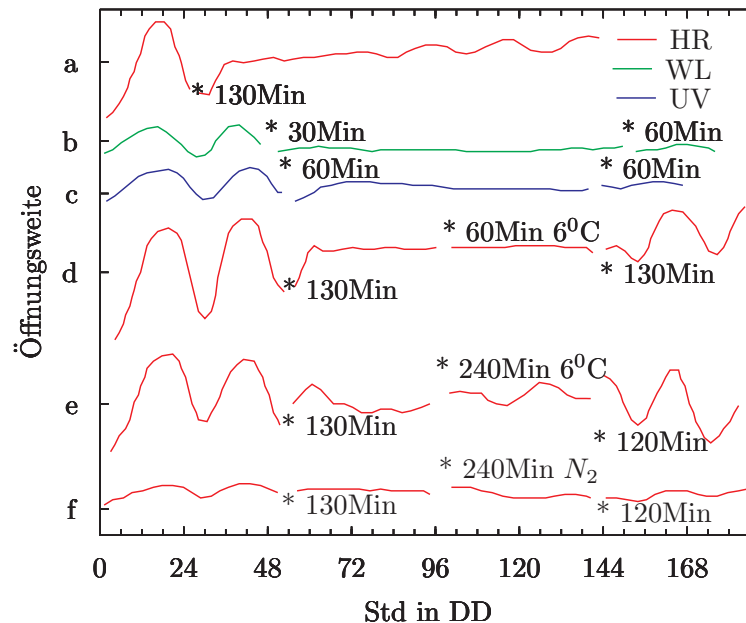


Abbildung 1.15.: Beispiele Arrhythmie und Wieder-Anstoß: a: Hellrot-Lichtpuls (HR, 130 Min) 30 Std nach Beginn der Konstantbedingungen stark gedämpft, schwingt aber nach einiger Zeit wieder. b: Rhythmus ausgelöscht (statt HR 30 Min weißes Licht WL). Zweiter Lichtpuls (60 Min WL): Blüte schwingt wieder. c: 60 Min UV erzeugt Arrhythmie. Zweiter UV-Puls gleicher Stärke und Dauer: Blüte schwingt wieder. d: Während Arrhythmie wird Temperatur für 60 Min auf 6°C abgesenkt: Blüte bleibt bewegungslos. Erst 130 Min HR stößt den Rhythmus wieder an. e: Erst 240 Min Abkühlung auf 6°C kann Oszillator wieder anstossen. Zweiter Lichtpuls (120 Min HR) erhöht Amplitude. f: Bewegung der Blüte nach Arrhythmie durch 4 Std Stickstoff-Puls ( $N_2$ ) induziert. Nach Engelmann et al 1978.

durch rotes, weißes und UV-Licht gezeigt (Abbildung 1.15, a-c). Ein zweiter Lichtpuls kann die Blüten wieder zum Schwingen bringen, wenn er stark genug ist.

Interessant ist, dass auch ein Temperaturpuls (6°C, Abbildung 1.15, d und e) den Rhythmus wieder anstößt, wenn er lange genug gegeben wird (1 Std genügt nicht, 4 Std sind ausreichend). Auch eine vierstündige Begasung der *Kalanchoe*-Blüten mit Stickstoff bringen sie wieder zum Schwingen (Abbildung 1.15, f).

Lithiumsalze können bei verschiedenen Organismen die Tagesuhr verlangsamen (Engelmann, 1987). Es lag daher nahe, zu testen, ob dabei die Uhr direkt beeinflusst wird. Die Versuche wurden mit *Kalanchoe*-Blüten durchgeführt und waren erfolgreich:



Lithiumchlorid konnte arrhythmische Blüten wieder zum Schwingen bringen (siehe

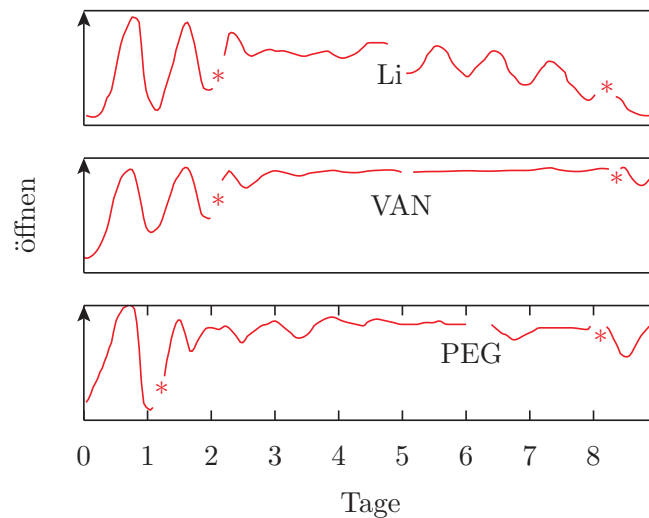


Abbildung 1.16.: Arrhythmische *Kalanchoe*-Blüten können durch eine Lithiumchlorid- (Li) und Polyethylenglykol-Lösung (PEG) wieder zum Schwingen gebracht werden, nicht aber durch eine Vanadat-(VAN) Lösung. Die Blütenblattbewegungen wurden durch einen ersten kritischen Hellrot-Lichtpuls (\*) stark gedämpft. Dann wurden die Blüten zum markierten Zeitpunkt (Li, VAN, PEG) für 4 Std mit LiCl (2mM), Vanadat (10mM) oder Polyethylenglykol Lösung behandelt, danach die Lösungen abgewaschen und weiter registriert. Ein zweiter Lichtpuls (\*) wurde benutzt, um zu testen, ob die Blüten noch schwingen können (die Blüten verlieren nach längerer Zeit im abgeschnittenen Zustand - und auch an der Pflanze - ihr Bewegungsvermögen). Nach [Lude 1995](#).

Abbildung 1.16). Vanadat, als Natrium-Orthovanadat gegeben, bringt dagegen die arrhythmischen Blüten nicht zum Schwingen (Abbildung 1.16). Diese Substanz hemmt die ATPasen im Plasmalemma. Sie scheinen demnach nicht am Mechanismus des Oszillators direkt beteiligt zu sein, obwohl Vanadat je nach dem Zeitpunkt im Schwingungszyklus der *Kalanchoe*-Blüte als Puls gegeben den Rhythmus verschieben kann ([Eckhardt und Engelmann, 1984](#)). Polyethylenglykol (PEG) kann bei arrhythmischen Blüten die tagesperiodische Bewegung wieder auslösen (Abbildung 1.16). PEG entzieht den Blüten stark Wasser und verändert damit den Turgor der Motorzellen. Da dieser für die Bewegung der Motorzellen verantwortlich ist, ist das Ergebnis nicht überraschend.

Dauernd gegebenes Methyljasmonat (60ppm) verkürzt die Periodenlänge der *Kalanchoe*-Blütenuhr um etwa 1.5 Std ([Engelmann et al, 1997](#)). Daher wurde untersucht, ob diese Substanz arrhythmische Blüten wieder zum Schwingen bringen kann. Das war aber nicht der Fall (Abbildung 1.17).

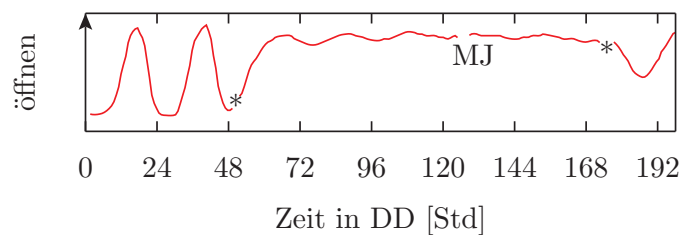


Abbildung 1.17.: Eine *Kalanchoe*-Blüte wurde durch einen kritischen Hellrot-Lichtpuls (\*) arrhythmisch gemacht und dann für 3 Std mit Methyljasmonat (gasförmig) behandelt. Es war nicht in der Lage, die Blüten wieder zum Schwingen zu bringen. Ein zweiter Lichtpuls (\*) zeigt, dass die Blüte durchaus noch schwingfähig war. Nach [Engelmann et al 1997](#).

## 1.7. Arrhythmisches Aussehen muss nicht auf Arrhythmie beruhen

Wenn man eine scheinbar arrhythmische Situation findet, muss sorgfältig geprüft werden, ob die zugrundeliegenden Uhren tatsächlich nicht mehr laufen. Durcheinander laufende Uhren können einen Rhythmus so durcheinander bringen, dass er nicht mehr zu erkennen ist. Hier ist ein weiteres Beispiel von den *Kalanchoe*-Untersuchungen, in dem gezeigt wurde, dass eine scheinbare Arrhythmie der Blütenblattbewegung in Wirklichkeit aus laufenden Uhren besteht. Das wurde bei Versuchen gefunden, bei denen mit einem zweiten Lichtpuls ein Phasen-verschobener Rhythmus geprüft werden sollte. Das arrhythmische Aussehen der 16 gemessenen Blüten wird durch zwei Effekte vorge-täuscht: Anfängliche, aber vorübergehende Dämpfung und unterschiedliche Phasenlage der Blütenblattbewegungen. Nur das gemeinsame Registrieren aller Blüten hat den scheinbar arrhythmischen Zustand erzeugt. [Abbildung 1.18](#) zeigt die Ergebnisse und die Prüfung durch Simulationen.

Ein weiteres Beispiel könnte der Bericht von [Steinlechner et al 2002](#) sein. Er findet Arrhythmie in der lokomotorischen Aktivität von Sibirischen Hamstern, nachdem zwei Lichtpulse gegeben wurden. Natürlich wurden hierbei die Aktivitäten der einzelnen Hamster getrennt gemessen. Aber das circadiane Zentrum im suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus im Gehirn ist aus zahlreichen Oszillatoren zusammengesetzt, die mindestens zwei verschiedene Populationen bilden. Wenn diese ähnlich reagierten wie es bei den beiden Lichtpulsen im Fall der *Kalanchoe*-Blüten war, könnte es sich auch hier um laufende Oszillatoren handeln, die aber desynchronisiert wurden. Näheres dazu auf [Seite 81](#).

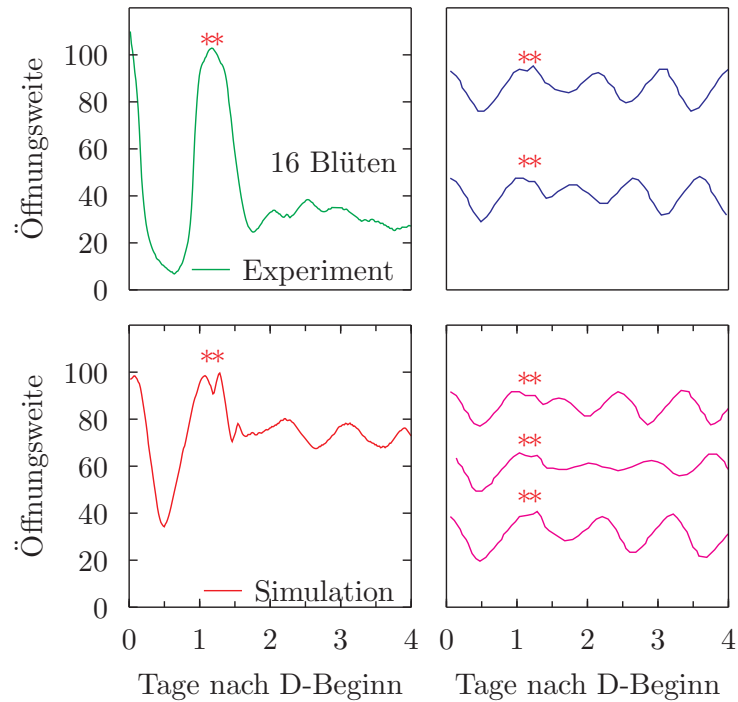


Abbildung 1.18.: Eine Küvette mit sechzehn Blüten von *Kalanchoe* wurden mit zwei Lichtpulsen bestrahlt, die einige Std hintereinander gegeben wurden (\*\*). Die gemessene Kurve (alle Blüten wurden mit nur einer Photozelle gemessen; daher ist das Verhalten der einzelnen Blüten nicht bekannt) sieht ziemlich arrhythmisch aus (grüne Kurve oben links). Es kann aber gezeigt werden, dass die scheinbare Arrhythmie sich aus zwei unterschiedlichen Effekten der Lichtpulse ergibt: Anfängliche, aber vorübergehende Dämpfung und unterschiedliche Phasenlage der Blütenblattbewegungen. Der erste Effekt ist in den rechten oberen Kurven (blau) gezeigt, der zweite Effekt in den rechten unteren Kurven (magenta). Wenn diese Effekte addiert werden, erhält man die untere linke Kurve (rot), die der darüber liegenden grünen Kurve ähnelt. Nach [Johnsson et al 1973](#).

## 2. Modelle für Rhythmen

Warum benutzt man Modelle? Sie helfen, komplexe Vorgänge besser zu verstehen wie zum Beispiel das Wetter, die Wirtschaft (Buch von [Dewey und Dakin \(2011\)](#) und [Abbildung 2.1](#)) und die Produktion (z.B. Produktionsplanung bei Unsicherheiten, siehe [Mula et al \(2006\)](#)), technische Entwicklungen, zahlreiche Themen der Wissenschaft. Zu letzterem gehören auch biologische Rhythmen, Inhalt dieses Buches.

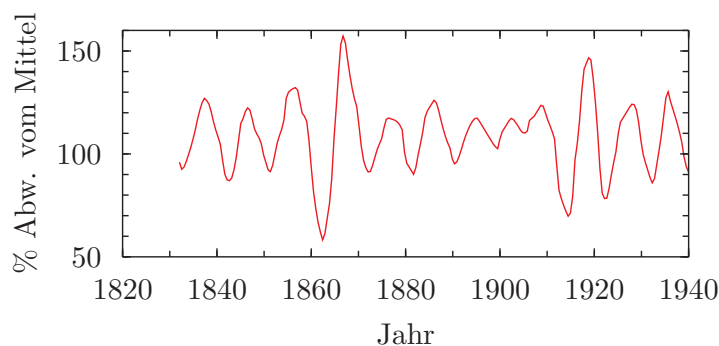


Abbildung 2.1.: Neun-Jahres-Rhythmus der Großhandelspreise zwischen 1830 und 1940, nach [Dewey und Dakin \(2011\)](#).

Es gibt zahlreiche Modelle, mit denen versucht wurde, Rhythmen bei Organismen zu beschreiben. Einige sind rein mathematisch und beschreiben die Variablen als Differentialgleichungen, andere Funktionsdiagramme aus der Kontrolltheorie, wieder andere beschreiben Rhythmen nur in Wort und Bild. Ziel dieser Modelle ist, die Befunde aus Beobachtungen und Experimenten zu verallgemeinern und Voraussagen zu machen, die dann durch neue Experimente geprüft werden können ([Johnsson et al, 2015](#)). Für lange Zeit wurden die *molekularen Grundlagen* circadianer Rhythmen experimentell untersucht, aber inzwischen wurden wieder *Modellbildungen* wichtig ([Bordyugov et al, 2013](#); [Richards und Gumz, 2013](#); [Gebicke-Haerter et al, 2013](#); [Rué und Garcia-Ojalvo, 2013](#); [Dalchau, 2012](#); [Hogenesch und Ueda, 2011](#); [Kaplan und Bechtel, 2011](#); [Liu et al, 2010](#); [Zhang und Kay, 2010](#); [Yamada und Forger, 2010](#); [Hubbard et al, 2009](#); [Roenneberg et al, 2008](#); [Leloup und Goldbeter, 2008](#); [Beersma, 2005](#)).

Bei der Modellierung biologischer Rhythmen müssen neben dem eigentlichen circadianen System auch die Eingänge und Ausgänge beschrieben werden. Licht ist der wichtigste Eingang. Es wird in Photorezeptor-Molekülen absorbiert und erzeugt ein Signal, das an die circadiane Uhr weitergeleitet wird. Während sich bei den rhythmischen *Ausgängen* der Uhr Amplitude und Phasenlage von der Amplitude und Phasenlage

des *Oszillators* unterscheiden können, ist die Periode gleich. Hinzu kommt, dass diese Ausgänge auch zurückwirken können, und zwar sowohl auf die Eingänge als auch auf den Oszillator. So können durch Rückkopplung von der Uhr die Photorezeptorsysteme, also die Eingänge zur Uhr, beeinflusst werden. Beispielsweise wird der Iris-Muskel der Augen bei Säugern circadian kontrolliert, und circadian gesteuerte Blattbewegungen bei Pflanzen beeinflussen den auf die Blattfläche einfallenden Lichtfluss.

Weiterhin können sich bei längerer Belichtung die Systeme adaptieren, sodass zum Beispiel der gleiche Lichtpuls in längeren Dunkelperioden unterschiedlich wirkt. All das muss bei Modellen beachtet werden.

Besonders interessant sind Situationen, die unerwartet und besonders sind. Dazu gehört der singuläre Zustand, über den wir in diesem Buch bereits gehört haben. Sie erlauben besonders gut, ein Modell kritisch zu testen. Wenn es die Arrhythmie nach einem speziellen Lichtpuls nicht simulieren kann, muss es geändert werden oder durch ein anderes Modell ersetzt werden.

Für biologische Uhren werden oft Modelle mit Rückkopplung verwendet (siehe [Witte und Engelmann \(2016\)](#)). Die langen Perioden circadianer Uhren entstehen durch Zeitverzögerung bei der Rückkopplung<sup>1</sup>. Als Beispiel sei das Transkriptions-Translations-Rückkopplungsmodell erwähnt, bei dem die Zeitverzögerung durch Transkription, Translation, Transport und Synthese/Abbau von Uhr-Komponenten zustande kommt.

Man muss auch daran denken, dass Organismen viele zelluläre Oszillatoren besitzen. Sind diese stark miteinander gekoppelt, verhält sich das gesamte System wie *ein* Oszillator. Aber Lebewesen können auch verschiedene Oszillatoren haben, die sich unterschiedlich verhalten. Multioszillator-Modelle müssen das berücksichtigen.

Das circadiane System des Menschen ist dafür ein Beispiel. Es besteht nach älteren Arbeiten ([Wever, 1979](#); [Kronauer et al, 1982](#)) aus zwei miteinander interagierenden Oszillatoren. Einer steuert unter anderem den Aktivitätsrhythmus, der andere unter anderem den Temperaturrehythmus. Normalerweise sind beide Oszillatoren miteinander gekoppelt und oszillieren in Phase, aber unter besonderen Umständen wie zum Beispiel in Zeitgeber-freier Umgebung können sich unterschiedliche Perioden zeigen. Neuere Arbeiten zeigen, dass das circadiane System des Menschen durch ein Modell mit mehr als zwei Oszillatoren besser beschrieben werden kann ([Nakao et al, 2002](#); [Kalsbeek et al, 2012](#)).

Selbst bei Einzellern können Multioszillator-Systeme vorliegen ([Roenneberg und Mittag, 1996](#); [Daan et al, 2001](#)). Bei vielen Tieren wie zum Beispiel *Drosophila* werden mehrere Oszillatoren zum Modellieren des circadianen Systems verwendet.

Wir werden im folgenden zunächst Beispiele für Modelle erwähnen wie das Räuber-Beute Modell und ein Rückkopplungsmodell von [Johnsson und Karlsson \(1972\)](#) und [Karlsson und Johnsson \(1972\)](#) (das später ab Seite 36 ausführlicher beschrieben wird). Dann werden wir auf Methoden der Modellbildung eingehen und wie man mit dem frei verfügbaren Programm Scilab umgeht (ab Seite 24). In den weiteren Abschnitten lernen wir Eigenschaften linearer (ab Seite 25) und nichtlinearer Netze kennen (ab Seite 27, genaueres in [Witte und Engelmann \(2016\)](#)). Allgemeine Rückkopplungsnetze werden ab

---

<sup>1</sup>siehe auch Abbildung 2.11 und Seite 31

Seite 30 beschrieben. Aus dem Rückkopplungsmodell von [Johnsson und Karlsson \(1972\)](#) und [Karlsson und Johnsson \(1972\)](#) (Seite 36) wurde ein ähnliches Modell von [Lewis \(1999\)](#) abgeleitet, das ab Seite 36 zu finden ist. Über gekoppelte Oszillator-Netze siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#).

In mehreren dieser Abschnitte werden wir versuchen, den singulären Zustand auch im Modell zu erreichen, indem wir durch eine äußere Störung wie z.B. einen Lichtpuls Arrhythmie erzeugen.

## 2.1. Beispiele für Modelle

Ein gutes Beispiel für Schwingungen in Populationen ist das zwischen Räubern und Beutetieren. In [Abbildung 2.9](#) ist dargestellt, wie die Größe der Populationen im Verlauf der Zeit (z.B. von Jahren) schwankt. Die Beutetiere vermehren sich, und mit einer gewissen Zeitverzögerung nimmt auch die Population der Räuber zu, die von dieser Beute leben. Als Folge davon werden aber immer mehr Beutetiere gerissen, und die Population der Beutetiere nimmt ab. Das schlägt dann auch auf die Räuber durch, die weniger zu fressen haben, und ihre Zahl sinkt. Es kommt zu Schwingungen, die eine charakteristische Periodenlänge haben (im gezeigten Fall etwa 18 Jahre).

Es gibt zahlreiche Beispiele für solche Oszillationen zwischen Populationen von Tier- und Pflanzenfressern in kleinen Nahrungsketten wie zum Beispiel im Ökosystem des Kaibab-Plateaus in Arizona, bei denen die Hirsche von Kojoten und Wölfen gejagt werden (siehe: [Kaibab Plateau](#)).

Die Populationsschwankungen lassen sich durch das Lotka-Volterra Modell beschreiben:

$$\frac{dB}{dt} = f \cdot B - s \cdot BR \quad \text{und} \quad \frac{dR}{dt} = g \cdot BR - d \cdot R \quad (2.1)$$

Dabei geben B und R die Größe der jeweiligen Population wieder, f ist die Vermehrungsrate der Beute, s ihre Sterberate. Sie hängt von R ab. Die Wachstumsrate der Räuber ist g, d ihre Sterberate. BR gibt an, wie wahrscheinlich es ist, dass sich R und B treffen. Die Rhythmen der Räuber- und Beute-Populationen, wie sie in [Abbildung 2.8](#) (oben) gezeigt sind, lassen sich auch als Phasendiagramm darstellen, wobei die Zahl der Räuber gegen die Zahl der Beutetiere aufgetragen wird ([Abbildung 2.8](#), unten).

Weitere Beispiele für Modellbildungen gibt es für Nervensysteme, für das Zusammenwirken von Enzymen in Systemen wie die Regelung der Glykose bei der Hefe, für die Verdunstung an der Blattoberfläche von Pflanzen (siehe dazu [Witte und Engelmann \(2016\)](#)).

Ein wichtiges Modell für einen Oszillator ist das folgende, das an einem Beispiel erörtert wird. Es handelt sich zwar um einen Oszillator mit einer kurzen Periode, ist aber leicht zu beobachten und kann zur Illustration benutzt werden.

## 2.2. Oszillatormodell des Gleichgewichts-Systems

Zwei schwedische Physiker von der Universität in Lund hatten die durch die Schwerkraft induzierten Pendelbewegungen von Sonnenblumenkeimlingen untersucht und ein Modell vorgeschlagen, mit dem diese Schwingungen beschrieben werden konnten. Abbildung 2.2 zeigt, wie ein etwa 6 cm hoher Keimling sich zur Seite krümmt, wenn er vorher für 20 Min mit seinem Topf auf die Seite gelegt wird. Nach einer gewissen

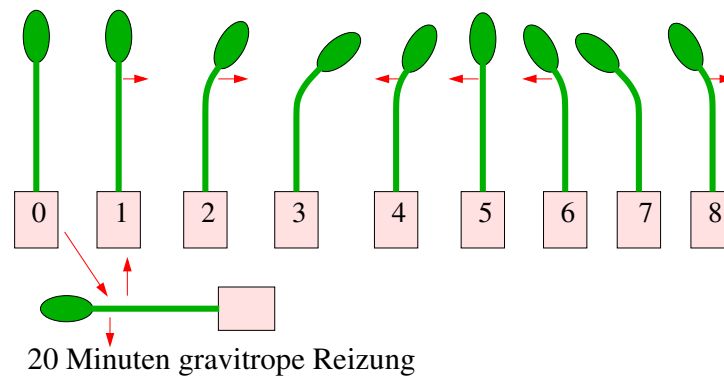


Abbildung 2.2.: Ein Sonnenblumenkeimling wird für 20 Min waagrecht gelegt (0) und danach wieder senkrecht gestellt (1). Dadurch wird er von der Schwerkraft der Erde gereizt und beginnt sich nach dem senkrecht Stellen seitlich zu krümmen (2). Er krümmt sich noch weiter (3), bis im Zustand maximaler Krümmung der Unterschied der Hormonkonzentrationen der beiden Flanken verschwindet. Ein neuer gravitroper Reiz stimuliert das Hypokotyl neu. Es krümmt sich jetzt nach der anderen Seite (4), schießt über die Senkrechte hinaus (5) and biegt sich wieder zurück (6), bis ein neuer gravitroper Reiz entsteht (7), der zu einer Gegenreaktion führt (8). Es ergibt sich eine Pendelbewegung (Abbildung 2.3). Die roten horizontalen Pfeile zeigen die Richtung der Krümmung an. Nach [Engelmann und Johnsson 1998](#).

Zeit krümmt er sich, obwohl der Topf jetzt wieder senkrecht steht. Er erreicht eine Position, in der die Schwerkraft im Keimling eine Gegenreaktion induziert. Die Spitze biegt sich zurück, überschießt die Senkrechte, wird erneut von der Schwerkraft gereizt und biegt sich in die andere Richtung (Abbildung 2.3). Auf diese Weise entsteht eine Pendel-artige Bewegung. Je nach der Umgebungstemperatur sind die Periodenlängen der Schwingungen im Bereich von 125 Min (bei 25°C) bis 265 Min (bei 15°C). Verantwortlich für diese Krümmungen sind gravitrope Reizungen durch kleine Partikel in den Zellen der Stängelspitze, die zu Verschiebungen von Wachstumshormonen führen (siehe [Engelmann: Wachsen](#)).

Das Modell ist in Abbildung 2.4 dargestellt. Es ist ein *Rückkopplungskreis*, bei dem ein Sollwert (senkrecht wachsen) mit einem Istwert (Krümmung der Pflanze) verglichen wird. Bei einer Abweichung von der Senkrechten wird ein Fehlersignal verstärkt, gewichtet und das Signal nach einer Zeitverzögerung wieder mit dem Sollwert verglichen. Wählt man die Parameter in geeigneter Weise, schwingt dieses System und ahmt recht

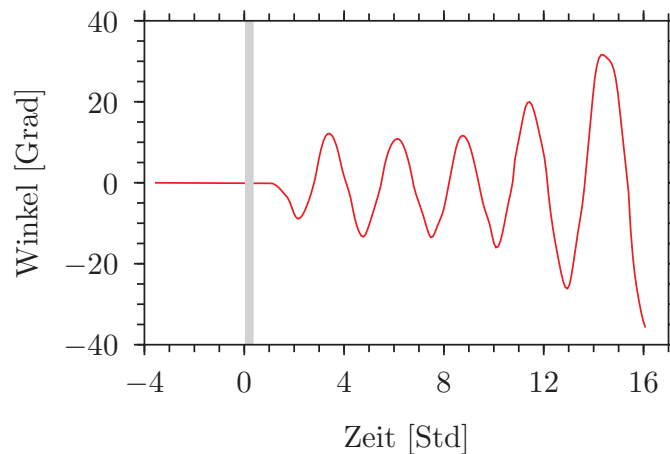


Abbildung 2.3.: Periodische Pendelbewegungen eines Sonnenblumenkeimlings nach einer 20-minütigen Schwerkraftreizung (grau markiert).

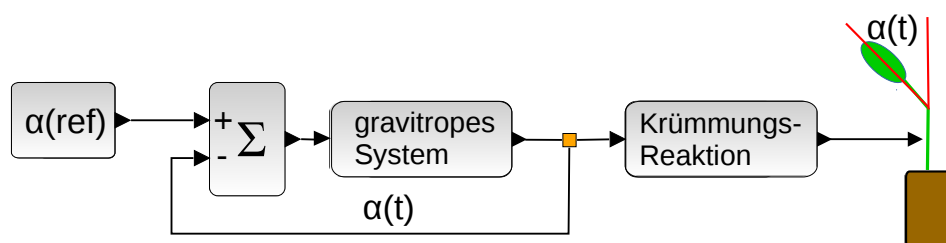


Abbildung 2.4.: Rückkopplungsmodell der Pendelbewegung. Ein Sollwert  $\alpha(\text{ref})$  (senkrecht wachsen) wird mit dem aktuellen Wert  $\alpha(t)$  (Krümmung der Pflanze) verglichen. Weicht die Lage der Stängelspitze von der Senkrechten ab, wird ein Fehlersignal im Gleichgewichtssystem verstärkt, gewichtet und das Signal nach einer Zeitverzögerung wieder mit dem Sollwert verglichen (Rückkopplungsschleife). Wählt man die Parameter in geeigneter Weise, schwingt dieses System und ahmt recht gut die Pendelbewegungen des Sonnenblumenkeimlings nach. Siehe [Johnsson \(1971\)](#).



gut die Pendelbewegungen des Sonnenblumenkeimlings nach. Man kann an diesem Modell auch untersuchen, was passiert, wenn ein zweiter Schwerkraftreiz zu verschiedenen Zeiten nach dem ersten Reiz geboten wird.

Als Anders Johnsson und Hage Karlsson von den Untersuchungen an den *Kalanchoe*-Blüten hörten, versuchten sie, mit ihrem Rückkopplungsmodell auch diese Schwingungen zu beschreiben und waren damit sehr erfolgreich (Abbildung 2.5). Sie konnten

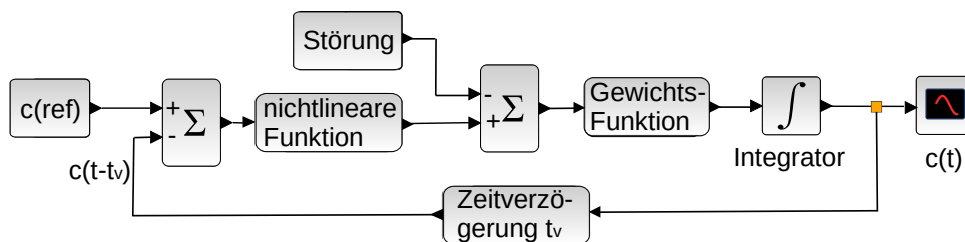



Abbildung 2.5.: Rückkopplungsmodell für die Bewegung der Kalanchoe-Blütenblätter. Ein Sollwert  $c(ref)$  wird mit einem Istwert  $c(t)$  verglichen. Im ersten Subtrahierer  $\Sigma$  wird die Differenz gebildet, durch eine nichtlineare Funktion verstärkt und in einer Gewichts-funktion gewichtet (siehe Abbildung 2.17); nach Integration  $\int$  und Zeitverzögerung  $t_v$  wird das Signal  $c(t - t_v)$  über eine Rückkopplungsschleife wieder mit dem Sollwert  $c(ref)$  durch  $\Sigma$  verglichen. Störungen durch z. B. einen Lichtpuls werden bei dem 2. Subtrahierer aufgenommen. Die Schwingung  $c(t)$  lässt sich in  darstellen. Nach [Johnsson und Karlsson \(1972\)](#); [Karlsson und Johnsson \(1972\)](#). Siehe auch [Abbildung 2.16](#).


auch die Wirkung von Temperatur- und Lichtpulsen simulieren. Wählten sie einen geeigneten Eingang der Störungen in den Rückkopplungskreis, wurden auch die experimentell gefundenen Phasenresponskurven (siehe Abschnitt 1.2) der *Kalanchoe*-Blüten gut simuliert.

### 2.3. Mit Modellen arbeiten

Um Modelle zu entwickeln, gibt es eine Reihe von geeigneten Programmen. Mit ihnen kann man Netzwerke aus Funktionsblöcken aufbauen, die den Zusammenhang zwischen Systemen für spezielle Aufgaben (z.B. Synthese eines Stoffes oder Vergleich von Konzentrationen) und die Reihenfolge der Funktionsabläufe zwischen ihnen beschreiben. Anschließend können anhand dieser Modelle Simulationen durchgeführt werden. Es wird dann überprüft, ob sie mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmen und ob man damit Vorhersagen machen kann.

Eins dieser Programme ist *Scilab*. Es ist ein „open source“-Programm und kann vom Internet für verschiedene Betriebssysteme (z.B. Linux, Windows oder Mac) unter [www.scilab.org](http://www.scilab.org) kostenlos herunter geladen werden. Um es kennenzulernen, empfehlen

wir das Buch von [Campbell et al \(2006\)](#). In ihm werden im Kapitel 3 (Modeling and Simulation in Scilab) verschiedene Typen von Modellen und die Werkzeuge für ihre Simulation vorgestellt. Davor werden die Eigenschaften des Programms, die Datenstruktur und -darstellung, Import und Export von Daten, externe Routinen erklärt. Der für uns wichtigere zweite Teil von Scilab ist Xcos<sup>2</sup> (früher Scicos genannt). Es stellt einen grafischen Block-Diagramm Editor zur Verfügung, mit dem dynamische Systeme konstruiert werden können. Mit ihnen kann man dann Simulationen durchführen. Zahlreiche solcher Module (Blöcke) existieren bereits in den xcos Paletten<sup>3</sup>. In Kapitel 10 des erwähnten Buches werden Beispiele vorgestellt, unter ihnen das Räuber-Beute Modell.

Um Xcos kennen zu lernen, beginnt man am besten mit den Demonstrations-Beispielen (Scilab Demos Knopf  im Menu anklicken).

## 2.4. Eigenschaften linearer Netze

Um die allgemeinen Eigenschaften bei der Modellbildung zu erklären, ist es sinnvoll, zwischen *linearen* und *nichtlinearen* Netzen zu unterscheiden. Bei linearen Netzen gilt das Superpositionsprinzip: Man kann das Gesamtsignal an verschiedenen Knoten ermitteln, in dem man ein Anregungssignal unterteilt und die zugehörigen Einzelsignale an Knoten einzeln addiert (Überlagerungsprinzip). Das gleiche würde sich ergeben, wenn man das Anregungssignal nicht unterteilt und das Gesamtsignal direkt erzeugt hätte.

Wird z.B. die 6 molare Konzentration eines Stoffes verdoppelt, so ist es egal, ob man diesen in 1 molar und 5 molar unterteilt, jeden Teil verdoppelt und anschließend zusammenzählt (2 mal 1 molar und 2 mal 5 molar ergibt 12 molar) oder direkt verdoppelt (6 molar mal 2 ergibt auch 12 molar). Das geht aber nicht, wenn das Netz eine Sättigung bei 5 molar besitzen würde. Dann wäre das Ergebnis 2 mal 5 molar gleich 10 molar. Hier gilt also das Superpositionsprinzip nicht und das Netz wäre *nichtlinear*.

Lineare Netze sind leichter zu analysieren, aber die meisten Netze, die in der Natur vorkommen, sind kompliziert und nichtlinear. Sie lassen sich aber durch „Linearisierung um einen Arbeitspunkt“ durch einfachere lineare Netze beschreiben, die leichter zu berechnen sind; es können dann zumindest Näherungen erzeugt werden.

Für lineare Netze gilt die Beziehung

$$y(x_a + x_b) = y(x_a) + y(x_b) \quad (2.2)$$

und solche Netze lassen sich als lineares Differentialgleichungssystem erster Ordnung, als Differentialgleichungen in Matrixform oder als *eine* Differentialgleichung höherer Ordnung beschreiben (siehe in [Witte und Engelmann \(2016\)](#)):

Ein lineares Netz mit zwei Variablen  $x_1$  und  $x_2$  kann in folgender Weise dargestellt werden (wobei zweite Ableitungen eingeführt werden):

<sup>2</sup>die Dateien mit den Funktionsschaltungen haben die Endung xcos. Die komprimierten Dateien haben die Endung zcos

<sup>3</sup>In der Regel braucht der Benutzer deshalb keine neuen Module von Grund auf zu konstruieren, es gibt aber die Möglichkeit dafür. Diese Module lassen sich wiederverwenden.

$$\frac{d^2 x_1}{dt^2} = a \cdot x_1 + b \cdot x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = c \cdot x_1 + d \cdot x_2 \quad (2.3)$$

Löst man die rechte Gleichung nach  $x_1$  auf und setzt sie in die linke Gleichung ein, ergibt sich

$$\frac{d^2 x_2}{dt^2} - (a + d) \cdot \frac{dx_2}{dt} + (a \cdot d - b \cdot c) \cdot x_2 \quad (2.4)$$

In Abbildung 2.6 ist diese Funktion dargestellt (wie man von der Gleichung zum Funktionsschaltbild kommt, ist in Witte und Engemann (2016) beschrieben).

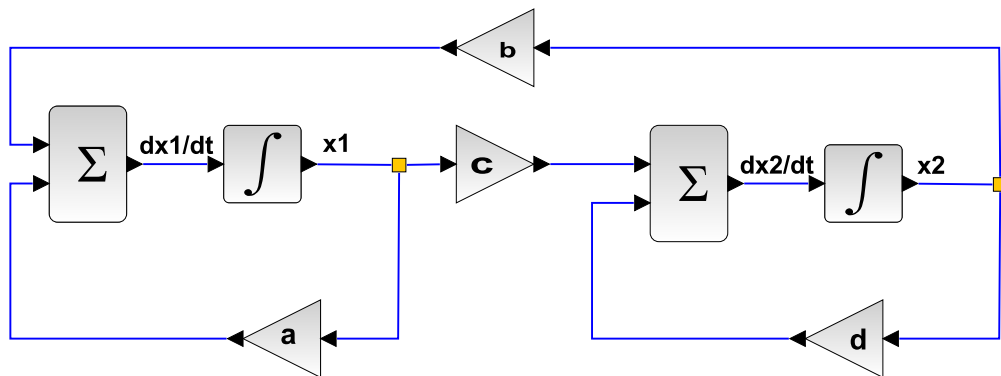


Abbildung 2.6.: Funktionsschaltbild eines linearen Netzwerks, wobei der linke Teil dem linken Term in Gleichung 2.3 und der rechte Teil dem rechten Term in Gleichung 2.3 entspricht. a, b, c und d sind Faktoren, siehe Seite 27.

In einem linearen Netz kann ein *Singularitätspunkt um den Nullpunkt* auftreten. Für diesen stationären Fall sollte die Ableitung bei der Singularität 0 sein

$$X' = 0 = A \cdot X \quad (2.5)$$

wobei  $X$  die Zustandsvariablen  $[x_1, x_2, x_3 \dots x_n]$  bei einem  $n$ -gradigen System beinhaltet. Für diese  $X$ -Werte ist keine Schwingung möglich, d.h.

$$\frac{dx_1}{dt} = 0 = ax_1 + bx_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = 0 = c \cdot x_1 + d \cdot x_2 \quad (2.6)$$

Mögliche Lösungen sind entweder

1.  $x_1 = 0$  und  $x_2 = 0$  (Trivialfall) oder
2.  $a \cdot d - b \cdot c = 0$  beziehungsweise  $\det(A) = 0$ , d.h.

$$x_2 = -\frac{a}{b}x_1 = -\frac{c}{d}x_1 \quad (2.7)$$

Es müssen also keine speziellen Werte für  $x_1$  oder  $x_2$  vorhanden sein. Stattdessen müssen  $x_1$  und  $x_2$  in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen, was durch die Systemparameter  $a, b, c, d$  bestimmt wird. Daraus folgt, dass auch  $a$  bis  $d$  (unabhängig von  $x_1$  und  $x_2$ ) in einem bestimmten Verhältnis stehen müssen.

Auf diese Weise können -zumindest extreme- Schwankungen in einem Räuber-Beute-System vermieden werden. Das würde auch für Schwankungen in der Wirtschaft gelten können, womit eventuell Krisen durch starke Ausschläge der Amplituden vermieden werden könnten.

## 2.5. Nichtlineare Netze, Singularitätspunkt, Räuber-Beute-Modell

Die allgemeine Beschreibung eines nichtlinearen Netzes geschieht über eine nichtlineare Differentialgleichung mit einer nichtlinearen Funktion  $f$ :

$$X' = f(X) \quad (2.8)$$

und der stationäre Fall (Singularitätspunkt) wäre:

$$X' = 0 = f(X) \quad (2.9)$$

Ein Beispiel für ein nichtlineares Netz ist das Räuber-Beute Modell (siehe auch Seite 21), das sich durch die Gleichung

$$\frac{dx_1}{dt} = a \cdot x_1 - b \cdot x_1 \cdot x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = c \cdot x_1 \cdot x_2 - d \cdot x_2 \quad (2.10)$$

beschreiben lässt, wobei  $x_1$  die Größe der Beutepopulation und  $x_2$  die Größe der Räuberpopulation wiedergibt. Die Vermehrungsrate der Beute ist  $a$ , die Reißrate der Beute ist  $c$ , die Geburtsrate der Räuber ist  $b$ , die Todesrate der Räuber ist  $d$ .

Das Funktionsschaltbild ist in Abbildung 2.7 und die Änderungen der Populationsgrößen von Beute ( $x_1$ ) und Räuber ( $x_2$ ) in Abbildung 2.8, obere Kurven, dargestellt. Das Phasendiagramm, in dem die Zahl der Beutetiere gegen die Zahl der Räuber aufgetragen ist, liegt darunter.

Für Singularitätspunkte gilt:

$$\frac{dx_1}{dt} = 0 = a \cdot x_1 - b \cdot x_1 \cdot x_2 = x_1(a - b \cdot x_2) \quad (2.11)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = 0 = c \cdot x_1 \cdot x_2 - d \cdot x_2 = x_2(c \cdot x_1 - d) \quad (2.12)$$

Die Lösung ist

1.  $x_1=0$  und  $x_2=0$  (Trivialfall, beide Populationen = 0, keine Änderungen) oder
2.  $x_1 = \frac{d}{c}$  und  $x_2 = \frac{a}{b}$

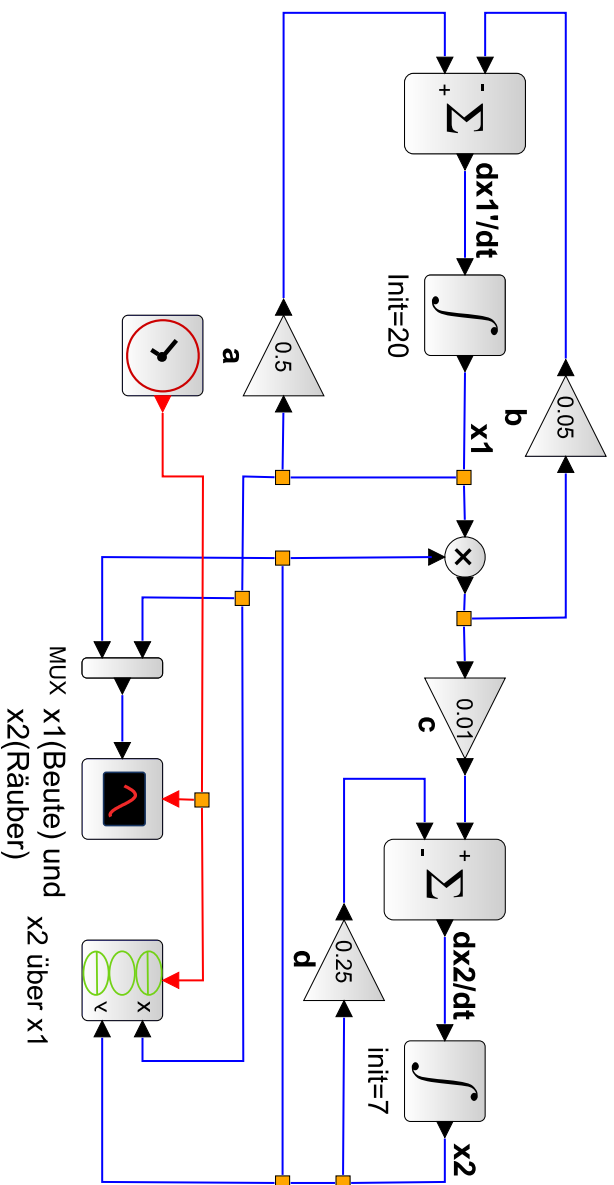


Abbildung 2.7.: Funktionsschaltbild des Räuber-Beute Modells eines linearen Netzwerks, wobei der linke Teil dem Term in Gleichung 2.11 und der rechte Teil dem Term in Gleichung 2.12 entspricht. Vermehrungsrate der Beute ist  $a$ , die der Räuber  $b$ , die Todesrate der Beute ist  $c$ , die der Räuber  $d$ . Simulations-Beispiel für  $a = 0.5$ ,  $b = 0.05$ ,  $c = 0.01$ ,  $d = 0.25$ ,  $int = 20$  für die Anfangswerte der Beute und  $int = 7$  für die Anfangswerte der Räuber (wie im Integrator angegeben).  $CLOCK\_c$  ist ein Taktegeber für eine gleichmäßige Darstellung der zeitlichen Verläufe von Beute und Räuber; der Multiplexer  $MUX_{mux}$  erlaubt zwei Eingänge in das CSCOPE rechts davon, und das CSCOPEXY weiter rechts die Ausgabe von zwei Signalen, wobei das eine die Beute ( $x_1$ ), das andere die Räuber ( $x_2$ ) darstellt, wie angegeben. Die durch die Simulation erzeugten Kurven und das Phasendiagramm sind in Abbildung 2.8 abgebildet.

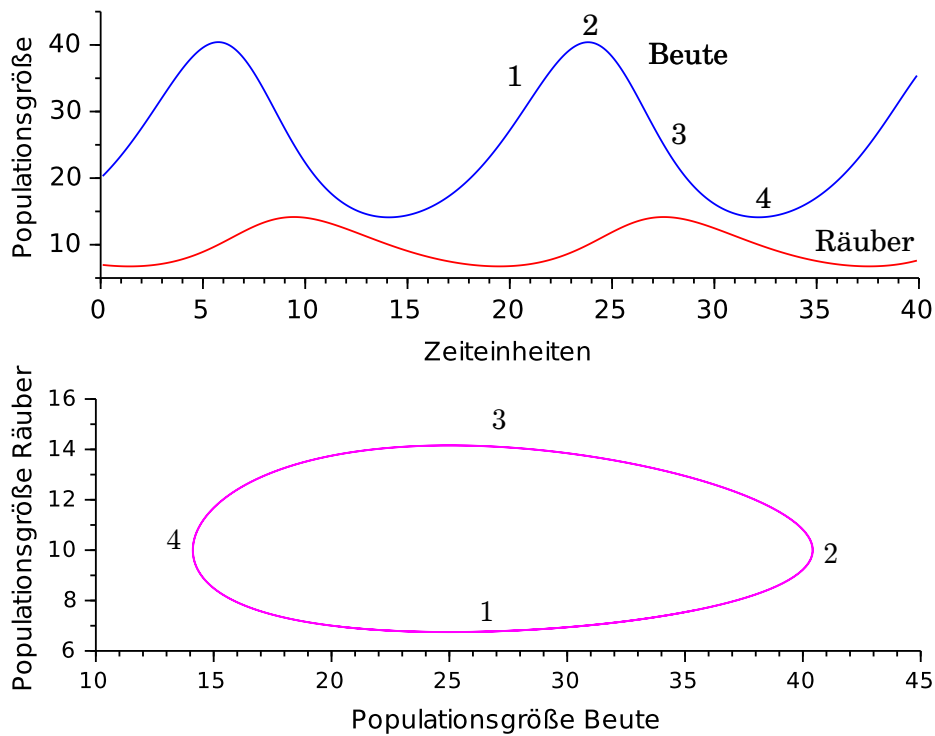


Abbildung 2.8.: Änderungen der Populationsgrößen von Beute (blau) und Räuber (rot) nach Simulation mit dem Modell in Abbildung 2.7 und (unten) Phasendiagramm für rhythmische Schwankungen zwischen der Zahl der Räuber und der Zahl der Beutetiere. Die Populationsgröße der Beute steigt zunächst an (1), damit auch -zeitverzögert- die Populationsgröße der Räuber (2). Dann nimmt die Beutepopulation ab (3) und schließlich auch die Räuberpopulation (4).

Damit ein Singularitätspunkt erreicht wird, muss also das Verhältnis der Koeffizienten  $a$  zu  $b$  gleich dem Wert von  $x_2$  und das Verhältnis der Koeffizienten  $d$  zu  $c$  gleich dem Wert von  $x_1$  sein, d.h. die Vermehrungsrate der Beute  $a$  muss sich zu der der Räuber  $b$  wie die Todesrate der Räuber  $d$  zu der der Beute  $c$  verhalten.

Werden die Anfangswerte entsprechend den Gleichungen 2.11 und 2.12 so geändert, dass der Singularitätspunkt erreicht wird, also  $a/b = x_2 = int = 10$  und  $d/c = x_1 = int = 25$  (Anfangswerte für Räuber und Beute), so bleibt die Anzahl der Räuber und der Beute konstant (siehe Abbildung 2.9).

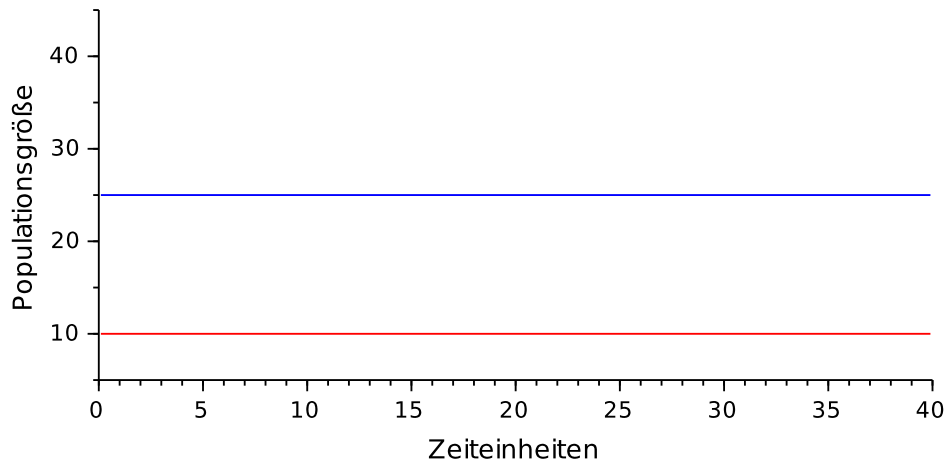


Abbildung 2.9.: Damit ein Singularitätspunkt erreicht wird, muss das Verhältnis der Koeffizienten  $a$  zu  $b$  (siehe Seite 27) gleich dem Wert von  $x_2$  und das Verhältnis der Koeffizienten  $d$  zu  $c$  gleich dem Wert von  $x_1$  sein. Dann gibt es *keine* Schwingungen bei den Räuber-Beute-Populationen, die Populationsgrößen von Beute (blau) und Räuber (rot) der Simulation in Abbildung 2.8 *ändern sich nicht*. In der Natur würde das einem Gleichgewicht entsprechen.

## 2.6. Allgemeine Rückkopplungsnetze

Bei allgemeinen Rückkopplungsnetzen wird nach einem Vergleich eines Sollwertes mit dem tatsächlichen Wert (z.B. die Konzentration einer Substanz  $c(t)_{Ref}$  mit der aktuellen Konzentration  $c(t)$ ) aus der Differenz eine Korrekturgröße gebildet, die die weitere Synthese der Substanz steuert; das Ergebnis wird dann wieder mit dem Sollwert verglichen. Dabei kann man zwei Vorgänge unterscheiden:

1. im Vorwärts-Zweig  $F_V$  wird die Differenz zwischen tatsächlichem und gewünschtem Wert gebildet, um z.B. die Konzentration zu ändern und
2. im Rückwärts-Zweig  $F_R$  wird verzögert, um z.B. die Konzentration zu verringern. Das Signal gelangt dann wieder in den Vorwärtszweig.

Eine grafische Darstellung dieses Modells zeigt Abbildung 2.10. Damit eine Schwingung entstehen kann, muss folgende Bedingung erfüllt werden:

Wird auf den Eingang ein Signal  $z$  gegeben (z.B. impulsartige Änderung des Konzentrations-Sollwertes), muss das rückgekoppelte Signal  $f_{Ra}$  (z.B. die am Eingang zu vergleichende Konzentration) wenigstens genau so groß wie das Eingangssignal  $z$  sein, damit das System nicht ausschwingt.

Wenn man das Modell nicht im Zeitbereich (z.B. durch Differentialgleichungen), sondern im Frequenzbereich beschreibt, ergibt sich:

1. Der Betrag des Produktes aus Vorwärts- und Rückwärts-Verstärkung  $|F_V \cdot F_R|$  muss größer als 1 sein.
2. Die Phase des rückgekoppelten Signals (z.B. Sinusschwingung) muss gleich dem Eingangssignal oder einem Vielfachen seiner Periodenlänge sein.

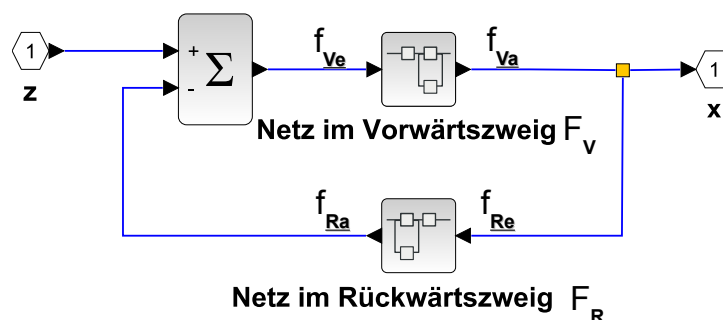


Abbildung 2.10.: Allgemeines Rückkopplungsmodell, um eine Schwingung zu erzeugen. Im Vorwärtszweig  $F_V$  wird nach dem Subtrahieren im  $\Sigma$  das Signal in einem Superblock (der aus mehreren Teilen bestehen kann) beeinflusst und dann im Rückwärtszweig  $F_R$  wieder in einem Superblock verändert, um schließlich zum Subtrahierer zu gelangen und die Schleife neu zu durchlaufen.

Weitere notwendige Bedingung für *alle* Netze sind:

- Die Schwingung erfolgt immer um einen Singularitätspunkt herum.
- Bei *linearen* Netzen liegt der Singularitätspunkt bei  $X = 0$ , d.h. eine Schwingung erfolgt immer um den Nullpunkt.

Bei diesem einfachen *Rückkopplungsmodell mit einem Verzögerer* wird nur im Rückwärtszweig eine Verzögerung eingesetzt und auf den Eingang ein Impuls angelegt (Witte und Engelmann, 2016). Form und Größe des Impulses werden nicht verändert, aber beim Vergleich am Eingang wird seine Polarität geändert. Dadurch entsteht ein negativer Impuls. Er wird beim nächsten Umlauf positiv, weil sich die Polarität erneut ändert.



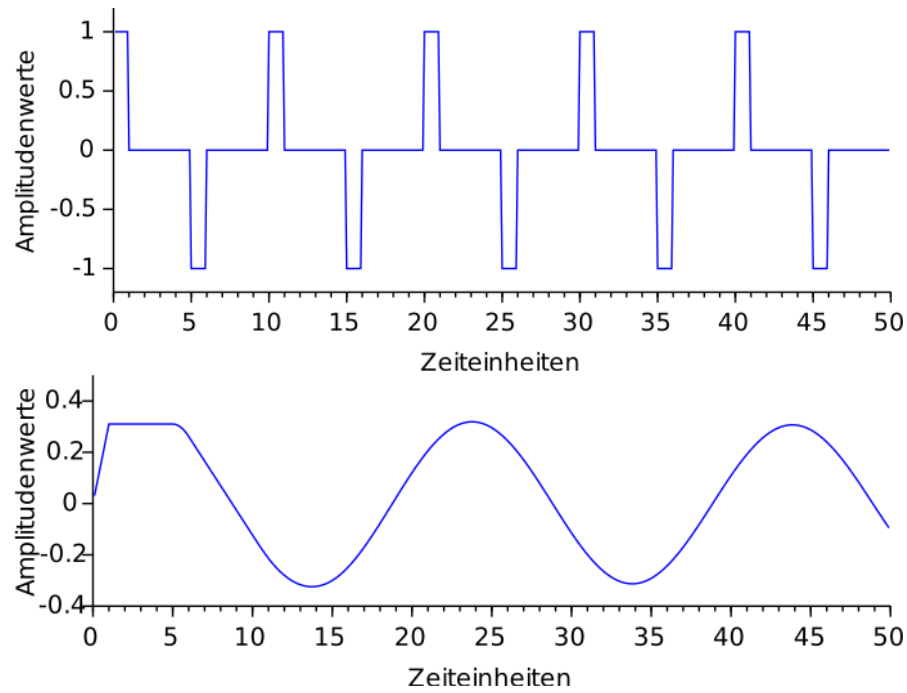


Abbildung 2.11.: Oben: Ausgangssignal des einfachen Rückkopplungsmodells mit nur einem Verzögerer ähnlich der Abbildung 2.12. Die Periodendauer ist doppelt so groß wie die Zeit der Verzögerung.

Unten: Fügt man in diesem einfachen Rückkopplungsmodell noch einen Integrator im Vorwärts-Zweig hinzu, wird das Signal gefiltert und noch um eine viertel Periodenlänge verzögert. Insgesamt ergibt sich so eine Sinusschwingung und die Perioden sind dann vier mal so groß wie die Verzögerungszeit.

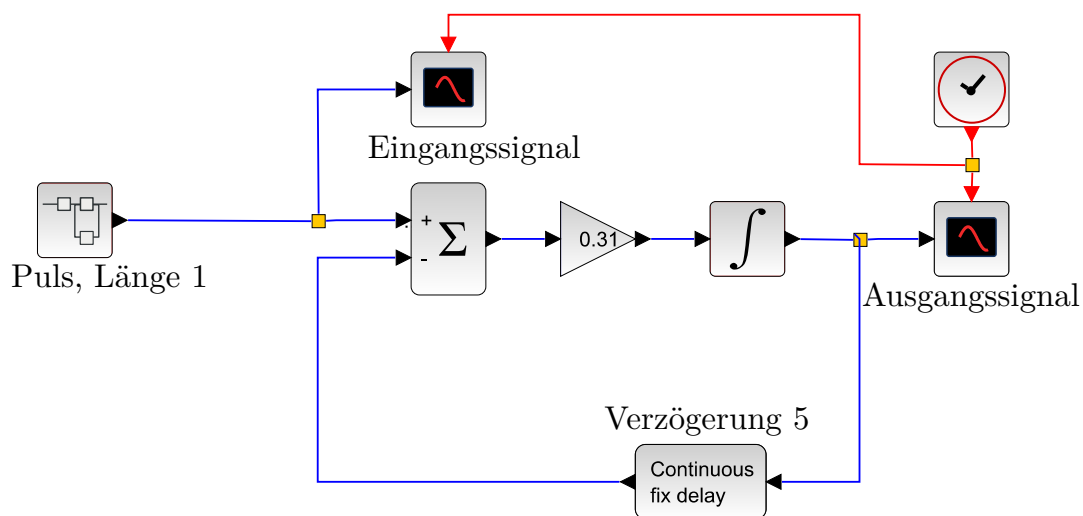




Abbildung 2.12.: Beispiel für ein Rückkopplungsmodell mit einem Integrator und einem Verzögerer (Continuous fix delay), der eine Verzögerung von 5 (Zeiteinheiten) bewirkt (z.B. Stunden, Tage). Die Zeitverläufe der Ein- und Ausgangssignale werden in den CSCOPE Gliedern  angezeigt. Die Takte zur Ausgabe erfolgen über das CLOCK\_c Glied .

Insgesamt wird dadurch die Periodenlänge doppelt so groß wie die Verzögerungszeit (obere Kurve in Abbildung 2.11).

Fügt man in diesem einfachen Rückkopplungsmodell noch einen *Integrator* im Vorwärts-Zweig hinzu (Abbildung 2.12), so wird das Signal ebenfalls verzögert, und zwar um eine viertel Periodenlänge. Insgesamt sind die Perioden also *vier mal* so groß (untere Kurve in Abbildung 2.11, siehe auch Witte und Engelmann (2016)).

## 2.7. Netzwerksynthese-Beispiel mit Singularitätspunkt

Ein modifizierter van der Pol<sup>4</sup>Oszillator (nach Wever (1964), um das circadiane System des Menschen zu beschreiben) mit der Differentialgleichung

$$x'' + 0.5 \cdot (x^2 + x^{-2} - 3)x' + (1 + 0.6x)x = z \quad (2.13)$$

und dem Störsignal  $z$  ist im Funktionsschaltbild Abbildung 2.13 dargestellt. Wie dieses Schaltbild aus der Gleichung abgeleitet werden kann, ist in Witte und Engelmann (2016) erklärt.

Wird ein Störpuls auf den linken Integrator gegeben, ergibt sich die in Abbildung 2.14 gezeigte Schwingung, in der  $x$  gegen die Zeit aufgetragen ist. Trägt man die Ableitung  $x'$  gegen  $x$  auf, ergibt sich das Phasendiagramm in Abbildung 35.

<sup>4</sup>Niederländischer Physiker Balthasar van der Pol, der an Oszillatoren mit Vakuumröhren arbeitete.

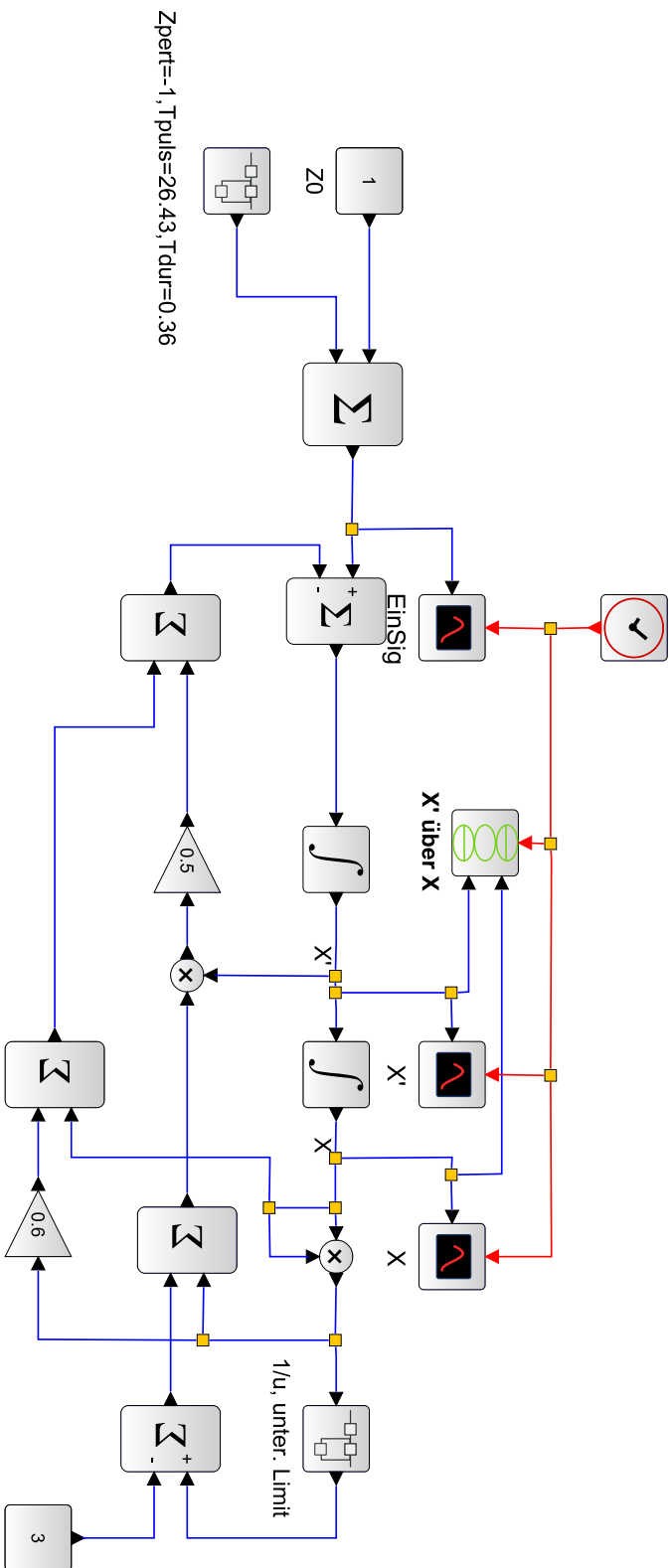




Abbildung 2.13.: Van der Pol Oszillator, der durch einen Störpuls  $Z_{\text{pert}}$  in einen Schwingungslosen Zustand (Singularitätspunkt) gebracht wird (siehe die Abbildungen 2.14 und 2.15). Dieses Funktionsmodell wird in [Witte und Engelmann \(2016\)](#) von der Van der Pol Gleichung abgeleitet und dort näher erklärt. Es ist so abgeändert, dass (in  $Z_{\text{pert}}$ ) ein Dunkelpuls mit der Stärke -1 zur Zeit  $T_{\text{puls}} = 26.43$  für eine bestimmte Dauer (hier 0.36 Zeiteinheiten) während des Dauerlichtes ( $Z_0=1$ ) gegeben wurde. Das Signal nach dem ersten Addierer lässt sich als Eingangssignal (EinSig) im CSCOPE Glied  beobachten. Die Größe  $x$  (Abbildung 2.14) und ihre Ableitung  $x'$  (nicht abgebildet) kann in zwei weiteren CSCOPE Gliedern (oben rechts) zeitlich verfolgt und als Phasendiagramm  $x'$  in Abhängigkeit von  $x$  in dem Glied CSCOPEXY  dargestellt werden (siehe Abbildung 2.15). Nach [Pedersen und Johnson \(1994\)](#) und KH-Buch.

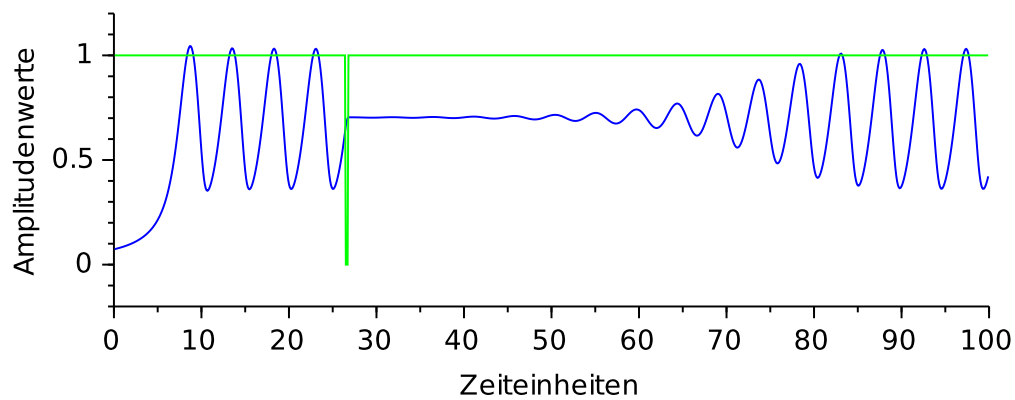


Abbildung 2.14.: Ausgangssignal  $x$  bei dem modifizierten van der Pol Oszillator nach Wever (siehe Abb. 2.13). Nach einem Störpuls wird das System für etwa 10 Zeiteinheiten in den Singularitätspunkt gebracht. Dann beginnt der Oszillator wieder zu schwingen.

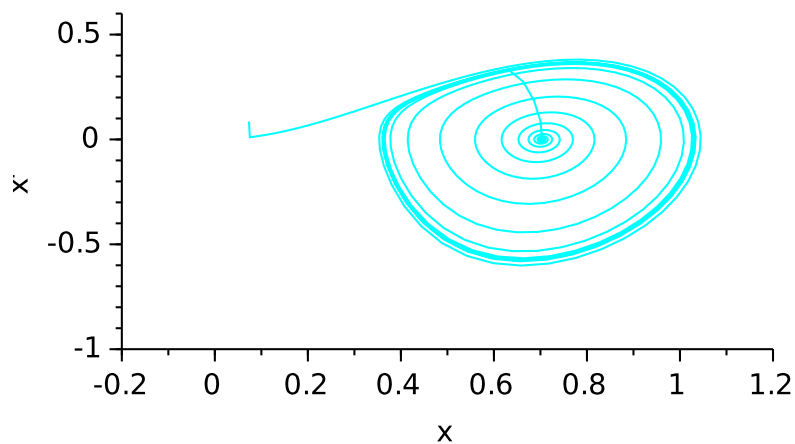


Abbildung 2.15.: Wird  $x'$ , die erste Ableitung von  $x$ , gegen  $x$  aufgetragen, erhält man das Phasendiagramm. Man erkennt das schnelle Hineinlaufen in den Singularitätspunkt und das langsame Zurückkehren zum Grenzzyklus. Der Beginn der Schwingung ist durch den Strich links vom Grenzzyklus markiert, er ist hier irrelevant.

## 2.8. Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson

Das Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson wurde bereits in Abschnitt 2.2 erwähnt. Es ist in Abbildung 2.16 als Funktionsschaltbild dargestellt, und in Abbildung 2.17 ist links der Funktionsblock F und rechts der Funktionsblock HeV gezeigt. Die Brauchbarkeit des Modells wurde getestet, indem Störungen der *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung durch einmalige Licht-Pulse zu verschiedenen Phasen des Rhythmus gegeben wurden. Die dadurch hervorgerufenen Phasenverschiebungen des Rhythmus konnten vom Modell simuliert werden. Ebenfalls wurden die Phasenverschiebenden Wirkungen von Temperaturpulsen mit dem Modell erfolgreich simuliert.

Ein kritischer Test des Modells ist auch die im Experiment gezeigte Möglichkeit, durch einen ganz speziellen Lichtpuls zu einer bestimmten Phase Arrhythmie zu erzeugen, also den Oszillator in den Singularitätspunkt zu bringen. Dazu wurden folgende Parameter in der Simulation verwendet:

- Störimpuls nach 372 Zeiteinheiten mit 3.5 Amplitudeneinheiten
- Verzögerung um 30 Zeiteinheiten
- Periodendauer ca. 140 Zeiteinheiten

Die Periode beträgt etwas mehr als das Vierfache der Verzögerung, eine Folge der Rückkopplung und Zeitverzögerung (siehe Seite 31 und Witte und Engelmann (2016)). Die Kurve für  $c(t)$  ist in Abbildung 2.18 zu sehen. Man vergleiche sie mit der experimentell erhaltenen Kurve in Abbildung 1.7. Wird  $c'(t)$  gegen  $c(t)$  aufgetragen, erhält man das Phasendiagramm im unteren Teil der Abbildung.

## 2.9. Rückkopplungsmodell von Lewis, gekoppelte Oszillatorkette

Die Neuseeland-Weta *Hemideina thoracica* ist ein Nacht-aktives Insekt und gehört zur Familie der Langfühlerschrecken (Orthopteren). Die lokomotorische Aktivität wird circadian kontrolliert und läuft auch unter konstanten Bedingungen für Monate weiter. Lewis an der Universität von Auckland hat mit seiner Arbeitsgruppe intensiv den circadianen Rhythmus dieser Tiere untersucht und ein Modell entwickelt (siehe Abbildung 2.20 und Lewis (1999); Gander und Lewis (1979)), das auf dem Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson beruht (siehe Abbildung 2.16). Ein Zeit-verzögertes rückkoppelndes Signal (Istwert) des Ausgangs (Stoff X) wird mit einem Sollwert verglichen und die Differenz zwischen beiden Werten steuert die Synthese einer Substanz X. X geht zum Teil durch Diffusion über Membranen verloren (Verlust). Das Ausgangssignal (Stoff X) wird Zeit-verzögert als Istwert rückgekoppelt. X schwankt circadian und steuert tagesperiodische Prozesse wie die lokomotorische Aktivität.

Das Modell ähnelt einem Kühlschranks: Er kühlt, wenn die Solltemperatur (z.B. 6 °C) überschritten ist und der Temperatursensor deshalb den Kompressor an schaltet. In

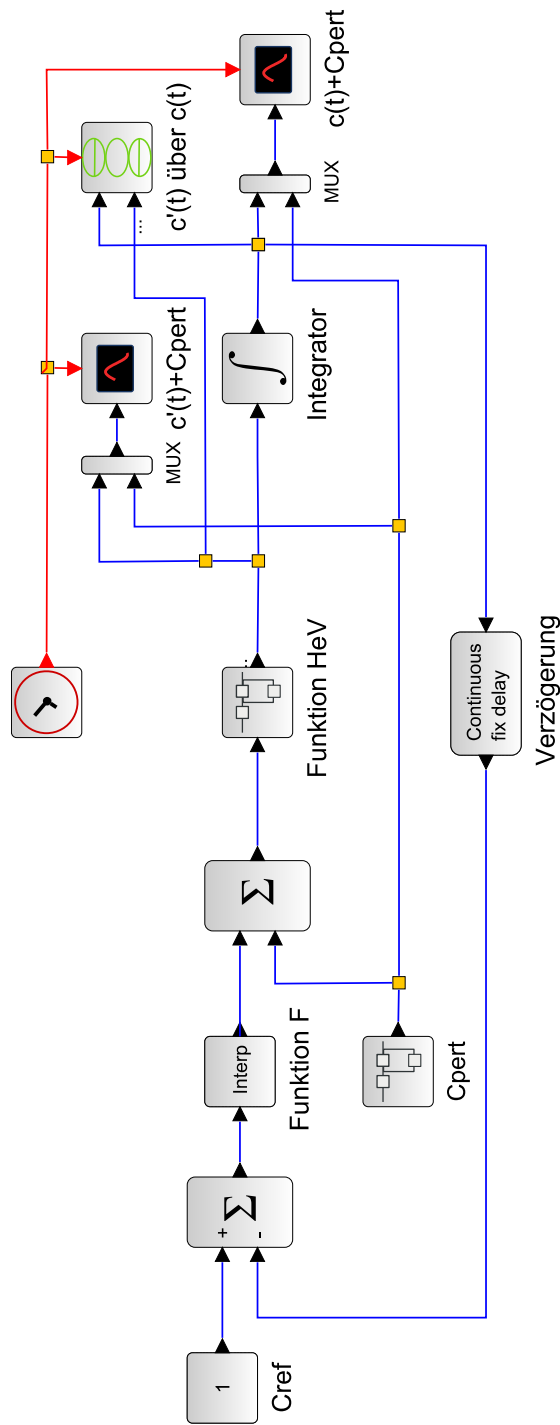


Abbildung 2.16.: Das Rückkopplungsmodell von Johnsson und Karlsson (siehe auch [Abbildung 2.6](#)) ist mit Scilab als Funktionsschaltbild dargestellt. In [Abbildung 2.17](#) sind die Funktionen  $F_{HeV}$  (links) und  $HeV$  (=H-Funktion mit externem Verzögerer, im Superblock  $F_{HeV}$ ) rechts davon gezeigt. Über  $c(pert)$  können Störungen (z.B. ein Lichtpuls) zwischen der Funktion  $F$  und der Funktion  $HeV$  zugefügt werden (das Signal wird über die Multiplexer MUX (oben) zusammen mit dem  $c'(t)$  Signal an den Ausgang (oben) geleitet und als Kurve/Puls sichtbar gemacht und über einen weiteren MUX (rechts) zusammen mit dem  $c(t)$  Signal an einen weiteren Ausgang (rechts) geführt). Das  $c(t)$  Signal wird über das continuous-fix-delay Glied verzögert rückgekoppelt und mit dem  $c(ref)$  Wert im Subtrahierer (links oben) verglichen, um dann wieder die Schleife zu durchlaufen.  $c'(t)$  über  $c(t)$  wird in CSCOPXY oben rechts gebildet (das Phasendiagramm, es ist im unteren Teil der [Abbildung 2.18](#) gezeigt) und ebenfalls zum rechten Ausgang geführt. Nach [Johnsson und Karlsson \(1972\)](#); [Karlsson und Johnsson \(1972\)](#).

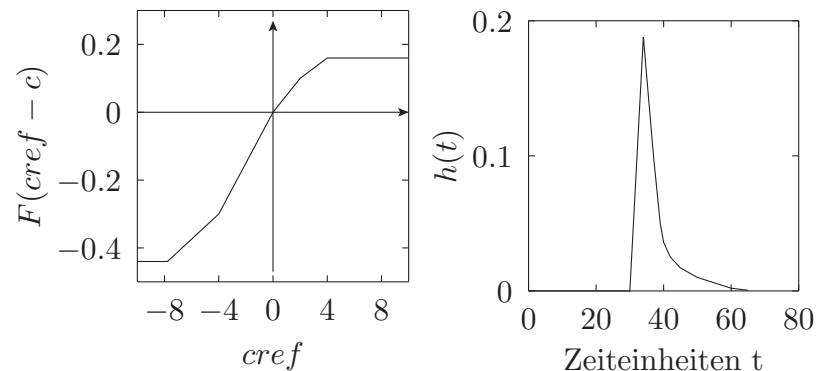


Abbildung 2.17.: Funktionsblöcke des Rückkopplungsmodells von Karlsson und Johnson. Links ist die Funktion  $F$  und rechts die Funktion  $H$  gezeigt (in der Abbildung 2.16 sind diese Funktionen durch  $\text{F}$  und  $\text{H}$  repräsentiert). Die Funktion  $F$  zeigt, wie der Ausgang von  $\text{F}$   $c_{ref} - c$  von dem Rückkopplungssignal  $c_{ref}$  abhängt. Sie hat eine obere und untere Begrenzung, sodass die Schwingung sich nicht zu stark aufschaukeln kann. Die Funktion  $H$  (in Abbildung 2.16 HeV mit Verzögerung) stellt eine Art Gedächtnis dar: Was bis zur 30. Std. passierte, wird nicht erinnert, was vor 32 Std. geschah, wird am besten erinnert, und danach verliert sich die Erinnerung bis zur 60. Std. Nach [Johnson und Karlsson \(1972\)](#).

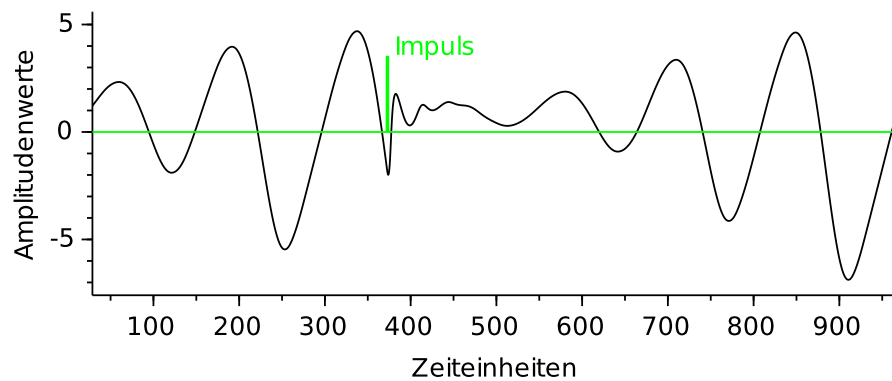


Abbildung 2.18.: Beispiel für (nur kurz anhaltende) Arrhythmie durch einen Impuls (grün); Simulationsergebnisse des Rückkopplungsmodells von Johnson und Karlsson in Abbildung 2.16.

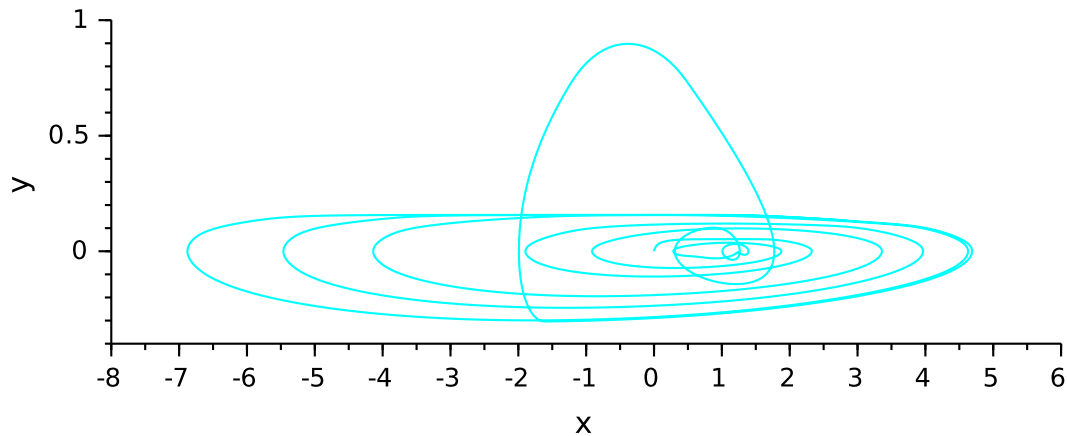


Abbildung 2.19.: Phasendiagramm ( $y = x'$  als Funktion von  $x$ ); Simulationsergebnisse des Rückkopplungsmodells von Johnsson und Karlsson in Abbildung 2.18.

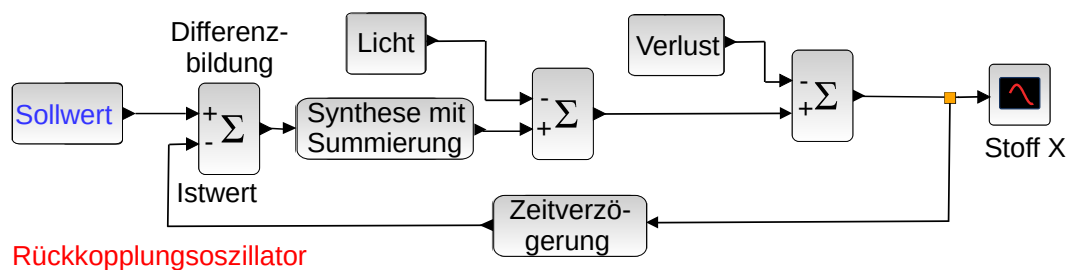



Abbildung 2.20.: Beim Rückkopplungsmodell von Lewis wird der Sollwert mit einem Istwert verglichen und die Differenz steuert die Synthese des Stoffes X. Störungen durch Licht beeinflussen die Oszillation. Verlust der Substanz X über Membranen ist ein weiterer Bestandteil des Systems. Der zeitliche Verlauf der Konzentration von X kann im CFSCOPE  verfolgt werden. Zeitverzögerte Rückkopplung des Istwertes zur Differenzbildung, bevor dann die Schleife wieder durchlaufen wird. Siehe [Lewis \(1976\)](#); [Gander und Lewis \(1979\)](#).



der Regel wird dabei die Temperatur unter die des Sollwertes gehen. Wärme dringt auch bei geschlossener Tür von außen ein und lässt die Temperatur langsam ansteigen, bis schließlich die Kühlung wieder anspringt. Störungen (Öffnen des Kühlschranks) beeinflussen die Oszillationen.

Das Modell von Lewis simuliert erfolgreich die Wirkung von Licht- (Lewis, 1976) und Temperatur-Pulsen (Gander, 1976, 1979) auf den Rhythmus. Es kann auch weitere experimentelle Beobachtungen wie das Aufspalten des Rhythmus in mehrere Komponenten (*splitting*), spontane Änderungen der Periodenlänge im Freilauf (Abbildung 2.21) und

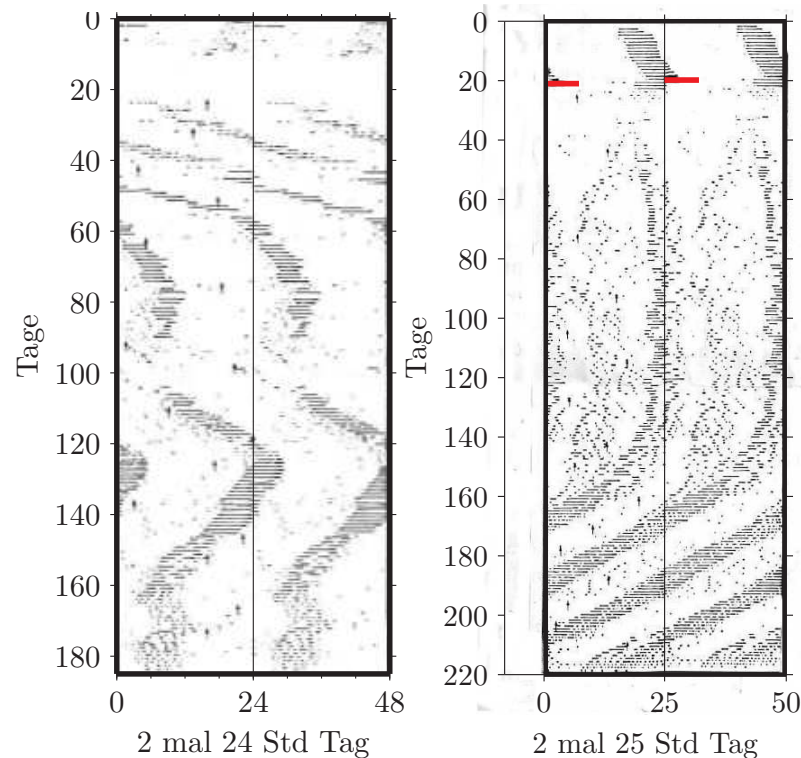


Abbildung 2.21.: Das Aktogramm einer Weta zeigt spontane Periodenänderungen (links) und Splitting (rechts, Aufspaltung verursacht durch einen 8 stündigen Lichtpuls, rot markiert; Aktivität hier aufgetragen im 25 Std Raster!). Doppelplots: Aktivität des ersten und zweiten Tages wurden nebeneinander, darunter die Aktivität des zweiten und dritten Tages und so weiter dargestellt. Pfeile zeigen die Fütterungszeiten. Aus Christensen und Lewis (1982).

sogenannte Nacheffekte simulieren, wenn man annimmt, dass das circadiane System aus zwei Rhythmusgeneratoren besteht, die miteinander gekoppelt sind (Lewis et al, 1991) oder dass es sich um eine Population schwach gekoppelter Oszillatoren handelt (Christensen und Lewis, 1983, 1982; King, 1988). Solche gekoppelten Oszillator-Netze lassen sich mit Scilab/Xcos so darstellen (Funktionsschaltbild in Abbildung 2.23), dass auch Temperatur- und Lichteinflüsse simuliert werden können und durch sie die Ampli-

tude der Schwingung stark beeinträchtigt wird (siehe Abbildung 2.22). Näheres in [Witte und Engelmann \(2016\)](#).

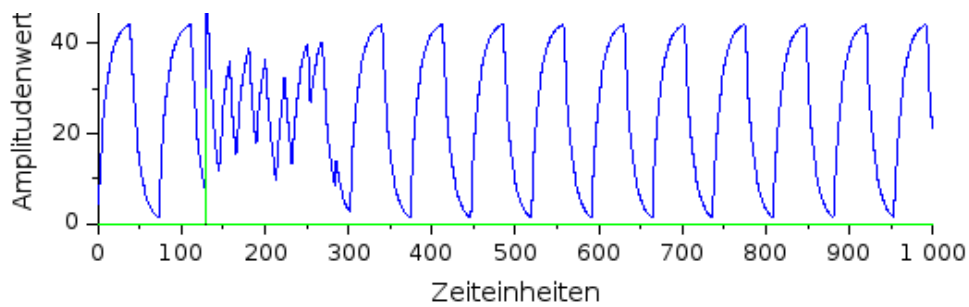


Abbildung 2.22.: Das Lewis-Rückkopplungsmodell (Abbildung 2.23) wurde benutzt, um die Störung des Aktivitätsrhythmus der Weta (blaue Kurve) durch einen Lichtpuls (grüner vertikaler Strich) mit Scilab zu simulieren. Nach [Lewis und Saunders \(1987\)](#) und [Christensen und Lewis \(1983\)](#).

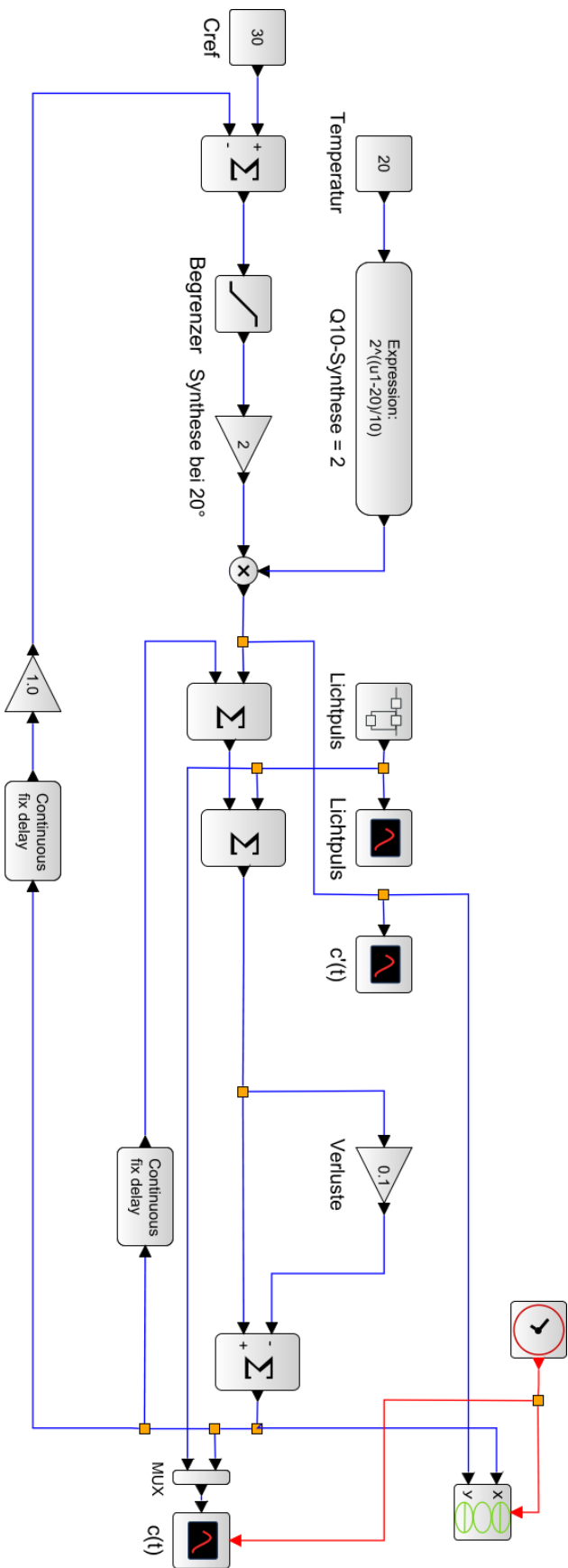


Abbildung 2.23.: Das Lewis-Rückkopplungsmodell (Abbildung 2.20) für den Aktivitätsrhythmus der Weta ist hier erweitert worden, um neben dem Lichteft (Mitte oben) auch den Temperatureinfluss (links oben) auf die Synthese der Substanz X mit einem  $Q_{10} = 2$  zu zeigen. Die Ausgänge geben die Lage des Lichtpulses und den Verlauf der Kurven  $c(t)$  und  $c(t')$  wieder. Ein Begrenzer im Funktionsschaltbild verhindert eine zu starke Synthese der Substanz X.  $c'(t)$  wird in CSCOPXY als Funktion von  $c(t)$  gebildet und würde ein Phasendiagramm darstellen (Abbildung dazu siehe [Mitte und Engelmann \(2016\)](#)). Nach Informationen in [Gander \(1976\)](#); [Lewis \(1976\)](#).

### 3. Schlüpfrythmus von *Drosophila* und Arrhythmie

In diesem Kapitel gehen wir auf den Schlüpfrythmus von *Drosophila* ein, an dem Arthur Winfree den Singularitätspunkt beschrieb.

Die Fruchtfliege *Drosophila* ist eins der bevorzugten Tiere der Biologen. Sie lässt sich leicht und schnell züchten und vermehren, es gibt sehr viele Mutanten und das Genom ist seit einigen Jahren vollständig entschlüsselt. Wie die meisten Organismen besitzt auch die Fruchtfliege Tagesrythmen, von denen zwei in einem Buch ([Fliegende Uhren](#), Engelmann) beschrieben sind. Einer dieser Rhythmen steuert das *Schlüpfen* der Fliegen aus ihrer Puppenhülle, nachdem die Made des letzten Larvenstadiums sich verpuppt und in eine Fliege umgewandelt hatte (Abbildung 3.1).



Abbildung 3.1.: Nachdem Fruchtfliegen (*Drosophila pseudoobscura*) mehrere Larvenstadien durchlaufen haben, in denen sie immer größer wurden, verpuppen sie sich (links siehe auch Video [Drosophila](#)). Im Puparium wandelt sich die Made in eine Fliege um (Metamorphose). Mit einer Beule am Kopf drückt sie das Operculum der Puppenhülle auf und schlüpft ins Freie (rechts, siehe auch Video [Schlüpfrythmus Drosophila](#)).

Diese *Metamorphose* der Made in eine Fliege im Puparium dauert einige Tage. Schließlich ist die neue Fliege bereit, aus der Puppenhülle zu schlüpfen. Sie wartet aber noch, bis eine innere Tagesuhr ihr 'grünes Licht' gibt. Dann wird am Kopf speziell für das Schlüpfen eine Beule gebildet. Mit ihr wird die Puppenhülle an einer bestimmten Stelle (*Operculum*) aufgedrückt und die Fliege kann das Puparium verlassen. Auch andere Fliegen, die weit genug entwickelt sind, schlüpfen um diese Zeit, nämlich am frühen Morgen. Später und in der kommenden Nacht schlüpfen keine Fliegen. Am nächsten Morgen wird wieder grünes Licht gegeben für die Fliegen, die jetzt fertig entwickelt

Abbildung 3.2: Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* legt Eier ab (Bild von Dennis Pauls und Christian Wegener, Würzburg). Etwa 2,5 mm lang.



sind. So geht das einige Tage, bis alle Fliegen geschlüpft sind. Abbildung 3.3 zeigt das Schlüpfen in Zeitfenstern über eine Woche hinweg.

Es handelt sich hier um einen Populations-Rhythmus, da er nur an einer großen Zahl von schlüpfenden Fliegen zu erkennen ist. Die einzelne Fliege schlüpft ja nur einmal in ihrem Leben aus dem Puparium. Da aber das Schlüpfen jeder Fliege durch eine innere Tagesuhr auf ein bestimmtes Zeitfenster des Tages beschränkt wird, kann man den Rhythmus erkennen.

Dass eine *innere Uhr* das Schlüpfen kontrolliert und nicht einfach nur der Licht-Dunkel-Wechsel, erkennt man am Schlüpfen von Tieren, die im Dunklen gehalten werden: Es erfolgt weiterhin tagesrhythmisch. Diese Uhr lässt sich durch Licht synchronisieren. Es sorgt dafür, dass die Fliegen zur richtigen Tageszeit aus der Puppenhülle schlüpfen.

### 3.1. Phasenrespons-Kurven

Mit Licht kann der Rhythmus verschoben werden, wie wir bereits für *Kalanchoe*-Blüten gesehen hatten (Abschnitt 1.2). Es genügt dazu ein einziger kurzer Lichtpuls. Der Schlüpfrythmus der belichteten Tiere hat weiterhin den gleichen Takt, nämlich etwa 24 Std. Je nach dem Zeitpunkt, zu dem er die Puppen trifft, verschiebt er den Rhythmus zu früheren oder späteren Zeiten. Tiere, die *vor* ihrem 'Mitternachtspunkt' belichtet wurden, zeigen einen verspäteten Rhythmus. Licht *nach* dem Mitternachtspunkt verfrüht den Rhythmus. In Abbildung 3.4 ist ein Lichtpuls gegeben worden, der bewirkt, dass der Schlüpfrythmus verzögert wird.

Bei diesen Experimenten wird jede Gruppe von Puppen nur einmal belichtet, aber z.B. jeweils 3 Std später als die vorherige Gruppe. Belichtet man die Puppen-Gruppen für 10 Min, sind die Verschiebungen recht kräftig. Belichtet man dagegen nur für 1 Sek, sind sie sehr viel geringer. Zwar wird auch hier der Rhythmus verspätet, wenn der Lichtpuls vor dem Mitternachtspunkt gegeben wird, und verfrüht, wenn er nach dem Mitternachtspunkt kam. Aber um die Zeit des Mitternachtspunktes herum gibt es jetzt kaum Verschiebungen, während zu diesem Zeitpunkt bei dem längeren Lichtpuls die stärksten Verschiebungen auftraten.

Die daraus konstruierbaren Phasenrespons-Kurven sind auch hier wie beim Rhythmus der *Kalanchoe* Blütenblätter (Abschnitt 1.2) vom starken (10 Min-Lichtpuls) und schwachen (1 Sek Lichtpuls) Typ (siehe Abbildung 3.5). Trägt man die Ergebnisse so auf, dass die neue Phase nach dem Lichtpuls auf der y-Achse und die alte Phase, zu

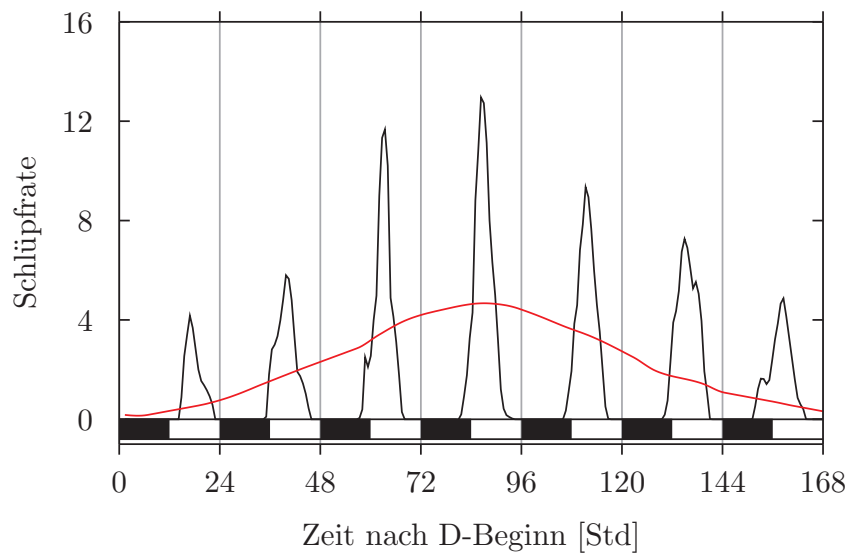


Abbildung 3.3.: Fruchtfliegen schlüpfen bevorzugt in einem Zeitfenster am Vormittag eines Tages (schwarze Kurven). Später und in der kommenden Nacht schlüpfen keine Fliegen. Am nächsten Morgen wird von der inneren Uhr wieder grünes Licht zum Schlüpfen für die Fliegen gegeben, die jetzt fertig entwickelt sind. So geht das einige Tage, bis alle Maden sich in Fliegen umgewandelt haben und diese zum Schlüpfen bereit sind. Zieht man die Maden unter konstanten Bedingungen (Temperatur, Dauerlicht) auf, würden die Fliegen so schlüpfen, wie es die rote Kurve andeutet: Anfangs sind noch keine Fliegen zum Schlüpfen bereit, nach einigen Tagen schlüpfen sehr viele, dann nimmt das Schlüpfen ab, bis alle Tiere geschlüpft sind. Aber es gibt kein rhythmisches Schlüpfen. Verändert nach [Maier 1973](#); [Winfree 1988](#).

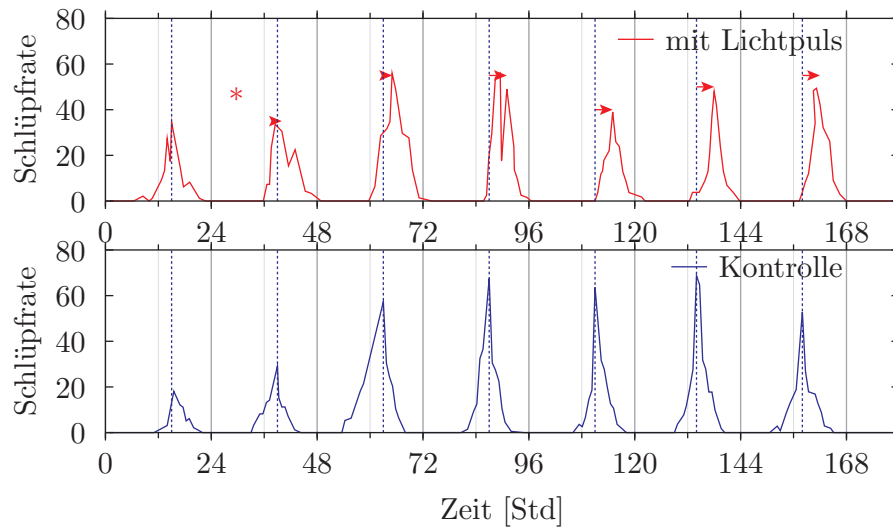


Abbildung 3.4.: Ein Lichtpuls verschiebt den circadianen Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura*. Untere Kurve: Kontrolle ohne Lichtpuls. Obere Kurve: Ein zu einer bestimmten Zeit (\*) gegebener Lichtpuls verschiebt die Schlüpfmaxima gegenüber den entsprechenden Maxima der Kontrollen (gestrichelte blaue Linien), wie die roten Pfeile zeigen (um 1,2,4,4,4,4 Std).

der der Lichtpuls gegeben wurde, auf der x-Achse liegen, ergeben sich Bilder, wie sie in Abbildung 3.6 zu sehen sind. Die Schlüpfmaxima liegen bei einer starken Reaktion auf Lichtpulse auf insgesamt horizontal und bei schwachen Reaktionen auf insgesamt diagonal verlaufenden Kurven.

Im Labor von Pittendrigh an der Princeton-Universität (Princeton, New Jersey) wurde der Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura* sehr intensiv untersucht. Auch die Verschiebung durch Lichtpulse war ein wichtiges Instrument, um die Eigenschaften des tagesperiodischen Oszillators besser zu verstehen. Arthur Winfree hatte Ingenieurwissenschaften studiert und war deshalb mit mathematischen Verfahren vertraut, mit denen man Rhythmen untersuchen kann. Dazu gehört auch die Topologie, auf die wir in Abschnitt 4.3 eingehen werden. Ihm war aufgefallen, dass die Phasenrespons-Kurven schwacher oder starker Art sein konnten und wusste daher, dass es auch 'weiße Löcher' geben musste. Wird das schwingende System durch eine gezielte Störung in diesen singulären Zustand gebracht, sollte der Rhythmus verschwinden. Aber wie findet man diesen singulären Punkt am besten?

### 3.2. Wie man einen singulären Punkt findet

Um einen singulären Punkt zu finden ist, müssen Störungen sowohl schwache als auch starke PRCs bewirken, wenn sie zu verschiedenen Phasen des Tagesrhythmus gegeben werden. Das ist der Fall, wie wir im Abschnitt 3.1 gesehen hatten. Nun ist die Suche

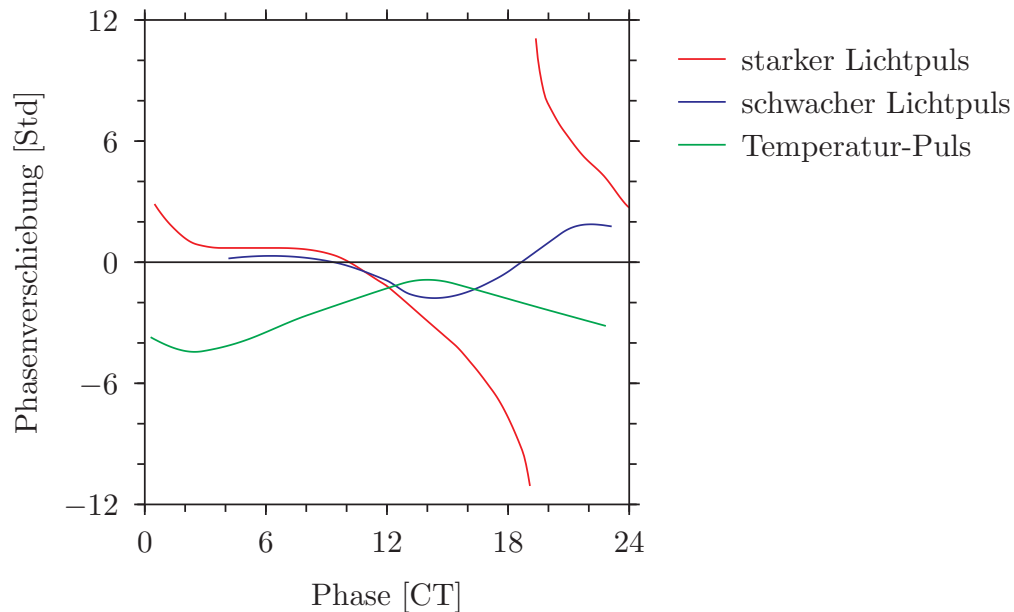


Abbildung 3.5.: Wie der Schlüpfrythmus von *Drosophila pseudoobscura* auf Lichtpulse und Temperaturpulse reagiert: Viele Experimente in der Art, wie in Abbildung 3.4 gezeigt, wurden durchgeführt, um die rote und blaue Phasenresponsekurve zu erhalten. Die Lichtpulse wurden dabei zu verschiedenen Zeiten ('Phasen') im circadianen Zyklus (x-Achse, in circadianer Zeit CT angegeben) gegeben. Die Phasenverschiebungen des Lichtpulses wurden als Funktion der Phase auf der y-Achse aufgetragen. Verfrüht der Lichtpuls den Rhythmus, liegen die Werte oberhalb der Null-Linie, verzögert er, liegen sie unterhalb. Starke Lichtpulse ergeben eine starke Phasenresponsekurve (rote Kurve) und schwache Lichtpulse eine schwache Phasenresponsekurve (blaue Kurve). Beachte, dass zwischen CT 5 und 10 die Verschiebungen gering sind. Die grüne Kurve gibt die Phasen-verschiebende Wirkung von jeweils zu verschiedenen Zeiten gegebenen Temperaturpuls wieder. Sie verzögern den Rhythmus bei allen Phasen. Nach [Pittendrigh und Minis \(1964\)](#); [Zimmerman et al \(1968\)](#).



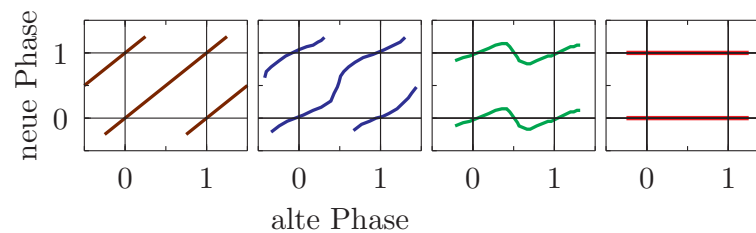


Abbildung 3.6.: Starke und schwache Phasenresponskurven auf Licht wurden so aufgetragen, dass der Zeitpunkt des Lichtpulses im Zyklus (von 0 bis 1) horizontal, die neue Phase nach dem Lichtpuls nach oben aufgetragen wurde. Wird kein Lichtpuls gegeben, liegen die Schläge wie erwartet auf den Diagonalen (linkes Diagramm). Neue und alte Phase sind gleich. Ist der Lichtpuls sehr stark, liegen die Schläge nach dem Reiz alle zur gleichen neuen Phase, unabhängig davon, wann belichtet wurde (rechtes Diagramm). Die blauen diagonal verlaufenden Kurven im zweiten Diagramm entsprechen einer schwachen Phasenresponskurve, die grünen waagerechte verlaufenden einer starken (drittes Diagramm von links). Nach [Winfree 1983](#).

nach solch einem singulären Punkt etwa so, wie wenn man nach einer Stecknadel im Heuhaufen sucht. Aber es gibt einen Trick, der hilft, ihn relativ schnell zu finden ([Winfree, 1987a](#)). Auch hier hilft die Topologie. Im Prinzip geht es darum, den Zeitpunkt zu finden, zu dem ein starker Lichtpuls am stärksten verschiebt, und eine Lichtstärke zu finden, die gerade eben noch keine schwache Reaktion mehr bewirkt, aber auch noch keine starke Reaktion hervorbringt. In [Abbildung 3.7](#) ist gezeigt, wie man dabei am besten vorgeht. Es ist die schnellste Art, um den Singularitätspunkt zu finden. Einzelheiten sind aus der Abbildung und Legende zu entnehmen.

### 3.3. Wie man den Schlüpfrythmus mit einer Zeitmaschine messen kann

Obwohl der im vorigen Abschnitt geschilderte Trick das Suchen des weißen Loches stark vereinfacht, braucht man trotzdem noch eine ganze Reihe von Versuchen, um es auch zu finden. Deshalb hat Arthur Winfree eine Zeitmaschine gebaut, mit der man den Schlüpfrythmus der Fliegen automatisch messen kann, nachdem die verschiedenen Gruppen zu verschiedenen Zeiten mit unterschiedlich starken Lichtpulsen belichtet worden waren ([Abbildung 3.8](#)). Mit dieser Maschine konnte er mit der gerade besprochenen Strategie ([Abschnitt 3.2](#)) tatsächlich eine Kombination von Lichtdauer und Belichtungszeitpunkt finden, nach der der Schlüpfrythmus verschwand. [Abbildung 3.9](#) zeigt zwei Beispiele, in denen nach der kritischen Belichtung die Tiere nicht mehr rhythmisch schlüpfen.

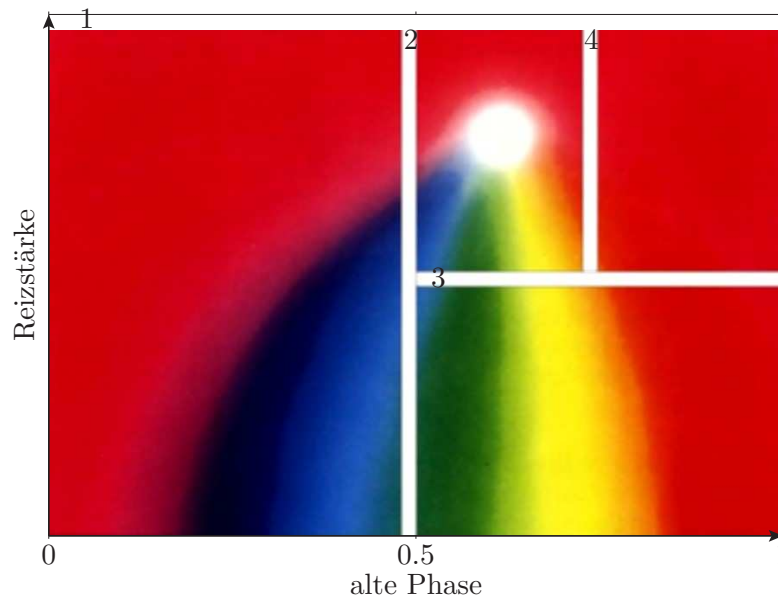


Abbildung 3.7.: Am schnellsten findet man ein weißes Loch, indem Reizgröße gegen die Phase aufgetragen wird, zu der der Reiz gegeben wird. Zuerst wird ein möglichst starker Reiz zu den verschiedenen Phasen gegeben (Streifen 1). Wenn sich immer die gleiche neue Phase (hier rot) ergibt, reagiert der Rhythmus auf den Lichtpuls mit starker Reaktion. Als nächstes wird in der Mitte zwischen zwei Schlüpfmaxima (bei 0 und 1) mit verschiedenen Stärken gereizt (Streifen 2). Die neuen Phasen sind farbig kodiert. Da im linken Rechteck die Ränder nicht das volle Farbspektrum zeigen (wechseln nur von blau auf rot), muss der farblose Punkt im rechten Rechteck liegen. Jetzt werden Reize mit halber Stärke zu den Phasen rechts von der Mitte gegeben (Streifen 3). Der untere Teil hat an seinen Rändern keine geschlossene Farbskala, das weiße Loch liegt also im oberen Teil. Im nächsten Experiment wird zur alten Phase 0.75 (3/4 der x-Achse) die Reizstärke von 1/2 bis 1 (volle Stärke, Streifen 4) variiert. Der rechte Teil des Rechtecks hat um seine Ränder herum die gleiche neue Phase (rot), enthält also nicht das weiße Loch. Es muss im linken Teil des Rechtecks liegen und kann durch ein paar weitere Versuche genauer lokalisiert werden. Nach [Winfree \(1988\)](#).

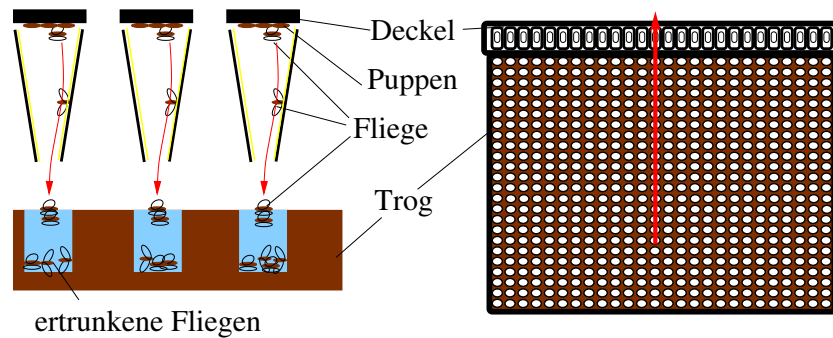


Abbildung 3.8.: Zeitmaschine, um Schlüpfen von Fruchtfliegen zu registrieren. Eine Reihe von 26 Teflon (glatt, gelb) Trichtern mit Deckeln, an deren Unterseite Puppen kleben. Schlüpfende Fliegen rutschen (roter Pfeil) in Löcher einer Kunststoffplatte und ertrinken im Wasser (blau, etwas Spülmittel). Rechts: Platte hat 26 (Breite) mal 24 (Länge) Löcher, jede Stunde automatisch um einen Löcherstreifen unterm Deckeln hindurch geschoben (Pfeil). Die zu den verschiedenen Tagesstunden geschlüpfen und ertrunkenen Fliegen von 26 Gruppen (jeweils um 1 Std. später belichtet, zwei unbelichtete Kontrollen außen und innen) können später ausgezählt werden. Nach einem Tag wird Platte gegen neue ausgetauscht. Auch Belichtung ist automatisch. Siehe [Winfree 1988](#).

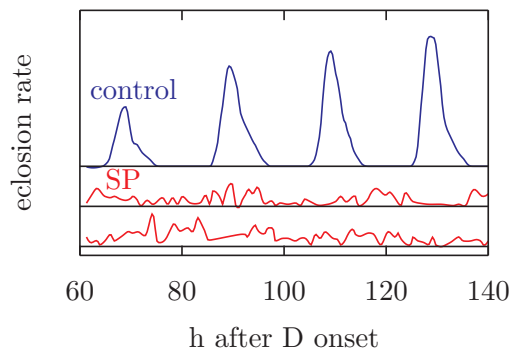


Abbildung 3.9.: Ein blauer Lichtpuls einer bestimmten Dauer zu einem kritischen Zeitpunkt innerhalb des Tageszyklus gegeben führt zum Verlust des Schlüpfrythmus (SP, mittlere und untere Kurve). Die Fliegen schlüpfen zufallsverteilt. Die obere Kurve zeigt eine Kontrolle, die nicht belichtet wurde.

### 3.4. Singuläres Schlüpfen

Die Zeitmaschine hatte gezeigt, dass der Schlüfrrhythmus ausgelöscht werden kann, wenn ein spezieller Reiz zum richtigen Zeitpunkt gegeben wird. Aber handelt es sich dabei wirklich um Arrhythmie? Es könnte ja auch sein, dass durch diesen speziellen Puls die Rhythmen der verschiedenen Einzelfliegen in ganz verschiedene Phasen verschoben werden. Die einzelnen Uhren würden dann durchaus weiterlaufen, aber nicht mehr im gleichen Takt. Wie kann man das testen?

Dabei hilft die besondere Art der Phasenrespons-Kurve von *Drosophila*. Sie zeigt über eine relativ große Strecke der Tagphase hinweg nur eine geringe Reaktion auf einen Lichtpuls (Abbildung 4.3, Totzone). Das ist ja auch sinnvoll, denn das Licht am Tag sollte den Rhythmus nicht verschieben.

Wir müssen uns jetzt überlegen, was ein Lichtpuls machen würde, wenn er eine Population von Fliegen im Puparium trifft, die alle eine laufende Tagesuhr besitzen, die sich aber in allen möglichen Phasen des Tageszyklus befinden. Als Alternative hätten wir eine Population von Fliegenpuppen, die durch den speziellen Lichtpuls ihren Rhythmus verloren haben. Wenn diese einen erneuten Lichtpuls bekommen, wird in allen Puppen der Rhythmus neu angestoßen und man müsste einen klaren eingipfligen Tagesrhythmus erhalten. Wenn dagegen die Uhren durcheinander gehen, würde der Lichtpuls einen großen Teil der Puppen in den Phasen treffen, die in der Totzone liegen. Es gibt dann keine Phasenverschiebung. Es würden auch mehr Puppen mit ihrer Uhr in einem Bereich sein, in dem das Licht maximal verschiebt. Dazwischen sind dann die Bereiche, in denen die Phasenrespons-Kurve ihre steilen Teile hat. Sie kommen aber seltener vor als die vorher erwähnten Bereiche. Das Ergebnis eines zweiten Lichtpulses, der die nicht mehr synchronisierten, aber noch laufenden Oszillatoren trifft, ist eine zweigipflige Kurve (Abbildung 3.10).

Das lässt sich nun experimentell prüfen. Arrhythmisches Schlüpfen kann man erhalten, wenn die Tiere z.B. einige Tage in Dauerlicht gehalten werden. Werden sie nun in Dunkelheit gebracht und das Schlüpfen registriert, gibt es einen Gipfel pro Tag.

Desynchrone Kulturen können wir herstellen, indem wir Gruppen von Tieren aus dem Dauerlicht zu verschiedenen Zeiten in Dauerdunkel bringen und sie dann vermischen. Alle Tiere haben dann laufende Uhren, aber sie sind nicht im Takt miteinander. Wenn wir dieser Mischpopulation einen Lichtpuls geben, erhalten wir eine zweigipflige Schlüpfkurve pro Tag. Das hatten wir ja auch aus den Überlegungen des vorigen Abschnittes (Seite 51) erwartet.

Nun kommt das entscheidende Experiment. Wir testen die Population, die mit einem singulären Lichtpuls behandelt worden war, mit einem zweiten Lichtpuls. Er bewirkt ein eingipfliges Schlüpfen. Die spezielle Behandlung mit einem singulären Lichtpuls hat also tatsächlich den Rhythmus ausgelöscht und nicht etwa die Uhren in verschiedene Phasen geschoben.

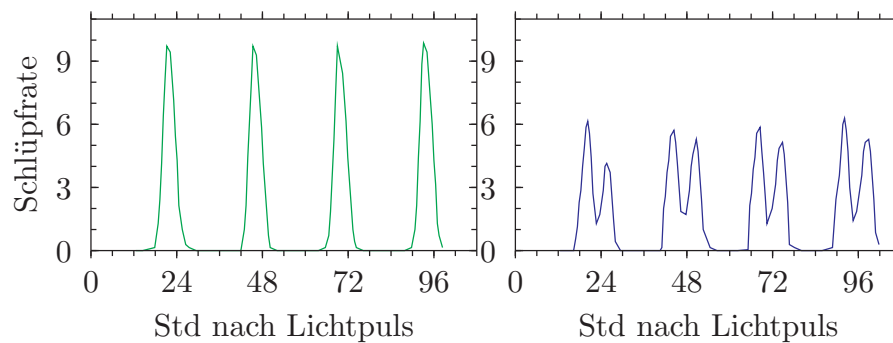


Abbildung 3.10.: Mit einem Lichtpuls bei einer durch einen singulären Puls “arrhythmisch” gemachten Population von *Drosophila* Puppen kann getestet werden, ob dieser die Fliegen wirklich arrhythmisch gemacht hat oder sie nur desynchronisierte, sodass jede Fliege zwar noch einen Rhythmus hat, aber je nach Fliege mit verschiedenen Phasenlagen. Im ersten Fall (Arrhythmie) bewirkt der zweite Puls einen neuen Rhythmus des Schlüpfens mit nur einem Maximum pro Tag (linkes Bild). Im zweiten Fall führt er zu einem zweigipfligen Schlüpfen (rechts). Die Ergebnisse des Experiments zeigt die linke Kurve. Sie spricht für angehaltene Uhren in den einzelnen Fliegen. Nach [Winfree \(1988\)](#).

### 3.5. Singuläre Bedingungen in aufeinander folgenden Zyklen

Wenn man die Belichtungen, die im ersten Zyklus nach Übergang in Dauerdunkel Arrhythmie erzeugen, erst im zweiten oder dritten Zyklus gibt, genügt eine geringere Intensität, um den Rhythmus auszulöschen, wie wir es auch schon bei *Kalanchoe* beobachtet hatten (Abschnitt 1.4). Mit den gleichen Belichtungsstärken wie im ersten Zyklus wird in den Folgezyklen der Rhythmus verschoben und nicht ausgelöscht. Wie lässt sich das erklären?

Am wahrscheinlichsten ist, dass es sich hierbei nicht um Unterschiede im Uhrwerk handelt. Vielmehr dürften die Lichtrezeptoren bei längeren Dunkelperioden empfindlicher werden. Es genügt dann weniger Licht, um ein Signal zu erzeugen, welches die Uhr zum Stoppen bringt. In [Abbildung 3.11](#) ist dargestellt, wie die Belichtung im ersten, zweiten und dritten Zyklus sein muss, um Arrhythmie zu erzeugen.

### 3.6. Ist ein langer schwacher Reiz wie ein kurzer starker?

Bei Lichtreaktionen ist oft das Produkt aus Lichtintensität und Dauer der Belichtung für die Effekte verantwortlich. Man kann also einen schwachen langen oder kurzen starken Lichtpuls verwenden, um das gleiche zu bewirken. Gilt das auch für den speziellen Lichtpuls, der den Schlüpfrythmus von *Drosophila* arrhythmisch macht?

Um die Schlüpfuhr zu stoppen, wird normalerweise ein Puls blauen Lichtes von 50 Sek Dauer und einer Beleuchtungsstärke von  $10 \mu W cm^{-2}$  verwendet. Die Dosis betrug also

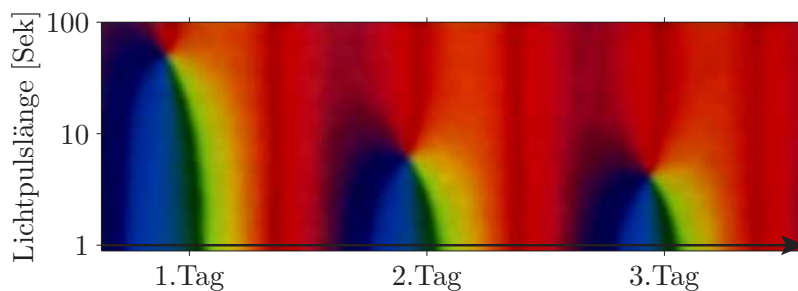


Abbildung 3.11.: Wird der weiße Punkt nicht nur im ersten Zyklus nach Beginn des Dauerdunkels bestimmt, sondern auch am zweiten und dritten Tag (jeweils Tagesmitte angegeben), ergeben sich unterschiedliche Bedingungen: An den Folgetagen ist ein kürzerer Lichtpuls nötig, um Arrhythmie zu induzieren. Vermutlich sind die Lichtrezeptoren nach längerer Dunkelperiode auf Licht empfindlicher als am ersten Tag. Nach [Winfree \(1988\)](#).

$500 \mu W cm^{-2} Sek$ . Es wurden nun Versuche gemacht, bei denen das Produkt aus Dauer und Intensität den gleichen Wert ergab (Abbildung 3.12). Erstaunlicherweise kann man tatsächlich in einem sehr weiten Bereich Arrhythmie erzeugen. So hat selbst ein Puls von 50 000 Sek (etwa 13.9 Std) Dauer noch diesen speziellen Rhythmus-löschenden Effekt (die Dosis entspricht dem der des Standardpulses, [Chandrashekar und Engelmann 1976](#)). Im anderen Extrem kann ein nur 0.04 Sek langer Puls mit entsprechend hoher Intensität ( $12\,500 \mu W cm^{-2}$ ) zu Arrhythmie führen (Abbildung 3.13). In allen Fällen musste der Puls zur kritischen Phase *beginnen*.

### 3.7. Mit singulärem Puls testen, wie Temperatur auf die Uhr wirkt

Mit einem singulären Puls lässt sich die Wirkung von Temperatur auf die Schlüpf-Uhr von *Drosophila* testen ([Hamm et al, 1975](#)). Der singuläre Reiz muss bei  $20^\circ C$  zur circadianen Zeit 18.5 (6.5 Std nach Ende der letzten Lichtperiode) gegeben werden und bewirkt dann starke Dämpfung des Schlüpfrrhythmus (rote Kurve in Abbildung 3.14). Wird aber während der Belichtung die Temperatur auf  $6^\circ C$  abgesenkt (symmetrisch zur 10 Sek-Belichtung), schlüpfen die Tiere rhythmisch. Um starke Dämpfung zu erhalten, muss bei  $6^\circ C$  der kritische Lichtpuls 1.5 bis 2 Std früher gegeben werden (blaue Kurve in der Abbildung 3.14). Auf dem Weg zur Uhr muss ein Glied sein, dass das Signal bei niedrigerer Temperatur verlangsamt. Das gleiche wurde aus Versuchen gefolgert, bei denen Lichtpulse zu verschiedenen Phasen den Rhythmus verschoben. Wurde während der Belichtungszeit die niedrige Temperatur gegeben, war die Phasenresponsekurve auf Licht im Vergleich zu der bei  $20^\circ C$  verschoben (siehe Abbildung 2 und 3 in [Hamm et al \(1975\)](#)).

Bisher hatten wir es mit circadianen Rhythmen zu tun, deren Schwingungen ange-

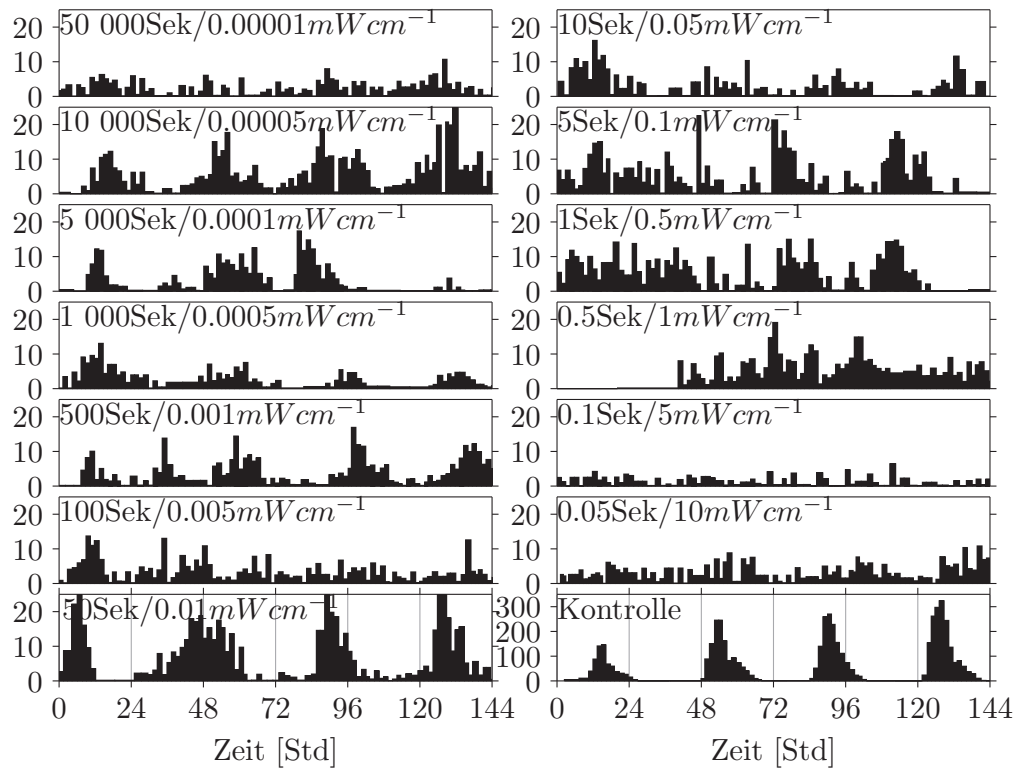


Abbildung 3.12.: Um den Schlüpfrythmus auszulöschen, muss die Dosis Lichtdauer und -intensität einen bestimmten Wert haben. Kombinationen bei den Kurven angegeben. Stärke der Arrhythmie: Abbildung 3.13. Beachte andere y-Achsengröße der Kontrolle! Nach Chandrashekaran und Engelmann 1976.

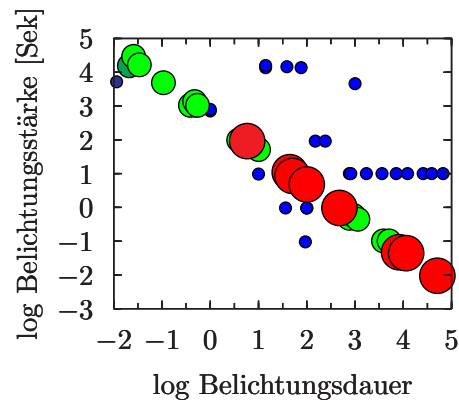


Abbildung 3.13.: Um den Schlüpfrrhythmus auszulöschen, muss das Produkt aus Belichtungsdauer (x-Achse) und -stärke (y-Achse) einen bestimmten Wert haben. Die Stärke der Arrhythmie ist durch die unterschiedlichen großen Kreise und Farben wiedergegeben. Rot umrandet und gross: Starke Arrhythmie (R-Wert über 100), grün umrandet und mittelgross: ziemlich arrhythmisch (R-Wert zwischen 50 und 100), blau und klein: (R-Wert unter 50). Beispiele sind in Abbildung 3.12 gegeben. Nach Chandrashekaran und Engelmann 1976.

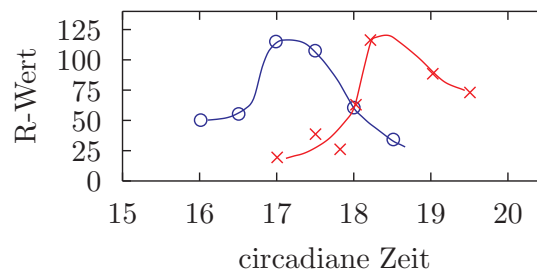


Abbildung 3.14.: Bei einer tieferen Temperatur ( $6^{\circ}\text{C}$ ) muss ein singulärer Lichtpuls 1.5 bis 2 Std früher gegeben werden (blaue Kurve) als bei der normalen  $20^{\circ}\text{C}$ -Temperatur (rot), um Arrhythmie zu erzielen (hohe R-Werte): Auf dem Weg zur Uhr muss ein Glied sein, dass das Signal bei niedrigerer Temperatur verlangsamt (Hamm et al, 1975).



halten wurden. Im Folgenden werden wir ein Beispiel für einen ultradianen Rhythmus vorstellen.

## 4. Herzrhythmen und singulärer Punkt

Am 7. November 1914 wird in der McGill-Universität in Montreal ein 28 Jahre alter Physiologe vom Hausmeister in seinem Labor gefunden. Er liegt in einem Gewirr von elektrischen Kabeln am Labortisch. Auf der Brust ist in Herzhöhe ein Messgerät befestigt, mit dem noch der immer schwächer werdende Herzschlag auf einem Schreiber registriert wird. Georg Mines stirbt, ohne das Bewusstsein wieder zu erlangen.

Was war passiert? Jeden Tag sterben etwa tausend Menschen allein in den USA am Sekundenherztod. Er wird in den meisten Fällen durch das Kammerflimmern des Herzens verursacht. Der Herzschlag verläuft nicht mehr wie am normalen Herzen koordiniert ab. Kammerflimmern kann ohne Warnung auch bei gesunden Personen auftreten.

In diesem Fall kam der Sekundenherztod durch einen Selbst-Versuch. Mines wollte herausfinden, ob auch schwache Stromstöße das Kammerflimmern auslösen können. Er hatte dazu Versuche an Tieren durchgeführt und wollte nun prüfen, ob das auch beim Menschen möglich ist (Winfree, 1983). Im folgenden wird erklärt, was dabei passierte.

### 4.1. Normale Herztätigkeit

Das Herz der Säuger ist ein komplexes Organ. Es besteht aus den beiden Vorhöfen als 'Einspritzkammern' und den beiden Ventrikeln, den 'Pumpen' (siehe Abbildung 4.1). Die Kontraktionen des Herzens beginnen in den Vorhöfen und greifen dann auf die Ventrikel über. Eine Welle elektrischer Impulse durchläuft dabei die Muskelzellen des Herzgewebes und koordiniert die vier Kammern. Die Muskelfasern kontrahieren, wenn das Innenpotential der Zellen durch ein Aktionspotential ausgelöst wird. Die negative Spannung bricht kurzzeitig zusammen (Depolarisation) und wird nach einer Refraktärphase wieder aufgebaut (Repolarisation). Während der Refraktärphase kann ein normaler Reiz kein Aktionspotential auslösen.

Besondere Zellen im Sinusknoten am oberen Rand der Vorhöfe sind Schrittmacher dieser Erregung. Durch sie werden die Vorhöfe dazu gebracht, sich zu kontrahieren. Außerdem wird auch der Atrioventrikular-Knoten zwischen den beiden Vorhöfen erregt. Er ist ein zweiter Schrittmacher und bringt über Purkinje-Fasern<sup>1</sup> die Ventrikelmuskeln zur Kontraktion (siehe Abbildung 4.1).

Die Eigenfrequenz des Sinusknotens bestimmt den Herzschlag. Er beträgt im Ruhezustand etwa 1 Sek. Nervenimpulse aus dem Gehirn, aus verschiedenen Ganglien und aus inneren Organen können den Herzschlag beschleunigen oder verlangsamen. Das

---

<sup>1</sup>ein weitverzweigtes nervöses Netzwerk mit besonders schneller Leitung elektrischer Impulse

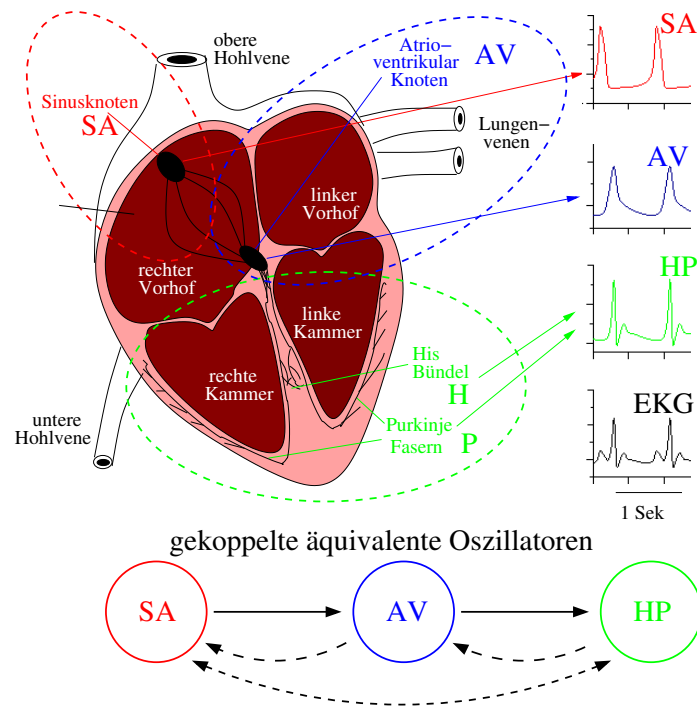


Abbildung 4.1.: Das Herz des Menschen besteht aus dem linken und rechten Vorhof als 'Einspritzkammern' und dem linken und rechten Ventrikel, den 'Pumpen'. Sauerstoffarmes Blut aus dem Körper gelangt über die untere und obere Hohlvene in das Herz und wird von ihm über die Lungenvenen in die Lunge gepumpt. Dort wird das Blut wieder mit Sauerstoff angereichert und in den Körper verteilt (siehe [Herzfunktion](#)). Elektrische Impulse entstehen im Sinusknoten (SA) als primärer Schrittmacher und synchronisieren die Kontraktionen der Vorhöfe. Außerdem werden Impulse auch an den Atrioventrikulär-Knoten weitergeleitet (AV). Über den Stamm des His Bündels (H) und die Purkinje-Fasern (P) gelangen die Impulse zur Muskulatur der Hauptkammern des Herzens und sorgen dafür, dass es sich (normalerweise) als ganzes gleichmäßig und regelmäßig mit dem richtigen Schlagrhythmus kontrahiert (siehe [Herzerregung](#)). Rechts die zeitliche Lage der Erregungen, unten die Abfolge, mit möglichen Rückwirkungen (gestrichelte Pfeile). Nach [Gois und Savi 2009](#); [Zebrowski et al 2007](#).

geschieht normalerweise im ganzen Herzen synchron. Bei Infarkt, ungewöhnlich hohen Hormon- oder Ionenkonzentrationen, chemischem Stress, physischem Schaden oder durch einen starken Stromschlag kann aber diese Synchronisation versagen.

## 4.2. Kammerflimmern

Beim Kammerflimmern ist der koordinierte Herzschlag gestört. Mines hatte in einer Arbeit, die er kurz vor seinem Tod an eine Zeitschrift geschickt hatte, vorgeschlagen, dass Kammerflimmern durch eine im Herzen zirkulierende Welle zustande kommen könnte. Er hatte das Herz von Tieren zwischen zwei Kontraktionen elektrisch gereizt und dabei den Zeitpunkt des Reizes systematisch variiert. Die meisten Reize hatten keine dauernde Wirkung, aber unter gewissen Bedingungen wurde Kammerflimmern ausgelöst. Dazu muss vor allem der Zeitpunkt der Reizung stimmen ("vulnerable Phase der Herzaktion").

## 4.3. Topologie und Flimmern

Topologie ist ein Teilgebiet der Mathematik. Sie beschäftigt sich mit Eigenschaften, die trotz quantitativer Veränderungen gleich bleiben. Topologische Eigenschaften bleiben auch dann erhalten, wenn eine Figur oder ein physikalisches System stetig deformiert wird. Betrachtet man ein Bild durch eine verzerrende Linse, ist es topologisch immer noch dem unverzerrten Bild äquivalent. Kennt man die topologischen Eigenschaften eines Systems, kann man auch dann Voraussagen machen, wenn man den Mechanismus und die quantitativen Aspekte des Systems nicht kennt.

Die Topologie eignet sich auch dazu, das Flimmern der Herzkammern zu beschreiben. Die Zeitspanne zwischen Herzschlag und Reizbeginn wird *Koppelungsintervall* genannt, die Zeit zwischen Reiz und nächstem Herzschlag *Latenzzeit* (siehe Abbildung 4.2). Je nach dem Zeitpunkt und der Stärke des Reizes werden die folgenden Herzschläge in Bezug auf die eigentlich zu erwartende Lage später oder früher kommen (siehe Abbildung 4.3). Bei schwachen Reizen gibt es eine *weiche Wiederanpassung*: Die Schläge nach dem Reiz liegen in der Nähe der Zeitpunkte, zu denen die Schläge zu erwarten wären, wenn das Herz nicht gereizt worden wäre (nach rechts abfallende Diagonalen im linken Teil von Abbildung 4.3). Bei stärkeren Reizen gibt es eine *harte Wiederanpassung*: Die Schläge nach dem Reiz sind insgesamt weiter von dem Zeitpunkt entfernt, zu denen die Schläge zu erwarten wären, wenn das Herz nicht gereizt worden wäre und bewegen sich um horizontale Linien (rechter Teil von Abbildung 4.3). Bei einem ganz starken Reiz kommen alle Folge-Schläge immer zum gleichen Zeitpunkt, unabhängig davon, wann der Reiz gegeben wurde. Tatsächlich wurde harte und weiche Wiederanpassung gefunden, als der Sinusknoten von Kaninchenherzen gereizt und die Lage der folgenden Schläge bestimmt wurde.

Um nun die Ergebnisse zu vereinfachen, wurden die Flächen 1-2, 2-3 und 3-4 aus Abbildung 4.3 übereinander gelegt (Fläche 0-1 wurde weggelassen, da hier die Verschie-

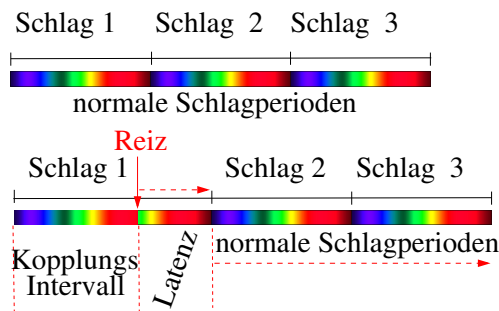


Abbildung 4.2.: Koppelungsintervall (Schlag 1 bis Reiz) und Latenz (Zeitspanne zwischen Reiz und neuem Schlag 2, Schlag 3 u.s.w.) bei Störungen des Herzschlages durch einen Reiz. Die natürliche Schlagperiode (Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Schlägen) beträgt etwa 1 Sek. Der Reiz verschiebt den Schlag um einen bestimmten Betrag (Latenz), die normale Schlagperiode setzt dann aber wieder ein. Nach [Winfree \(1987b\)](#).

bungen durch den Reiz noch nicht konsolidiert sind). Wenn die Reize die folgenden Schläge des Herzens nur zeitlich verschoben haben, ohne die folgenden Perioden zu beeinflussen, liegen die Schläge (als Punkte dargestellt) übereinander. Wir haben also aus den verschiedenen Latenzen jeweils eine gemacht und dadurch eine repräsentative Kurve erhalten (unterer Teil der Abbildung 4.3). Kodiert man die Phasen als Farben des Spektrums und überträgt sie in ein Diagramm mit Kopplungsintervall als horizontale Achse und Reizstärke als vertikale Achse, ergibt sich Abbildung 4.4.

Die Punkte am unteren Rand zeigen die fast nicht vorhandene Reaktion auf einen sehr schwachen Reiz und die Farben laufen deshalb kontinuierlich von rot über das Spektrum wieder zu rot. Am oberen Rand sieht man die Reaktion auf einen sehr starken Puls. Unter dieser harten Wiederanpassung gibt es nur einen Teil des Spektrums, von (links) grün über gelb, orange, gelb, grün und blau wieder zu grün rechts. An den beiden Seiten ist die Farbfolge gleich, da die Kopplungsintervalle von Null und einer vollen Periode sich gleichen.

Die Topologie sagt nun voraus, und das lässt sich auch zeigen, dass auf der Fläche nicht für jeden Punkt ein weicher Übergang möglich ist. Beispielsweise lassen sich auf einer ebenen Kreisfläche nicht alle Punkte auf die Peripherie zurückziehen und gleichzeitig erreichen, dass zwei auf der Ebene benachbarte Punkte auch auf dem Umfang noch benachbart sind. So kann sich ein Seifenfilm in einer Seifenblasenöse nur dann auf den Rand der Öse zurückziehen, wenn er irgendwo angestochen wird.

Da, wo alle Spektralfarben zusammen laufen, befindet sich ein "weißes Loch"<sup>2</sup>. Bei einer bestimmten Kombination von Kopplungsintervall und Reizstärke wird dieser

<sup>2</sup>Arthur Winfree spricht von 'schwarzen Löchern'. Da dieser Name aber bereits für Zustände im Weltall verwendet wird und die Löcher von Winfree in seinen Abbildungen fast immer weiß dargestellt wurden, bevorzugen wir den Namen *weißes Loch*

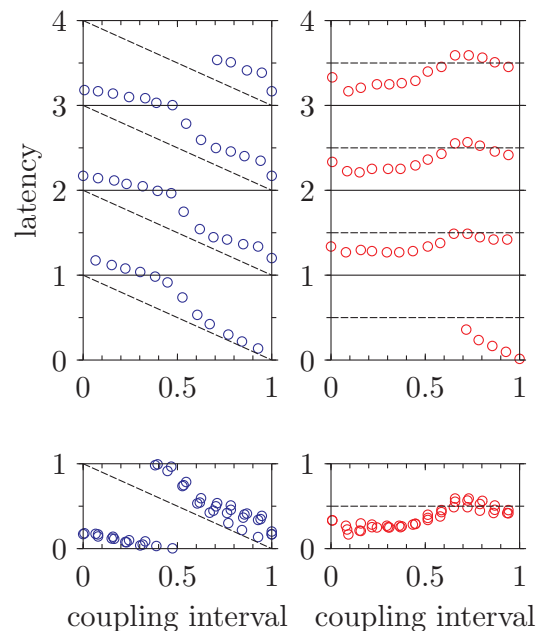
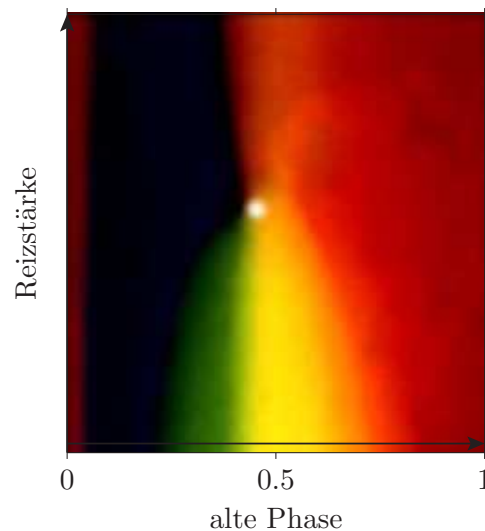


Abbildung 4.3.: Obere Kurven: Zu bestimmten Zeiten (*Koppelungsintervall* = Abstand des Reizes vom vorausgegangenen Herzschlag) wurde das Herz eines Kaninchens schwach (links) oder stark (rechts) gereizt. Latenz (Abstand zwischen Reiz und folgenden Schlägen) nach oben aufgetragen. Bei der *weichen* Wiederanpassung (links) folgen die Schläge *nach dem Reiz* der nach unten rechts abfallenden gestrichelten Linien. Bei der *harten* Wiederanpassung liegen sie mehr horizontal.

Unten links (blau): Die Werte der drei oberen Kurven (blau) wurden übereinander gelegt und die neuen Phasenlagen der Herzschläge (Latenzzeit minus  $n \cdot \text{Periode}$ ) wieder in Abhängigkeit von der Phase dargestellt, zu der der Reiz gegeben wurde. Diese *weiche* Wiederanpassung zeigt, dass nach schwachen Reizen die Herzschläge immer noch auf alle Phasen des Spektrums zu liegen kommen.

Unten rechts (rot): Wieder wurden die Werte der drei oberen Kurven (rot) übereinander gelegt für eine *harte* Wiederanpassung. Es zeigt sich, dass nach starken Reizen die Herzschläge nicht mehr in allen Phasen des Spektrums zu liegen kommen, sondern nur noch in einem Teil von ihm. Nach [Winfree \(1983\)](#).

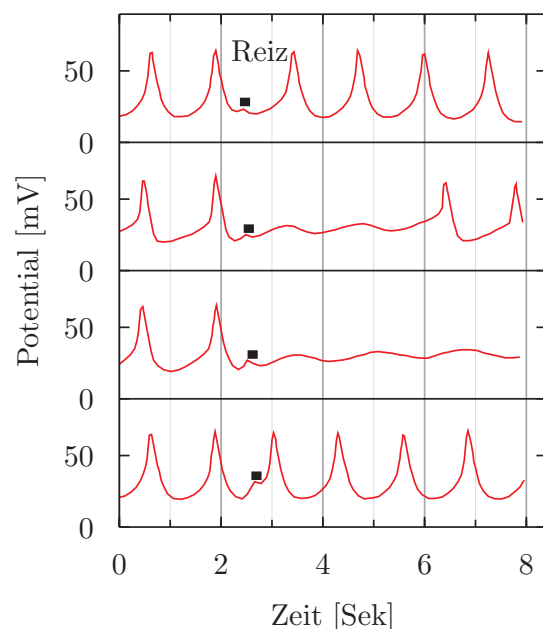
Abbildung 4.4: Kopplungsintervall und Reizstärke: Die Phasen des Herzrhythmus wurden als Farben des Spektrums kodiert (unterhalb des horizontalen Pfeils). Koppelungsintervall (alte Phase) ist horizontale Achse und Reizstärke vertikale Achse. In einem kritischen Bereich (etwa in der Mitte eines Schlagintervalls bei 0.5) wird beim Reizen eines Herzens mit einer bestimmten Stärke ein weißes Loch getroffen. Es ist von allen Phasen (Spektralfarben) umgeben, selbst aber Phasen-los. Nach [Winfree 1988](#).



Bereich erreicht. Solch ein singulärer Reiz liegt zwischen weicher und harter Wiederanpassung, also nicht am Rand des Rechtecks.

Mit Computer-Simulationen von Nervenzellen-Aktivitäten konnten diese Erwartungen bestätigt werden. Es ergaben sich 'weiße Löcher' mit einem spektralen Kranz um sich herum. Sie wurden auch inzwischen experimentell an Riesenaxonen des Tintenfisches, in den Purkinje-Fasern des Herzens von Hunden (Abbildung 4.5) und im Sinusknoten von Katzen nachgewiesen. Solche Singularitäten sind im Herzen größer als erwartet und für Herzflimmern verantwortlich.

Abbildung 4.5: Singulärer Reiz der Purkinje-Fasern im Hunde-Herz: Die Kurven zeigen das Feuern der Purkinje-Fasern, die mit einem konstanten elektrischen Strom dauernd gereizt wurden. Zum markierten Zeitpunkt wurde für 200 msec ein Zusatzreiz geboten. Kurz nach einem Schlag gegeben (Reiz 1, obere Kurve) verzögert er den nächsten Schlag. Noch etwas später gegeben (Reiz 2, zweite Kurve) unterdrückt er das Feuern für einige Zyklen. Noch etwas später zu einer *vulnerablen Phase* (Reiz 3, dritte Kurve) gegeben wird der Rhythmus völlig gestoppt. Das entspricht dem weißen Punkt in Abbildung 4.4. Ein Reiz nach dieser *vulnerablen Phase* verfrüht den nächsten Schlag (Reiz 4, letzte Kurve). Nach [Winfree 1983](#).



## 4.4. Zirkulierende Wellen

Das Herz hat jedoch ein räumliches Verteilungsmuster. Arrhythmien äußern sich deshalb oft als schnell zirkulierende Wellen und nicht so sehr als unkontrollierte oder aussetzende Schläge. Das Kammerflimmern ergibt sich, wenn die normale Kontraktion des Herzens räumlich desorganisiert ist.

Die zirkulierenden Wellen hängen mit den Singularitäten zusammen. Die Impulse im Herzen werden von jeder Zelle in voller Stärke an die Nachbarzellen weitergeleitet. Damit es zu einem ununterbrochenen Kreisen im Herzen kommt, darf die Umlaufzeit nicht kürzer sein als die Refraktärzeit, die den Aktionspotentialen folgt. Sonst würde die Welle nach einer Runde erlöschen, da sie auf Fasern trifft, die noch refraktär sind. Gewisse Formen der Arrhythmie beruhen auf Wellen, die um ein Hindernis kreisen, z.B. um die Mündung eines Blutgefäßes oder um einen abgestorbenen Gewebebezirk. Sie können sogar in kompaktem und gesundem Gewebe des Ventrikelmuskels kreisen.

Wie das Herzflimmern entstehen könnte, ist in Abbildung 4.6 gezeigt und in der Legende erklärt. Dabei ist von Bedeutung, dass die Nerven nicht gleichmäßig über das

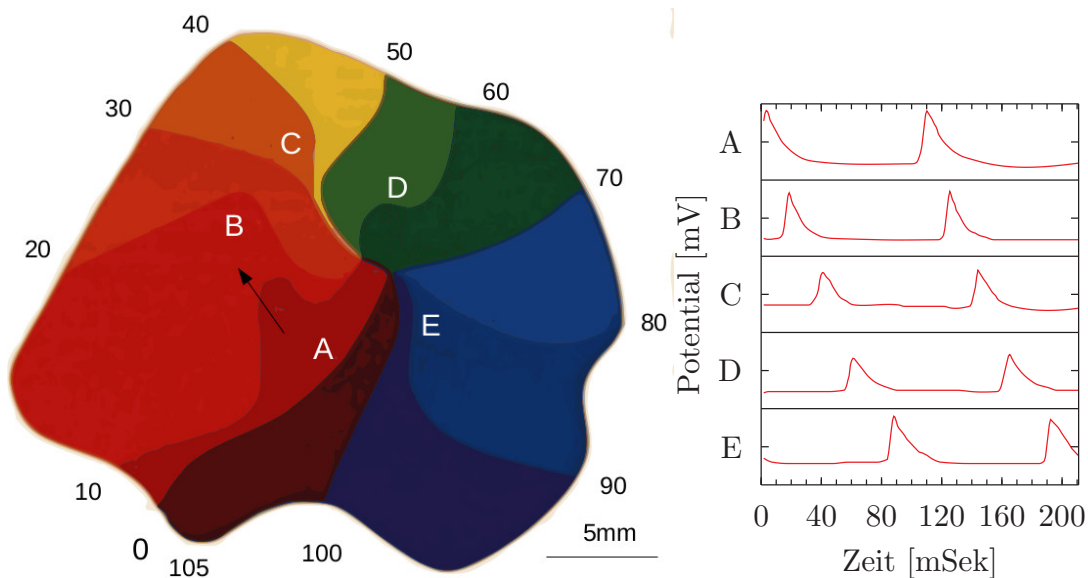


Abbildung 4.6.: Kammerflimmern könnte entstehen, wenn Aktionspotentiale im Herzmuskelgewebe von A nach B (Pfeil), C, D, E und wieder nach A kreisen, wie hier am Kaninchenherzen gezeigt. Ein Durchlauf braucht 105 mSek, und die Zahlen um die farbige Abbildung geben die Zeit in 10 Sek Schritten von 0 bis 105 Sek wieder. An den Stellen A bis E wurde das umlaufende Potential für zwei Zyklen gemessen und in den Kurven A bis E rechts dargestellt. Nach [Winfree 1983](#).

Herzgewebe verteilt sind. Liegen die Nervenendigungen dicht zusammen, ist der Nervenimpuls stärker, bei weniger dicht liegenden schwächer. Es ergibt sich ein Gradient der Reizstärke quer zur Schrittmacherwelle. Es muss dann in diesem Bezirk einen singu-



lären Punkt geben, in dem ein Reiz keine genaue Latenzzeit ergibt. Um dieses weiße Loch läuft ein Regenbogen von einer vollständigen Folge von Latenzzeiten. Sie sind mit *Isochronen* (Linien gleicher Phasenlage) verbunden, die sternförmig um das weiße Loch angeordnet sind und auf einen Reiz jeweils mit der selben Verzögerung antworten. Es folgen Entladungen, die um das weiße Loch kreisen. Das Gebiet entspricht nach Berechnungen einer Fläche von etwa 1 cm, und das wurde auch bei kreisenden Einzelwellen im Herzen beobachtet. Wenn das Herz viele inhomogene Stellen besäße, würden sich die Einzelwellen in viele kleinere aufspalten und es könnte zum Kammerflimmern kommen.

In ein Diagramm der Reizstärke gegen das Kopplungsintervall lassen sich nun alle Reize eintragen, die Kammerflimmern verursachen können (Abbildung 4.7). Es ergibt

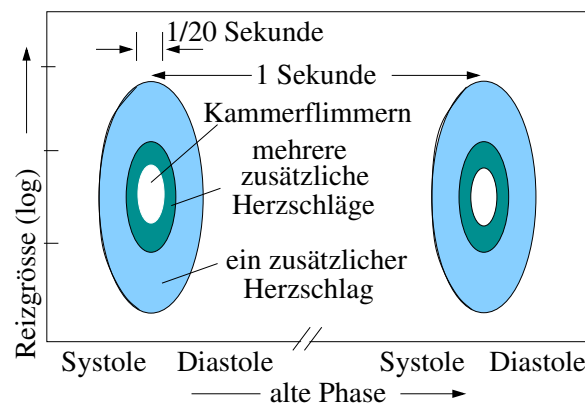


Abbildung 4.7.: Gebiete, in denen ein Reiz einer bestimmten Größe (senkrechte Achse) einen zusätzlichen Herzschlag (blau) oder mehrere zusätzliche Herzschläge (cyan) auslösen kann. In einem kritischen Bereich (weißes Loch) kann ein Reiz Kammerflimmern hervorrufen. Das weiße Loch ist nicht größer als  $1/20$  des Zyklus (von einem Herzschlag bis zum nächsten). Der Reiz, der Kammerflimmern auslösen kann, erstreckt sich über etwa eine Größenordnung. Nach [Winfree 1988](#).

sich eine Scheibe, die aus einem äußeren Bereich besteht, in dem ein Extra-Herzschlag erzeugt wird, einem inneren Bezirk, in dem mehrere Extraschläge entstehen, und einem zentralen Bereich, der zum Flimmern führen kann. Diese Scheibe ist relativ groß. Man kann bei schwierigen Operationen am offenen Herzen mit dem Wissen um solche Bezirke einen künstlichen, aber reversiblen Herzstillstand herbeiführen.

#### 4.5. Singuläre Ereignisse in der Praxis

Unter welchen Bedingungen aus einer Wiederanpassungs-Singularität eine kreisende Einzelwelle wird, wann diese in viele kleinere zerfällt oder einfach nur wieder verebbt, ist noch nicht geklärt. Wenn man voraussehen könnte, wann es zu Herzflimmern kommt

und dieses eventuell medikamentös verhindern könnte, wäre ein wichtiger Schritt getan, um den Sekundenherztod zu verhindern.

Der plötzliche Herz-Kreislauf-Kollaps (*Commotio cordis*) ist einer der häufigsten Ursachen für den plötzlichen Herzstillstand beim Sport junger Menschen. Er ist in den USA wohl bekannt ([Aliyev et al, 2009](#)), aber in Europa selten beschrieben ([Maron und Estes, 2010](#)). Ein Bericht eines solchen Falles durch [Solberg et al 2011](#) soll den plötzlichen Kollaps illustrieren:

Bei einem norwegischen Football-Spiel der höchsten Liga im Juni 2009 liefen zwei Spieler aufeinander zu und stießen bei hoher Geschwindigkeit zusammen, als beide hoch sprangen, um den Ball zu fangen. Die linke Seite des Thorax von einem der Spieler wurde mit dem rechten Knie des Gegners getroffen und er fiel bewusstlos zu Boden. Er zeigte Krämpfe und der Mannschaftsarzt stellte 32 Sek nach dem Zusammenstoß fest, dass er ohne Puls und Atmung war. Er schwitzte stark und sein Gesicht war aschgrau. Der Arzt interpretierte die Lage als plötzlichen Herzstillstand. Er brachte den Spieler in eine stabile Seitenlage und begann sofort eine Herz-Lungen-Wiederbelebung, indem er einen stumpfen Schlag auf das Brustbein gab, der aber erfolglos war. Nach einem weiteren Schlag auf das Sternum kam der Spieler wieder zu sich. Er wurde in ein Krankenhaus gebracht und mit Elektrokardiogramm, Echokardiographie und auf biochemische Marker und auf andere Werte untersucht, die aber alle normal waren, bis auf eine leichte Erhöhung von Leberenzymen, die sich innerhalb von 24 Std normalisierten. Der Spieler konnte am nächsten Tag das Krankenhaus verlassen.

In den letzten 50 Jahren wurde in Europa nur ein einziger weiterer Fall erwähnt. Dieser Unterschied könnte an den raueren Sportarten wie Baseball und Eishockey in Amerika liegen. Aber Eishockey ist auch in Europa verbreitet. Nach [Solberg et al 2011](#) ist es deshalb wahrscheinlicher, dass *Commotio cordis* in Europa seltener erkannt wird. Mannschaftsärzte sollten das wissen und eine schnelle und kompetente Herz-Lungen-Wiederbelebung durchführen. Automatische äußerlich angewendete Defibrillatoren sollten an öffentlichen Plätzen und Sportarenen zur Verfügung stehen. Durch die zunehmende Intensität und die hohen Geschwindigkeiten beim modernen Sport kann es zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von *Commotio cordis* kommen und man sollte auch in Europa damit rechnen. Das Risiko eines fatalen Ereignisses ist hoch und die Überlebensrate liegt bei nur 15 % ([Maron et al, 2002](#)).

*Commotio cordis* ist seit langem bekannt. Es ist definiert als ein Schlag gegen die Brust, der zu einer bösartigen Herz-Arrhythmie führt. Das Todesrisiko hängt von der Stelle ab, an der der Schlag die Brust trifft, von der Geschwindigkeit und der physikalischen Struktur des Objekts (höheres Risiko bei kompakten Objekten, [Link et al 1998](#)), und vor allem vom Zeitpunkt in Bezug auf den Herzrhythmus, zu dem der Schlag erfolgt. Eine unglückliche Kombination dieser Faktoren kann bei einer getroffenen Person eine bösartige Arrhythmie erzeugen. Ein Brusttreffer 10–30 mSek vor einer T-Welle (siehe Abbildung 4.15) hat die höchste Wahrscheinlichkeit, ventrikuläre Fibrillation zu erzeugen. Interessanterweise war die Wahrscheinlichkeit am höchsten, wenn der Schlag zu einem mittleren Druck von 350 mm Hg im linken Ventrikel führte, während ein höherer Druck das Risiko verringerte. Weiterhin war die Wahrscheinlichkeit bei einer

Geschwindigkeit des Projektils von 60 km/h am höchsten, während auch hier eine *höhere* Geschwindigkeit die Wahrscheinlichkeit verringerte.

## 4.6. Herzmodell mit gekoppelten Oszillatoren

Um Modelle für den Herzrhythmus zu finden, kann man sich entweder an der Physiologie oder der Signalerzeugung orientieren. Im ersteren Fall geht man von den Zellen aus, was wie bei Pflanzen oder Tieren zu sehr umfangreichen und komplizierten Modellen führt und eine hohe Rechenleistung benötigt. Deshalb wird versucht, Makromodelle zu finden, die die wichtigsten Eigenschaften beschreiben.

Beim Herz können z.B. Modelle verwendet werden, die aus ein, zwei oder drei Oszillatoren bestehen. Sie erzeugen den Rhythmus des Sinusknotens und zusätzlich den des AV-Knotens und des His-Bündels mit dem Purkinje-Fasern. Die Oszillatoren sind miteinander gekoppelt, wobei der Sinusknoten die höchste Eigenfrequenz besitzt und die beiden anderen Oszillatoren (AV-Knoten und Purkinje-Fasern) damit von außen ansteuert (siehe Abbildung 4.1). Die Kopplungen sind besonders stark zwischen Sinus- und AV-Knoten und zwischen AV-Knoten und His-Bündel mit den Purkinje-Fasern. Andere Kopplungen (siehe gestrichelte Pfeile im unteren Teil der Abbildung 4.1) sind zwar auch vorhanden, aber wesentlich schwächer, so dass sie bei der Modellbildung zunächst nicht berücksichtigt zu werden brauchen.

### 4.6.1. Schrittmacherzellen im Herz

Nervenzellen können nach Anregung von außen und auch selbständig elektrische Impulse erzeugen, wobei die meisten Impulse weiterleiten, um am Zielort eine gewisse Wirkung zu erzeugen (z.B. Kontraktion von Muskeln). Die ersten Untersuchungen und quantitativen Beschreibungen der Ionenkanäle einer Zelle, die einen Impuls erzeugen, hatten [Hodgkin und Huxley \(1952\)](#) am Riesenaxon des Tintenfisches durchgeführt, wofür sie den Nobelpreis erhielten. Die von ihnen aufgestellten Gleichungen beschrieben die erzeugten Impulse zwar richtig, waren jedoch sehr kompliziert. [FitzHugh \(1961\)](#) konnte diese ohne wesentlichen Verlust der korrekten Impulsdarstellung stark vereinfachen. Das gelang auch unabhängig davon [Nagumo et al \(1962\)](#) und dies führte zum gemeinsamen FitzHugh-Nagumo-Modell:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v - \frac{1}{3}v^3 - w + I_{ext} \\ \tau\dot{w} &= v - a - bw\end{aligned}\tag{4.1}$$

$v$  ist dabei das Membranpotential,  $w$  und  $\tau$  Hilfsvariablen und  $I_{ext}$  ein externer Strom;  $\dot{v}$  und  $\dot{w}$  sind wie üblich, die ersten Ableitungen von  $v$  und  $w$ .

FitzHugh nennt dieses Modell auch Bonhoeffer-van-der-Pol-Oszillator, da die Gleichungen für  $a = b = 0$  als Spezialfall den van-der-Pol-Oszillator beschreiben. Auch ohne äußere Anregung kommt es zu Schwingungen, die das Potential einer Schwingungserzeugenden Nervenzelle nachbilden. Im allgemeinen Fall kann aber an Stelle der

Parameter  $a$  und  $b$  der ursprüngliche Van-der-Pol-Oszillator auf andere Weise erweitert werden, um wichtige Eigenschaften des Aktionspotentials zu beschreiben und auf einfachere Art die Frequenz und Schwingungsstabilität zu beeinflussen, ohne dass sich die Signalform wesentlich ändert (siehe [Grudzinski und Zebrowski \(2004\)](#)). Dies führte zu der modifizierten Gleichung:

$$\ddot{x} + \alpha(x - v_1)(x - v_2)\dot{x} + x(x + d)(x + e)/ed = 0, \quad d, e, \alpha > 0 \quad (4.2)$$

Das zugehörige Scilab-Modell wird in [Abbildung 4.8](#) dargestellt. Damit kann jedoch nicht nur das Aktionspotential einer einzigen Nervenzelle, sondern vieler dieser gleichartigen Nervenzellen beschrieben werden (z.B. im Sinus-Knoten).

Dieser modifizierte Van-der-Pol-Oszillator ist jedoch gegenüber äußeren Einflüssen nicht stabil. Wird zusätzlich auf den Eingang ein Impuls angelegt (Modell dazu in [Witte und Engelmann \(2016\)](#)), so kann dieser je nach Zeitpunkt und Amplitude bewirken, dass die Schwingungen aussetzen ([Abbildung 4.9](#), obere Kurve) oder ganz aufhören ([Abbildung 4.9](#), untere Kurve).

#### 4.6.2. Kopplung des Sinus- mit dem Atrioventrikular-Knoten

Der Sinusknoten des Herzens besteht aus mehreren gleichartigen Herzzellen, die selbstständig eine Schwingung erzeugen können. Da sie der Schwingung einer einzigen Herzzelle entspricht, eignet sich das Modell von [Grudzinski und Zebrowski \(2004\)](#) ([Abbildung 4.8](#)) auch als Modell für den ganzen Sinusknoten. Dieser beeinflusst nun den AV-Knoten, der ebenfalls aus gleichartigen Schwingungs-erzeugenden Herzzellen besteht, die aber eine geringere Eigenfrequenz besitzen. Der Sinusknoten wirkt daher durch seine Kopplung mit dem AV-Knoten als Schrittmacher-Knoten: Die Herzzellen des AV-Knotens erzeugen mit der gleichen Frequenz wie die Herzzellen des Sinusknotens ein Aktionspotential. Beide Schwingungen - die des Sinusknotens und die verzögerte des AV-Knotens - ergeben gemeinsam durch eine gewichtete Überlagerung ein verändertes Signal, welches auch pathologische Eigenschaften bei einem realen EKG-Signal beschreiben kann. Ein äquivalentes Modell in Scilab/xcos zeigt die [Abbildung 4.11](#).

Je nach der Größe des Kopplungsfaktors vom Sinusknoten zum AV-Knoten können die beiden Oszillatoren mit ihren Eigenfrequenzen schwingen und wie ein einzelner Oszillator auf äußere Einflüsse reagieren, z.B. mit teilweisem oder ganzem Aussetzen der Schwingung oder -bei stärkerer Kopplung- mit der gleichen Frequenz schwingen. Ist die Eigenfrequenz des AV-Knotens zu gering, um dem Signal des Sinusknotens folgen zu können, kommt es zu Aussetzern (siehe [Witte und Engelmann \(2016\)](#)). Im schlimmsten Fall setzen bei zu unterschiedlichen Eigenfrequenzen von Sinus- und AV-Knoten die Schwingungen des AV-Knotens (der die Hauptkammern des Herzens, siehe [Abbildung 4.1](#), zum Blutpumpen bringt!) diese ganz aus und das Herz hört auf zu schlagen (siehe [Abbildung 4.12](#)).

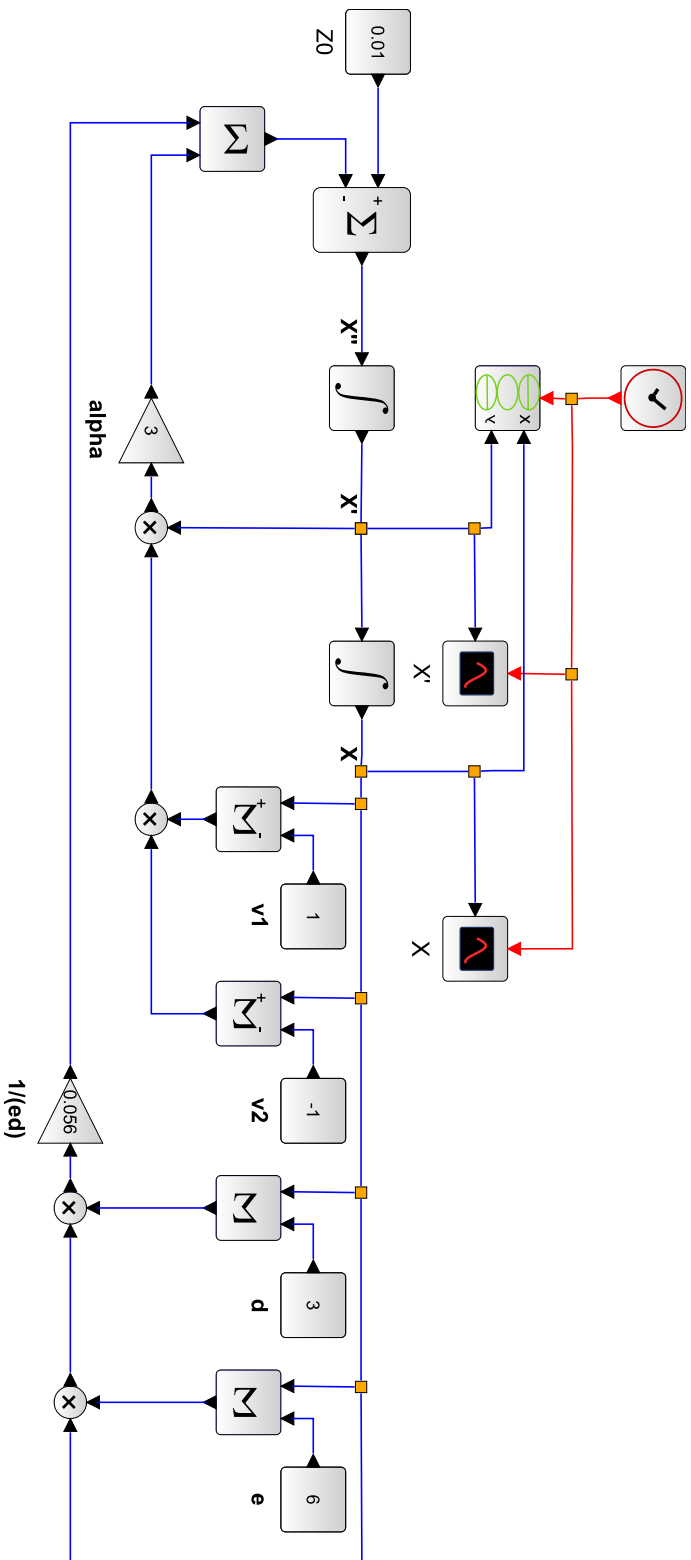


Abbildung 4.8.: Ein Van-der-Pol-Oszillator nach [Grudzinski und Zebrowski \(2004\)](#) gemäß Gleichung [4.2](#) simuliert das Aktionspotential einer Schwingungs-erzeugenden Nervenzelle oder eines ganzen Nervenbündels gleichartiger Zellen (z.B. des SA- oder AV-Knotens im Herz). Der Parameter  $\alpha$  ändert sowohl den diastolischen als auch den refraktären Zeitschnitt des Herzschlages,  $v_1$  und  $v_2$  verändern den Wert des Ruhepotentials, und die Parameter  $e$  und  $d$  können benutzt werden, um die Periodenlänge der Herzschläge zu beeinflussen; alles andere einschließlich der Form des EKG bleibt hingegen unverändert. Somit können alle Parameter die Herzschlagrate ändern, aber in unterschiedlicher Weise.

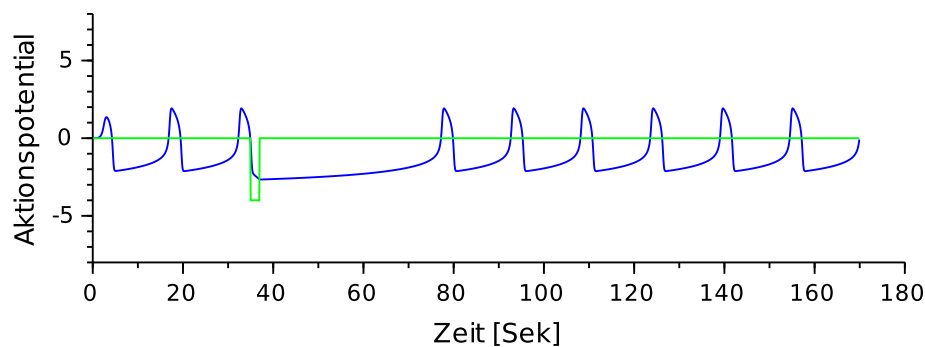


Abbildung 4.9.: Aktionspotential  $x(t)$  eines Van-der-Pol-Oszillators (in Abbildung 4.8) setzt kurz (2 Zeiteinheiten, Amplitude -4), wobei auch der Zeitpunkt des Impulses wichtig ist. Siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#).

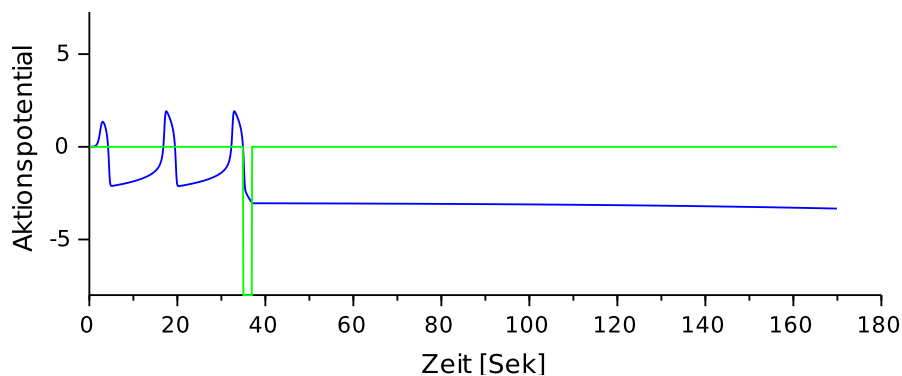


Abbildung 4.10.: Aktionspotential  $x(t)$  eines Van-der-Pol-Oszillators (in Abbildung 4.8) setzt völlig aus (Amplitude -7), wobei auch der Zeitpunkt des Impulses wichtig ist. Siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#).

### 4.6.3. Kopplung aller drei Schrittmacher-Zentren

Mit den zwei Oszillatoren, die die Kopplung des Sinus- mit dem AV-Knoten beschreiben, lassen sich schon viele Eigenheiten des Herzschlags erklären. Die verschiedenen Signale sind aber noch nicht denen ähnlich, die an der Körperoberfläche als EKG-Signal  $x_{EKG}(t)$  gemessen werden. Das liegt daran, dass auch das HIS Bündel und die Purkinje Fasern je einen eigenen Oszillator darstellen; beide haben einen Anteil am EKG-Signal (siehe Abbildung 4.1) und ihre Ausgangssignale überlagern sich mit denen des Sinusknotens, um dann verschieden stark an der Körperoberfläche zu wirken. Das EKG-Signal kann daher näherungsweise linear durch eine mit Dämpfungsfaktoren gewichtete Addition dieser Signale beschrieben werden (siehe [Gois und Savi \(2009\)](#) und [Witte und Engelmann \(2016\)](#)). Die Erregung der Herzpumpe vom Sinusknoten über den Vorhof und dann über den AV-Knoten zur Hauptkammer ergibt sich durch die Kopplung der drei Oszillatoren

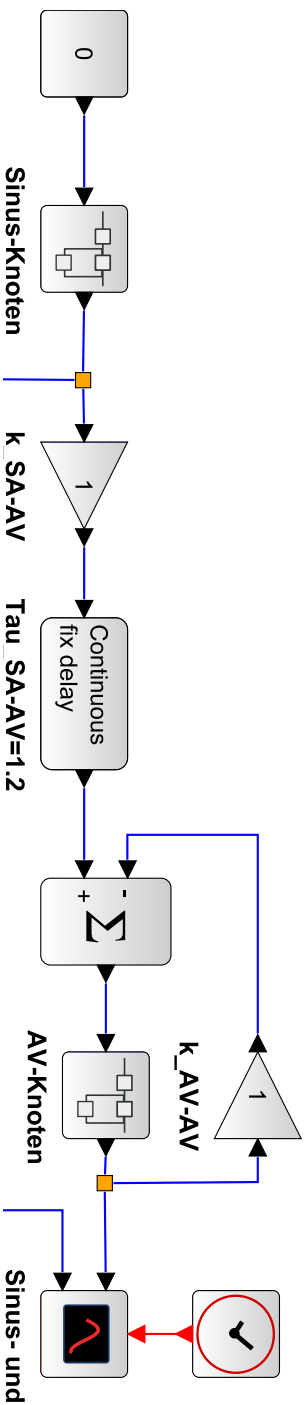


Abbildung 4.11.: Oszillatormodell mit SA- und AV-Knoten des Herzens nach [Zebrowski et al \(2007\)](#), wobei hier noch eine Verzögerung  $\tau_{SA-AV} = 1.2$  des Sinusknotensignals eingefügt wurde, bevor dieses an den Steuerungseingang des AV-Knotens gelangt.  $k_{SA-AV}$  und  $k_{AV-AV}$  sind die Dämpfungsfaktoren zwischen Sinus- und AV-Knoten und Rückkopplung des AV-Knotens von seinem Ausgang auf den Eingang. Beide besitzen den Wert 1. Sowohl der Sinusknoten als auch der AV-Knoten werden in Scilab/Xcos durch ein kleines separates Netzwerk (Superblock) dargestellt (siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#)).

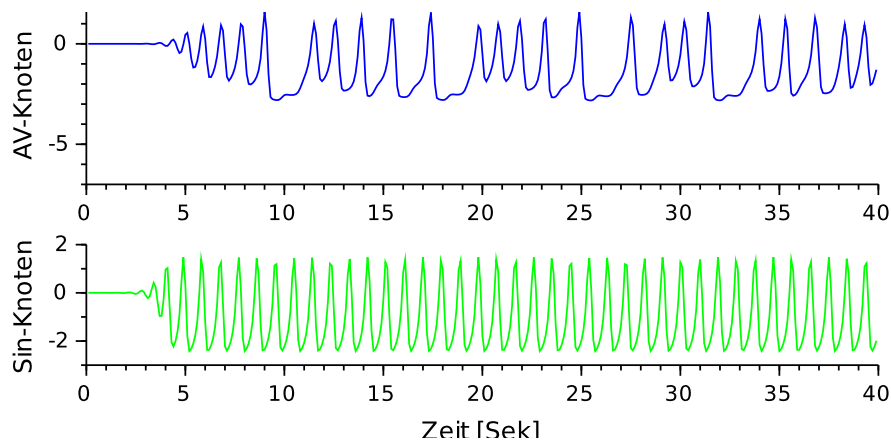


Abbildung 4.12.: Simulation der Signale des Sinusknotens (unten, grün) und der nicht synchronisierbaren Schwingungen des AV-Knotens (oben, blau) beim Herz mit dem Grudzinski-Zebrowski Modell in Abbildung 4.11. Bei stärkerer Kopplung des Sinusknotens an den AV-Knoten würden die Schwingungen des AV-Knotens nach unregelmäßigen Aussetzern ganz aufhören, d.h. den Singularitätspunkt erreichen ( $k_{SA-AV} = 12$ ,  $k_{AV-AV} = 1$ ,  $e_{SA} = 12$  und  $e_{AV} = 7$ ). Siehe auch Witte und Engelmann (2016).

in einer Richtung, nämlich vom SA- zum AV- und dann zum HP-Oszillator, so wie es im unteren Teil der Abbildung 4.1 dargestellt ist.

Ein entsprechendes Modell in Scilab/xcos (Witte und Engelmann, 2016) zeigt auch noch Störungen durch Schwankungen der EKG-Grundlinie (z.B. bei verändertem Hautkontakt) und Rauschen (z.B. bei 50 Hz-Netzbrumm, Leuchtstoffröhren-Einflüsse, Radiowellen). Die erzeugten Signale der drei Schrittmacher-Systeme und das daraus resultierende EKG-Signal ohne Störungen zeigt Abbildung 4.13. In dieser Abbildung kann man sehr schön sehen, woraus die einzelnen Anteile eines EKG-Signals bestehen. Die P-Wellen kommen vom Signal des Sinusknotens und der QRS-Komplex entsteht aus der Zusammenarbeit von AV-Knoten und Hisbündel mit Purkinje-Fasern. Die T-Welle (siehe Abbildung 4.15) wird hauptsächlich vom Hisbündel mit den Purkinje-Fasern erzeugt.

Mit dem Drei-Oszillatoren-Herzmodell von Gois und Savi (2009) lassen sich auch verschiedene EKGs bei Herzkrankheiten simulieren, z.B.

- AV-Rhythmus
- His Bündel-Rhythmus
- Vor- und Haupt-Kammerflimmern- und Flattern
- AV-Block
- Ausfall von Herzschlägen
- Extrasystolen



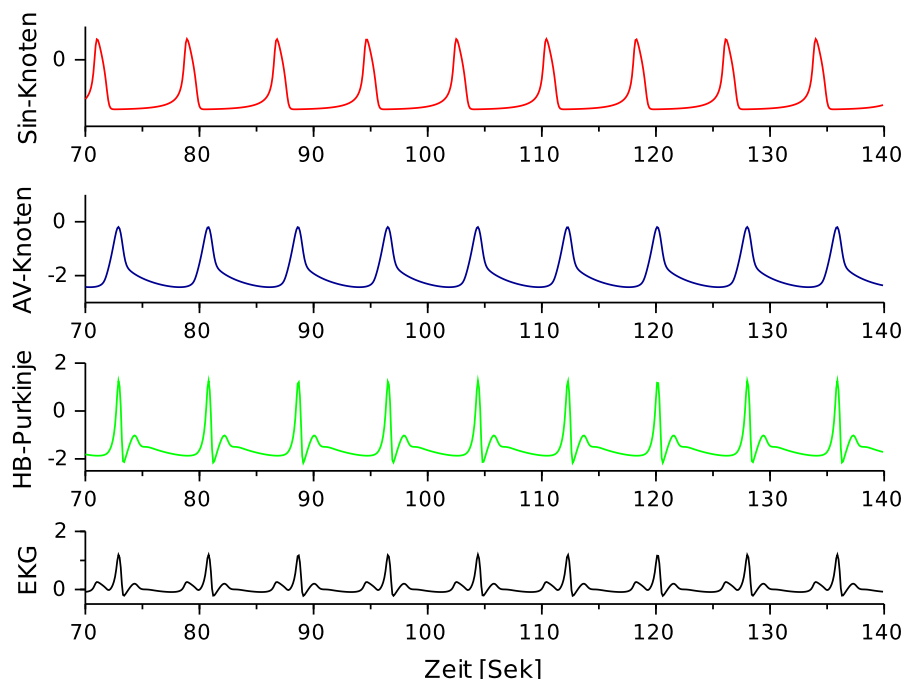


Abbildung 4.13.: Simulation der Signale bei der EKG-Erzeugung durch die drei Schrittmacher Sinusknoten (oben, rot), AV-Knoten (darunter, blau) und HP-Purkinje-Fasern (grün) beim Herz. Das EKG (schwarz) setzt sich aus den drei Kurven zusammen. Drei-Oszillatoren-Herzmodell von [Gois und Savi \(2009\)](#), siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#).

- Sinus-Brady und Tachykardie

Ein besonders tragischer Fall ist der plötzliche Herztod. Er kann z.B. durch einen externen Impuls erzeugt werden und lässt sich ebenfalls mit diesem Modell simulieren. [Abbildung 4.16](#) zeigt die Auswirkung eines negativen kurzen Impulses am Sinusknoten mit einer Breite von 0.216 und einer Amplitude 1 bei der 80ten Zeiteinheit: Zwei Herzschläge setzen aus, bevor der normale Sinusrhythmus wieder auftritt.

Dauert dieser Impuls nur 0.157% länger, nämlich 0.21634 statt 0.216 Zeiteinheiten, entsteht eine Asystole und das Herz hört auf zu schlagen (plötzlicher Herztod, siehe [Abbildung 4.17](#)).

Herzrhythmen -wie sie in den EKG-Messungen registriert werden können. zeigen also unter bestimmten Bedingungen und spezifischen Störungen arrhythmische Passagen oder völliges Aussetzen des Herzschlages. Wir wollen uns im nächsten Kapitel einem weiteren Phänomen von Arrhythmie zuwenden, das bei der photoperiodischen Reaktion einer Kurztagpflanze beobachtet wurde.

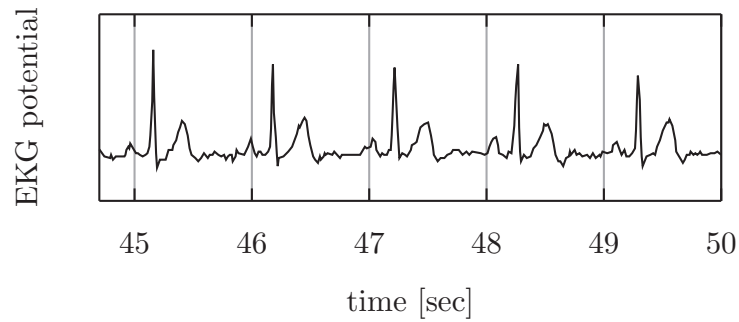


Abbildung 4.14.: EKG Signal von Karl-Heinz Witte, eigene Messung. Vergleiche mit Abbildung 4.13, unterste Kurve und siehe Abbildung 4.15.

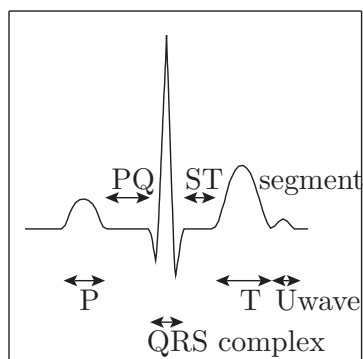


Abbildung 4.15: Schema eines EKG Signals (siehe Abbildung 4.14) und Bezeichnungen: P, T und Q Wellen, PQ und ST Abschnitte und QRS Komplex.

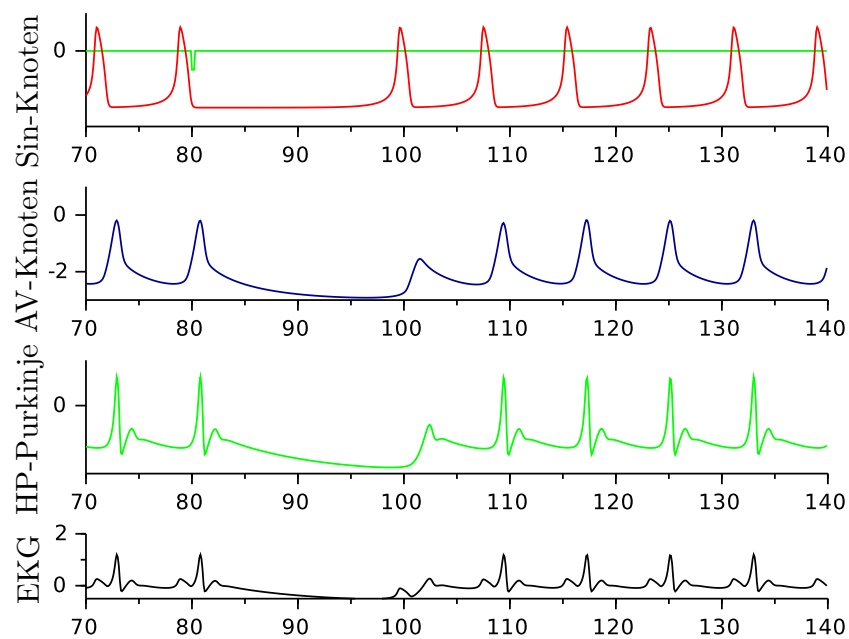


Abbildung 4.16.: Simulation der Signale bei der EKG-Erzeugung mit dem Drei-Oszillatoren-Herzmodell von [Gois und Savi \(2009\)](#), siehe auch [Witte und Engelmann \(2016\)](#). Wie [Abbildung 4.13](#), aber mit einem externen negativen Impuls am Sinusknoten (grün) zur Zeit 80 bei einer Amplitude von 1 und einer Breite von 0.216 Sek. Dabei setzen mindestens zwei Herzschläge aus, bevor der normale Sinusrhythmus wieder entsteht. Zeit in Sek.

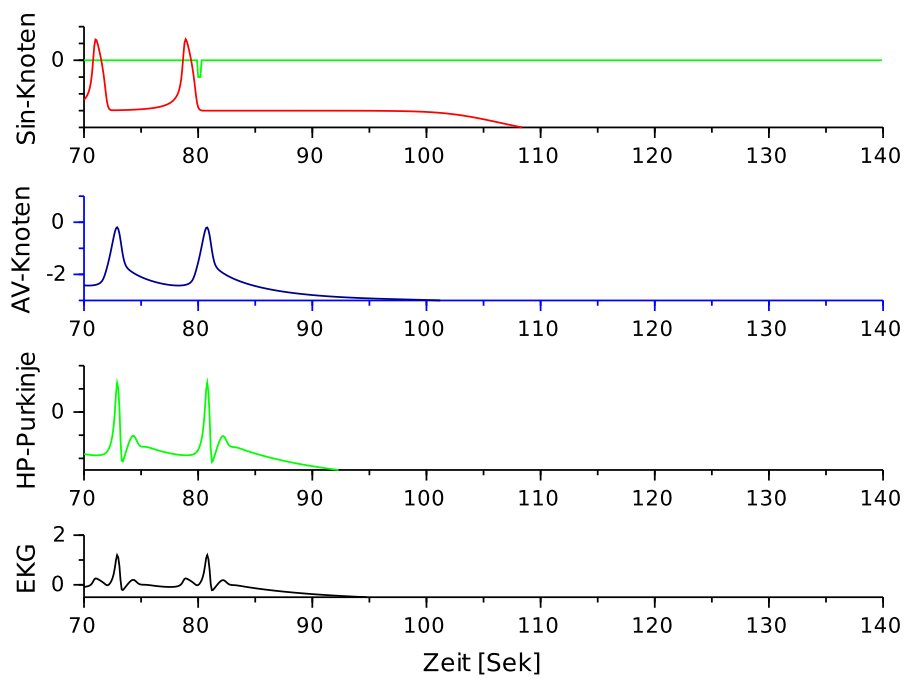


Abbildung 4.17.: Wie Abbildung 4.13, aber mit einem externen negativen Impuls am Sinusknoten (grün) zur Zeit 80 bei einer Amplitude von 1 und einer Breite von 0.21634 Sek (nur 0.157% länger gegenüber dem Beispiel in Abbildung 4.13). Es entsteht eine Asystole: Das Herz hört auf zu schlagen, der Singularitätspunkt ist erreicht.



## 5. Arrhythmie bei der photoperiodischen Reaktion der Kaiserwinde

Ein interessanter Fall von Arrhythmie wurde an der Kaiserwinde *Ipomoea nil* (früher *Pharbitis nil*) gefunden. Zunächst einiges zu der Pflanze, die zur Gattung der Prunkwinden und diese zur Familie der Windengewächse (Convolvulaceae) gehört. Samen der Sorte Violet lassen sich von der Marutane Trading Co. in Kyoto, Japan, beziehen. Sie werden ausgesät und bei 27-28 °C im Dauerlicht gehalten. Zwei Tage nach der Aussaat (Einzelheiten siehe [Rhythmen-in-Organismen](#)) keimen sie und können bereits dann zum Blühen induziert werden, wenn die Keimblätter sich entfaltet haben. Eine einzige Dunkelperiode von mindestens 9-10 Std genügt zur Induktion des Blühens. Da die Blütenanlagen bereits wenige Tage nach der Induktion zu erkennen sind, eignet sich die Pflanze hervorragend für photoperiodische Experimente.

So hatten [Takimoto und Hamner \(1964\)](#) Versuche durchgeführt, bei denen einer längeren Dunkelperiode von 48 Std eine 8 Std Dunkelperiode voraus ging. Dazwischen wurden Lichtperioden von 2, 4 und 6 Std gegeben, bevor die lange Dunkelperiode begann. In dieser wurde mit 5 Min Rotlicht, das verschiedenen Gruppen zu unterschiedlichen Zeiten gegeben wurde, die photoperiodische Empfindlichkeit abgetastet. Es zeigte sich, dass nach 4 und 6 stündiger Lichtperiode ein Rhythmus nachweisbar war, nicht aber nach zweistündiger Lichtperiode.

Diese Versuche wurden von [Bolig \(1970\)](#) aufgegriffen, die Ergebnisse aber anders interpretiert. Die zweistündige Lichtperiode wäre demnach ein Lichtpuls, der den circadianen Oszillator im singulären Punkt traf und Arrhythmie induzierte. Sie hat die Versuche variiert, indem die gesamte Dunkelperiode in der Kontrollgruppe 58 Std betrug. Versuchsgruppen erhielten nach 8 Std Dunkelheit Lichtperioden von 15 Min bis 4 Std. In der anschließenden Dunkelperiode wurde bis zur 58. Std alle 4 Std mit 5 Min hellrotem Testlicht ( $2330 \text{ erg/cm}^2/\text{sek}$ ) verschiedene Gruppen bestrahlt und die photoperiodische Reaktion (Zahl der Blüten) nach 2-3 Wochen bestimmt. Es ergaben sich Kurven, die in [Abbildung 5.1](#) dargestellt sind.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen interpretieren: Ein circadianer Rhythmus wird mit Beginn der Dunkelperiode induziert, der nach 8 Std eine kritische Phase erreicht, in der ein geeigneter Lichtpuls den Rhythmus ausschalten kann. Er darf nicht zu kurz und nicht zu lang sein. Die kurzen Hellrot-Testpulse beeinflussen den Rhythmus nicht, induzieren aber je nach Phasenlage eine unterschiedlich starke photoperiodische Reaktion.

Um nun die Bedingungen besser einzugrenzen, mit denen die Arrhythmie erreicht werden kann, wurde der Zeitpunkt der eingeschobenen Lichtperiode (statt Weißlicht wurde hellrotes Licht verwendet) und ihre Dauer variiert. Es zeigte sich, dass eine 45

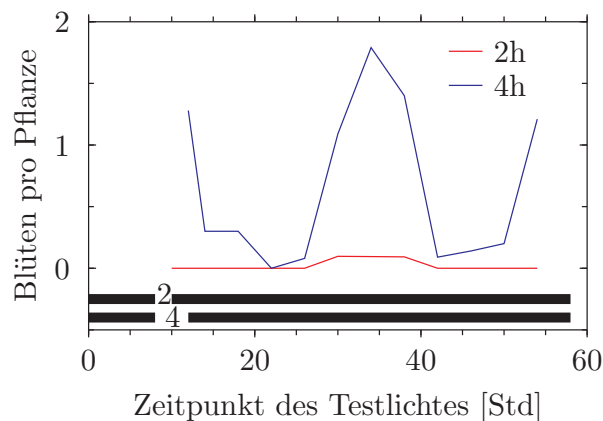


Abbildung 5.1.: Photoperiodische Reaktion von *Pharbitis nil* in einer 58 stündigen Dunkelperiode, in der nach 8 Stunden eine Weißlichtperiode von 0.5 (blau) oder 2 Stunden Länge gegeben wurde. Die anschließende lange Dunkelperiode wurde alle 4 Stunden mit einem 5 minütigen hellroten Testpuls abgetastet und die mittlere Zahl der Blüten für jede dieser Versuchsgruppen nach zwei bis drei Wochen bestimmt. Zur Interpretation siehe Text. Nach [Bollig \(1970\)](#)

minütige (hellrote!) Lichtperiode zwischen der 7. und 10. Std Arrhythmie induziert, also relativ breit wirkt. Desgleichen kann auch die Dauer variieren, da sowohl 45 als auch 60 Min hellrotes Licht Arrhythmie bewirkt.

Daraus lässt sich schließen, dass ein Oszillator die photoperiodische Empfindlichkeit der Blühinduktion steuert und dass dieser durch einen Lichtpuls in einen singulären Zustand versetzt werden kann. Dann findet keine Blütenbildung mehr statt. Das wäre ein sehr deutlicher Hinweis darauf, dass die Hypothese von Bünning, ein circadianer Oszillator sei für die Zeitmessung der photoperiodischen Reaktion verantwortlich, richtig ist.

Die Frage ist, ob dieser kritische Puls den Oszillator wirklich angehalten hat. Dann müsste ein zweiter Lichtpuls (von 4 Std Dauer), nach dem kritischen gegeben, unabhängig vom Zeitpunkt den Oszillator wieder anstoßen und es müsste wieder zur Blütenbildung kommen. So war es auch: In allen Fällen bewirkte der zweite Lichtpuls maximale Blütenbildung. Trifft dagegen der zweite Lichtpuls einen Oszillator, der nicht arrhythmisch war (weil er von einem nicht-kritischen ersten Puls getroffen war), hängt die Blühstärke vom Zeitpunkt ab, zu dem das Testlicht kam.

Allerdings wäre es sehr viel überzeugender, wenn man nicht die Blütenbildung als Zeiger des circadianen Oszillators verwendet hätte, sondern einen anderen Zeiger, der nicht mit der Blütenbildung verknüpft ist. Es wurde geprüft, ob Blattbewegungen oder Transpiration tagesperiodisch schwanken, was aber unter den gewählten Bedingungen nicht der Fall war. Man müsste also weitere Vorgänge prüfen, um einen schwingenden Zeiger zu finden. Geeignet wären z.B. die Expression Uhr-kontrollierter Gene wie *cab*. Dann könnte man testen, ob ein Licht-empfindlicher Haupt-Oszillator diesen Zeiger *und* die Zeitmessung der photoperiodischen Blühinduktion steuert: In diesem Fall müsste

Arrhythmie des Oszillators auch alle peripheren Schwinger in Arrhythmie versetzen. Alternativ könnten mehrere Oszillatoren vorhanden sein, die untereinander gekoppelt und durch Zeitgeber miteinander synchronisiert sind. Schaltet man den Oszillator durch einen kritischen Lichtpuls aus, der für die photoperiodische Zeitmessung zuständig ist, müssen nicht notwendigerweise auch die anderen physiologischen Schwingungen ausgeschaltet werden. Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass bei *Ipomoea nil* die photoperiodische Blühinduktion von einem anderen Oszillator gesteuert wird wie die Blattbewegung (Bollig, 1975).





## 6. Weitere Beispiele für den singulären Punkt

### 6.1. Circadiane Beispiele

Nach den Untersuchungen von Winfree an *Drosophila* versuchte man, auch an anderen Organismen Arrhythmie zu erzeugen. Da es sich beim Schlüpfen von *Drosophila* um einen tagesperiodischen Populationsrhythmus handelt, der sich nur mit zahlreichen Fliegen zu erkennen gibt, lag es nahe, nach einem Beispiel zu suchen, bei dem bereits am Einzeltier ein Rhythmus für längere Zeit zu beobachten ist. Eric Peterson in England fand in Stechmücken und ihrer Aktivität ein geeignetes Objekt. Sie sind in der Dämmerungszeit abends und morgens aktiv. Wird die Aktivität der Tiere individuell registriert, kann man tatsächlich mit einem kritischen Lichtpuls ihren Rhythmus massiv beeinflussen (Peterson, 1980, 1981b,a).

An anderen Insekten ist das nicht gelungen. So versuchte Gottfried Wiedenmann in Tübingen, an Küchenschaben ihren Aktivitätsrhythmus durch eine gezielte Belichtung auszuschalten. Aber vergeblich (Wiedenmann, 1977). Auch an *Drosophila*-Fliegen war es nicht möglich, ihren Aktivitätsrhythmus durch einen kritischen Puls zu beseitigen.

Bei einzelligen Algen gelang es in einigen Fällen, Arrhythmie zu induzieren. Beim Augentierchen *Euglena* kann die Zellteilung, die unter bestimmten Bedingungen tagesperiodisch erfolgt, durch einen gezielten Lichtpuls arrhythmisch gemacht werden. Die Zellen teilen sich danach zu beliebigen Zeiten, und nicht nur in bestimmten Zeitfenstern, die durch die Tagesuhr geöffnet werden. Bei *Chlamydomonas*, einer 10 bis 20 µm großen einzelligen Grünalge im Süßwasser und in feuchter Erde, wurde von Johnson und Kondo (1992) beobachtet, dass durch einen Lichtpuls geeigneter Stärke und in einer kritischen Phase gegeben der Phototaxis-Rhythmus verschwand. Bei *Lingulodinium polyedra*<sup>1</sup>, einem Dinoflagellaten, kann eine kritische Dosis von Anisomycin (300 nM) den Glimm-Rhythmus stoppen (Taylor et al, 1982).

Am Sibirischen Hamster *Phodopus sungorus* wurde Arrhythmie der lokomotorischen Aktivität, der Körpertemperatur, des Schlaf-Wach-Rhythmus und des Melatoninspiegels induziert. Dazu wurde ein Lichtpuls in der Nacht gegeben, der den Rhythmus vorverschob, und in der nächsten Nacht ein zweiter Lichtpuls, der den Rhythmus verzögerte (Steinlechner et al, 2002; Ruby et al, 2004; Barakat et al, 2005). Die Arrhythmie trat innerhalb von 2 bis 5 Tagen auf und verschwand nicht, obwohl die Tiere sich dauernd im LD-Wechsel befanden.

Grone et al (2011) untersuchten bei solchen Tieren die Expression von Uhr-Genen

---

<sup>1</sup>alter Name *Gonyaulax*

im suprachiasmatischen Kern (SCN), dem zentralen Schrittmacher der circadianen Rhythmen. Die mRNA schwankte nicht mehr tagesperiodisch. Das könnte bedeuten, dass die einzelnen Oszillatoren im SCN nicht mehr synchron miteinander schwangen (Desynchronie) oder aber, dass die Amplituden der Schwingungen so stark reduziert wurden, dass der singuläre Punkt erreicht wurde. Letzteres wurde bereits von [Leloup und Goldbeter \(2008\)](#) für die Licht-induzierbaren Uhr-Gene *per1* und *per2* vorausgesagt. Hier wurde nun gefunden, dass auch *bmal1* nicht mehr oszillierte. Die mRNA der Uhr-Gene befanden sich in einem niedrigen Expressionszustand, was dafür spricht, dass sich das circadiane System im Singularitätspunkt befand.

Auch beim Menschen gibt es Hinweise auf Arrhythmie. Da das circadiane System nur dann, in einen singulären Zustand gebracht werden kann, wenn eine starke Reaktion auf einen Reiz stattfindet (eine Phasenresponse vom Typ 0, siehe [Abbildung 3.5](#)), musste diese zunächst nachgewiesen werden, was [Czeisler et al \(1989\)](#) bei Messungen der Körpertemperatur gelang<sup>2</sup>. [Jewett et al \(1991\)](#) zeigten, dass durch einen unkonventionellen Lichtreiz an drei Tagen zu einem Zeitpunkt, an dem das circadiane System am stärksten auf Licht reagiert, die Amplitude stark verringert wurde und in einigen Fällen der Rhythmus völlig verschwand. Ein früheres Modell des circadianen Systems des Menschen ([Kronauer, 1990](#)) wurde deshalb verbessert und erfolgreich getestet ([Jewett und Kronauer, 1998](#); [Jewett et al, 1999, 1994](#); [Kronauer et al, 1982](#)).

[Ukai und Ueda \(2010\)](#); [Ukai et al \(2007\)](#) prüften experimentell die Frage, ob desynchrone oder arrhythmische Oszillatoren für das Verschwinden des Rhythmus verantwortlich sind. Sie fügten Melanopsin in Säuger-Zellen (Rat-1 Kulturen) ein und machten sie dadurch Licht-empfindlich. Der Rhythmus konnte kontinuierlich gemessen werden. Sie interpretieren ihre Daten so, dass die Arrhythmie durch desynchrone Oszillatoren zustande kommt.

## 6.2. Roter Brotschimmel *Neurospora crassa*

Der rote Brotschimmel *Neurospora crassa* ist ein echter Schlauchpilz, der zur Klasse der Sordariomycetes gehört. Er bildet im Dunklen (oder in rotem Sicherheitslicht) tagesperiodisch Konidien, eine besondere Form von Sporen. In Wachstumsröhrchen aus Glas zeigen sich diese als gelbrote Bänder (siehe [Abbildung 6.1](#) und [Ruoff-Neurospora](#)) Lichtpulse und Temperaturstufen (wärmer oder kälter) verschieben diesen circadianen (etwa 24-stündigen) Rhythmus, wie Phasenrespons-Kurven zeigen. Bei starken Pulsen oder Stufen sind diese vom Typ 0, bei schwachen vom Typ 1 ([Abbildung 6.2](#)). Wird die Störung zum richtigen Zeitpunkt (CT 16 bei einer Temperaturstufe, CT 19 bei einem 15 Sek Lichtpuls) und in passender Stärke gegeben, verschwindet der Rhythmus und die Konidienbildung erfolgt für einige Tage gleichmäßig ([Huang et al, 2006](#)). Danach werden die Konidien wieder in Bändern gebildet. Der Singularitätspunkt ist also nicht stabil und das System kehrt zum Grenzyklus zurück.

Die molekularen Grundlagen der Neurospora Uhr sind gut bekannt (siehe [Abbildung](#)

<sup>2</sup>Dabei kann ein langer Lichtpuls von 6.5 Std auch von 6 durch jeweils eine Stunde getrennten 15 minütigen

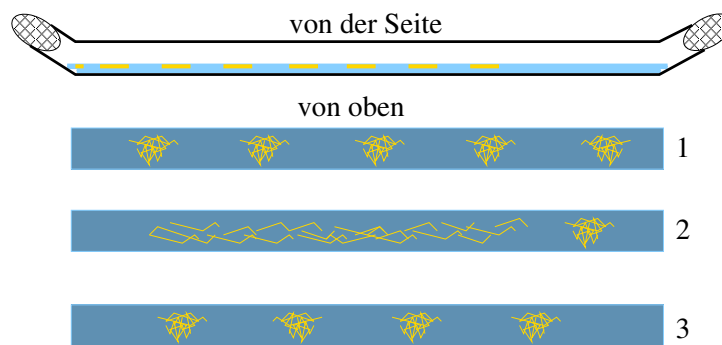


Abbildung 6.1.: Wachstumsrohr aus Glas (oben) Unten: Neu Phase (nach der Temperaturstufe, y-Achse) gegen die alte Phase aufgetragen, zu der die Temperaturstufe erfolgte (x-Achse). Kurven schwacher Reaktionen verlaufen in der Nähe der Diagonalen (diese würde überhaupt keine Verschiebung darstellen), Kurven starker Reaktionen verlaufen mehr horizontal (sehr starke Pulse würden zu einer Kurve führen, die horizontal durch den Nullpunkt läuft. Nach [Huang et al \(2006\)](#)).

6.3 und die Legende). FRQ und WCC sind wichtige Komponenten. Es wurde gezeigt, dass FRQ nach der singulären Behandlung nicht mehr circadian oszilliert. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine schwache Störung genügt, den Rhythmus wieder anzustoßen. Das spricht für echte Arrhythmie und gegen eine Desynchronie, bei der die einzelnen Oszillatoren weiter schwingen, aber in unterschiedlichen Phasen, sodass insgesamt kein Rhythmus zu erkennen ist. Würden die Oszillatoren durcheinander schwingen, müsste ein kräftigerer Puls gegeben werden, um sie wieder zu synchronisieren.

Dass FRQ eine Zustandsvariable ist, konnte auch mit einem *wt,qaFRQ* Konstrukt gezeigt werden, in dem die Expression des *frq* Gens unter der Kontrolle eines mit Chinasäure induzierbaren Promotors steht. Eine 2 stündige Behandlung zum richtigen Zeitpunkt mit dieser Säure (die anschließend wieder ausgewaschen wird), bringt den Rhythmus der Konidienbildung für 3 bis 4 Tage zum Erliegen.

Diese experimentellen Befunde sprechen für ein Amplituden-Modell der *Neurospora* Uhr ([Lakin-Thomas et al, 1991](#)), die im singulären Zustand nicht mehr oszilliert.

### 6.3. Jahresrhythmische und ultradiane Beispiele

Die bisherigen Beispiele betrafen circadiane Rhythmen. Es wurde aber auch Arrhythmie beim *Jahresrhythmus* eines Insekts, nämlich des Wollkrautblütenkäfers *Anthrenus verbasci* gefunden ([Miyazaki et al, 2007](#)). Er verpuppt sich jahresperiodisch [Blake \(1959\)](#), auch unter konstanten Bedingungen, der Rhythmus ist Temperatur-kompensiert, und er lässt sich durch eine vierwöchige Langtag-Behandlung verschieben, wobei im frühen (subjektiven) Winter der Rhythmus verzögert und im späten Winter verfrüht wird ([Miyazaki](#)

Belichtungszeiten ersetzt werden, obwohl dann die Lichtdauer nur 23 % beträgt ([Gronfier et al, 2004](#); [Jewett et al, 1994](#)).

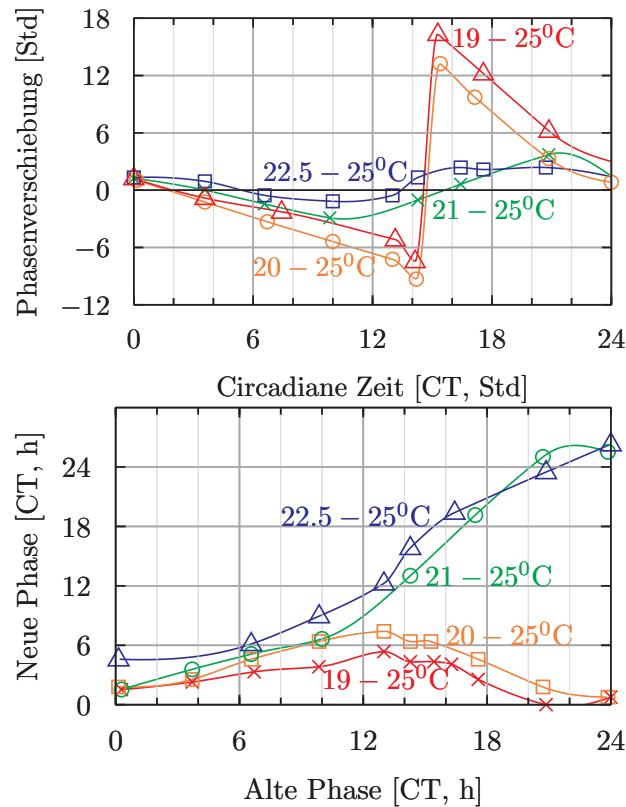


Abbildung 6.2.: Phasenrespons-Kurven der *Neurospora* Uhr. Oben: Phasenverschiebender Effekt einer Temperaturstufe zu verschiedenen Phasen (x-Achse) mit unterschiedlichen Höhen (19 – 25°C rot, 20 – 25°C orange, 21 – 25°C grün, 22.5 – 25°C blau). Phasenverzögerungen nach unten, -verfrühungen nach oben aufgetragen. Schwache Reaktionen (grüne und blaue Kurven) zeigen geringe, starke Reaktionen (rot und orange) kräftige.

Unten: Neue Phase (nach der Temperaturstufe, y-Achse) gegen die alte Phase aufgetragen, zu der die Temperaturstufe erfolgte (x-Achse). Kurven schwacher Reaktionen verlaufen in der Nähe der Diagonalen (diese würde überhaupt keine Verschiebung darstellen), Kurven starker Reaktionen verlaufen mehr horizontal (sehr starke Pulse würden zu einer Kurve führen, die horizontal durch den Nullpunkt läuft). Nach [Huang et al \(2006\)](#).

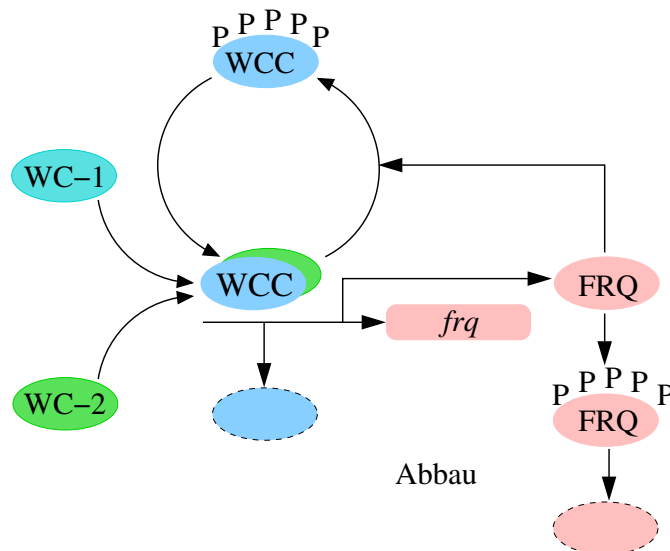


Abbildung 6.3.: Molekulares Modell der Neurospora Uhr, stark vereinfacht. Die Transkriptionsfaktoren WHITE COLLAR-1 (WC-1) und WHITE COLLAR-2 (WC-2) bilden ein Heterodimer WHITE COLLAR COMPLEX (WCC). Die nicht-phosphorylierte Form aktiviert am Beginn der Dunkelperiode die Transkription des Frequency Gens *freq* und wird dabei abgebaut (gestricheltes hellblaues Oval). Das FREQUENCY Protein (FRQ) reichert sich an, erreicht gegen Mittag ein Maximum und wird allmählich phosphoryliert. Hyperphosphoryliertes FRQ wird durch Proteosome abgebaut (gestricheltes rosa Oval). FRQ fördert die Phosphorylierung des WCC durch Kinasen. Hyperphosphoryliertes WCC wird dadurch inaktiv, sodass die Transkription des *freq* abnimmt und FRQ negativ reguliert wird. Das phosphorylierte WCC ist stabiler als das hypophosphorylierte. Zunahme des FRQ führt somit zu einer ansteigenden WCC Menge. Nach [Tseng et al \(2012\)](#).

et al, 2005). Die Phasenresponsekurve ist vom starken Typ und ähnelt der von im Dauerdunkel frei laufenden Tagesrhythmen. Arrhythmie ergab sich für Behandlungen mit vierwöchigen Langtagen, wenn sie zwischen diesen zwei Zeiten mit Verzögerung bzw Verfrühung gegeben wurden. Eine zweiwöchige Langtag-Behandlung führte zu einer schwachen Phasenresponsekurve.

Man kann aber auch bei Oszillationen, die kürzer als circadiane (tagesperiodische) sind, den sogenannten *ultradianen* Rhythmen, Arrhythmie induzieren. Hierzu im folgenden einige Hinweise:

Arthur Winfree fand bei der Glykolyse von Hefezellen, die unter bestimmten Bedingungen oszillatorisch abläuft, Arrhythmie, wenn ein bestimmter Reiz (Sauerstoff-Puls) gegeben wurde (Winfree, 1987a).

Beim Transpirationsrhythmus (Abgabe von Wasserdampf über die Spaltöffnungen) von Haferblättern gelang es, einen stabilen Singularitätspunkt nachzuweisen, der durch einen spezifischen Lichtpuls erreicht werden konnte (Johnsson et al, 1979).

Bei der indischen Telegraphenpflanze *Codariocalyx motorium* wurde die rhythmische Auf- und Ab-Bewegung der Seitenfieder durch einen elektrischen Gleichstrom-Puls gestoppt, wenn er zu einer bestimmten Phase erfolgte (siehe Abbildung 6.4 und Johnsson et al (2012)).

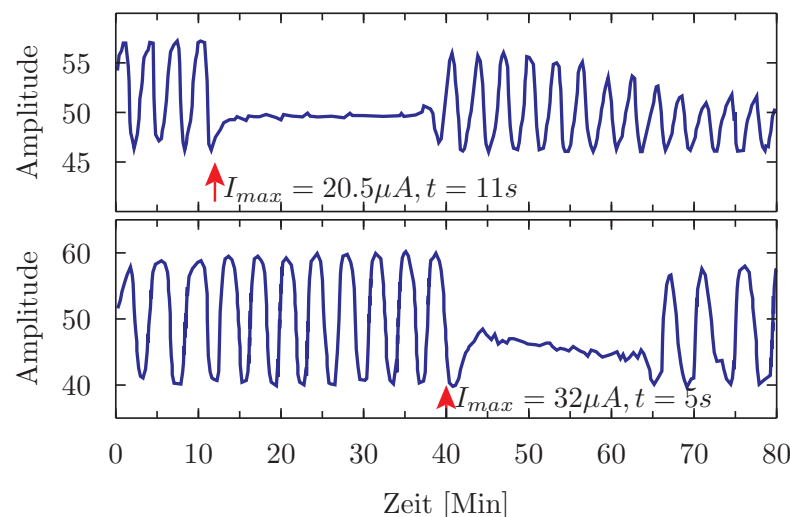


Abbildung 6.4.: Zwei Beispiele für Induktion von Arrhythmie durch Gleichstrom-Puls in abgesenkter Position (rote Pfeile, Stärke und Länge neben Pfeilen) des Seitenfieders von *Codariocalyx*. Nach einiger Zeit beginnen die Fiederblättchen spontan wieder zu schwingen. Nach Johnsson et al (1993).

Es ist möglich, dass Arrhythmie beim Menschen nicht nur das Herzflimmern bewirken kann. Auch das Atmen ist durch einen ultradianen Oszillator gesteuert. Der obere Larynx-Nerv von Katzen wurde gereizt (Paydarfar et al, 1986). Über diesen Nerv kommen normalerweise Impulse, die das Einatmen verkürzen und das Ausatmen verlängern. Die Forscher variierten den Beginn und die Dauer des Reizes und registrierten

die Aktivität des phrenischen Nerven zwischen Hirnstamm und Zwerchfell (Diaphragma). Je nach Reizdauer erhielten sie starke und schwache Phasenverschiebungen. Ein

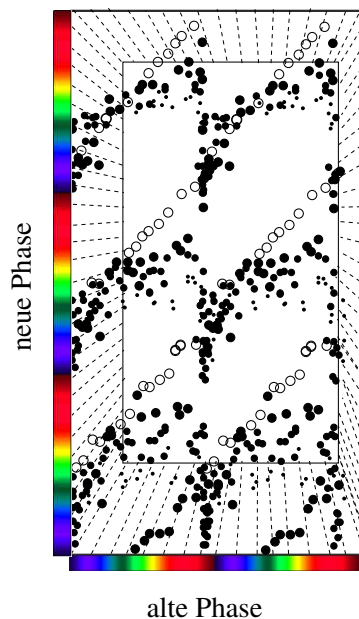


Abbildung 6.5: Reizung des oberen Larynx-Nerv von Katzen verkürzt das Einatmen und verlängert das Ausatmen. Beginn und die Dauer des Reizes wurden variiert und die Aktivität des phrenischen Nerven zwischen Hirnstamm und Zwerchfell registriert. Es ergaben sich starke (hinten, kleine Punkte, für 2 Sek) und schwache Phasenverschiebungen (vorn, große Punkte). Jeder Punkt steht für den Beginn des Einatmens. Ein Atemzyklus dauert 5 Sek (zwei Zyklen dargestellt). Schaut man von oben auf das Bild und kodiert die Phasen mit Farben, erhält man die Konturkarte in Abbildung 6.6. Aus [Winfree 1988](#).

Konturbild zeigt weiße Löcher bei einem Reiz von 0.75 Sek kurz vor der (erwarteten) Einatmung. Im Experiment wurde das Einatmen der erwachsenen Katzen nicht eingestellt<sup>3</sup>, aber die danach beobachteten Phasen waren nicht mehr voraussagbar. Es wäre möglich, dass bei manchen jungen Katzen ein solcher kritischer Puls die Atmung aussetzen lässt. Ähnliches könnte auch für den plötzlichen Krippentod von Kindern verantwortlich sein.

<sup>3</sup>der singuläre Zustand war also nicht stabil



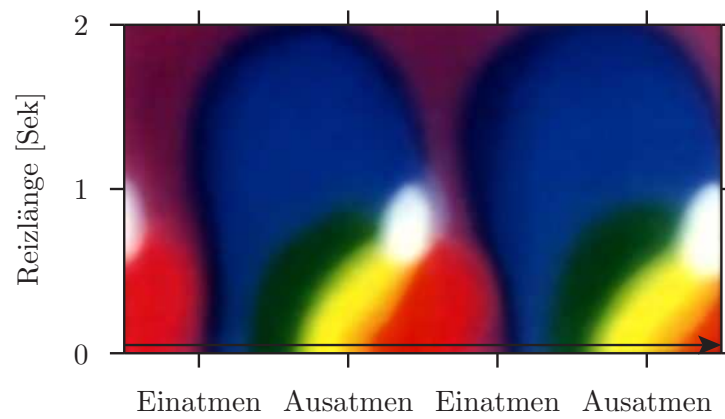


Abbildung 6.6.: Eine Konturkarte des Atemrhythmus der Katze: Schaut man von oben auf Abbildung 6.5 und kodiert die Phasen mit Farben, erhält man diese Konturkarte mit drei weißen Löchern. Nach [Winfree 1988](#).

# A. Anhang

## A.1. Grundlegende Begriffe der Chronobiologie

Hier werden einige Begriffe erklärt, die im Buch zum Teil an verschiedenen Stellen erwähnt werden und die nicht im Glossar kurz erklärt werden können.

### A.1.1. Schwingungen und ihre Eigenschaften

Am Beispiel der *Kalanchoe*-Blütenblattbewegung erklären wir hier einige Eigenschaften von Schwingungen. Wird eine Blüte zunächst in einem Wechsel von 12 h Licht und 12 h Dunkel (LD 12:12h) gehalten und dann am Ende der letzten Lichtperiode in DD (schwaches Grünlicht) übertragen, beobachten wir folgendes (siehe Abbildung A.1): Im LD öffnet sich die Blüte am Morgen, ist mittags geöffnet und schließt sich dann wieder, um in der Nacht maximal geschlossen zu sein. Die Periodenlänge beträgt 24 h. Wird die Blüte im DD registriert, verkürzt sich die Periode auf 22 h und die Amplitude der Schwingung verringert sich (Dämpfung).

Wird im DD ein Lichtpuls gegeben, verschiebt sich die Schwingung. Größe und Richtung dieser Verschiebung hängen von der Stärke des Lichtpulses ab und vom Zeitpunkt, zu dem der Lichtpuls gegeben wird. Licht in der subjektiven Tag-Zeit gegeben verschiebt wenig (siehe Abbildung A.2 unterste Kurve), aber in der Nacht kurz vor dem Minimum der Blüten-Öffnung gegeben verzögert ein Lichtpuls das Öffnen der Blüte und die Maxima der Kurve erscheinen später als die der ungestörten Kontrollen (siehe Abbildung A.2 mittlere Kurve im Vergleich zur unteren Kurve, der Kontrolle). Kurz nach dem Minimum gegeben verfrüht ein Lichtpuls das Öffnen der Blüte und die Maxima der Kurve erscheinen früher als auf Grund der Kontrollen zu erwarten (siehe Abbildung A.2 obere Kurve).

Belichtet man nun auch zu anderen Phasen andere Blüten mit je einem Lichtpuls und misst die resultierenden Verschiebungen ihres jeweiligen Rhythmus im Vergleich zu Kontrollen, kann man daraus eine Phasenresponskurve ableiten. Die Darstellung kann unterschiedlich sein und wird im folgenden erklärt.

### A.1.2. Phasenrespons-Kurve

Am besten versteht man die Verschiebungen der Rhythmen, wenn die Ergebnisse wie in Abbildung A.3 für *Kalanchoe* dargestellt werden. Aufgetragen werden dabei nur noch die Zeiten der Maxima und Minima der Blütenblattbewegung und das Schema der Belichtung. Außerdem sind zahlreiche Blüten gemessen worden, da die Werte von Blüte zu Blüte etwas streuen. Würden die Blüten nicht auf die Lichtpulse reagieren (z.B. bei

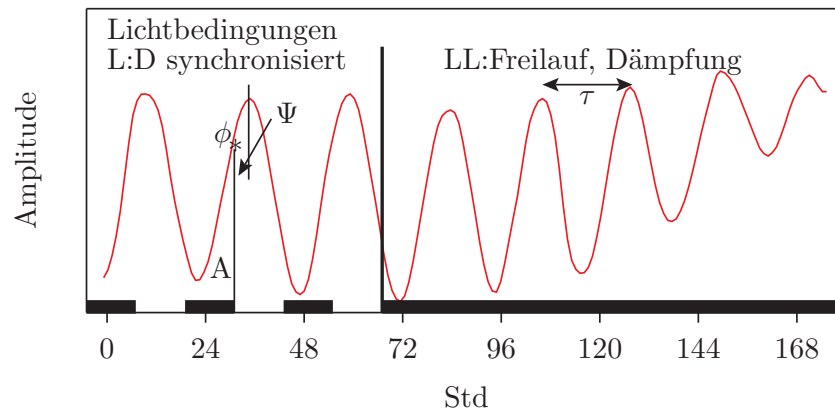


Abbildung A.1.: Beschreibung von Schwingungen: Ein Organismus mit einem endogenen (inneren) Oszillator wird durch den Licht-Dunkel-Wechsel (LD) der Umwelt synchronisiert (im Beispiel 12 Std Licht und 12 Std Dunkelheit). Die Periodenlänge beträgt 24 Std. Danach wird Dauerlicht (LL) angeboten. Nun zeigt der Organismus 'Freilauf' mit einer Periodenlänge, die kürzer ist als 24 Std. Außerdem dämpft in diesem Fall der Rhythmus im Dauerlicht aus. Phase  $\phi$  ist ein Zeitpunkt auf der Kurve (erste Senkrechte mit \*), Periodenlänge  $\tau$  ist der Zeitraum zwischen entsprechenden Phasen wie zum Beispiel zwei aufeinander folgende Maxima der Schwingung (Doppelpfeil), Amplitude  $A$  (Höhe der ersten Senkrechten) wird allgemein benutzt, um den  $y$ -Wert eines Punktes auf der Kurve mit der Phase  $\rho$  zu bezeichnen, aber auch, um den  $y$ -Wert des Maximums zu charakterisieren (eigentlich sollte dieser Wert 'Maximalamplitude' heißen). Phasenbeziehung  $\Psi$  ist der Zeitraum zwischen Maximum (zweite Senkrechte) und einem äußeren Ereignis wie zum Beispiel dem Wechsel zwischen Dunkelheit und Licht (Ende des zweiten Balkens über der  $x$ -Achse).

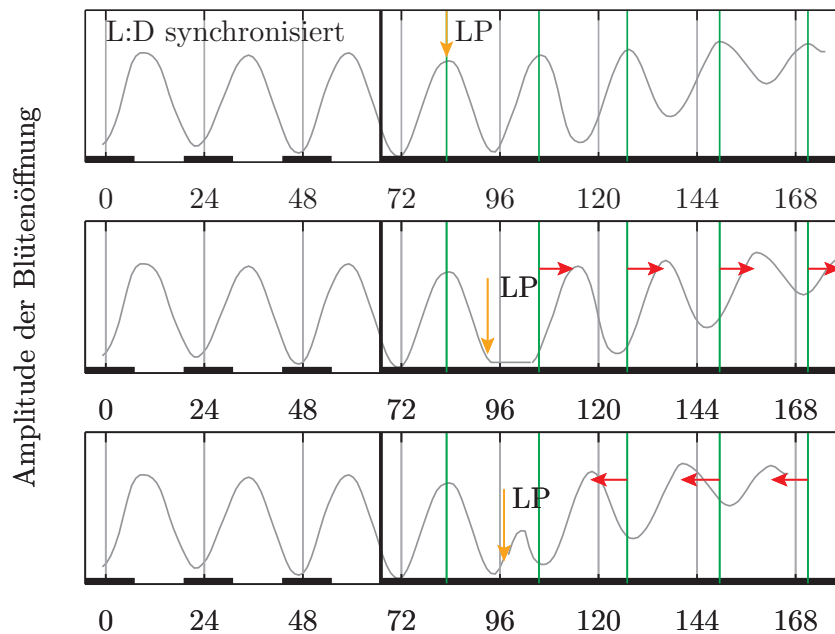


Abbildung A.2.: Wird einem schwingenden System (hier *Kalanchoe* Blüten) im DD ein Lichtpuls gegeben, verschiebt sich die Schwingung. Größe und Richtung dieser Verschiebung hängen vom Zeitpunkt ab, zu dem der Lichtpuls gegeben wird. Licht in der subjektiven Tag-Zeit gegeben verschiebt den Rhythmus nicht (obere Kurve, grüne Linien zeigen Maxima), in der subjektiven Nacht kurz vor dem Minimum der Blüten-Öffnung gegeben verzögert den Rhythmus (mittlere Kurve, rote Pfeile). Kurz nach dem Minimum gegeben verfrüht ein Lichtpuls den Rhythmus (untere Kurve, rote Pfeile).

sehr schwachen Intensitäten oder unwirksamen Wellenlängen des Lichtes), würden sie ihre Maxima und Minima zu den gleichen Zeiten haben wie die Kontrollen.

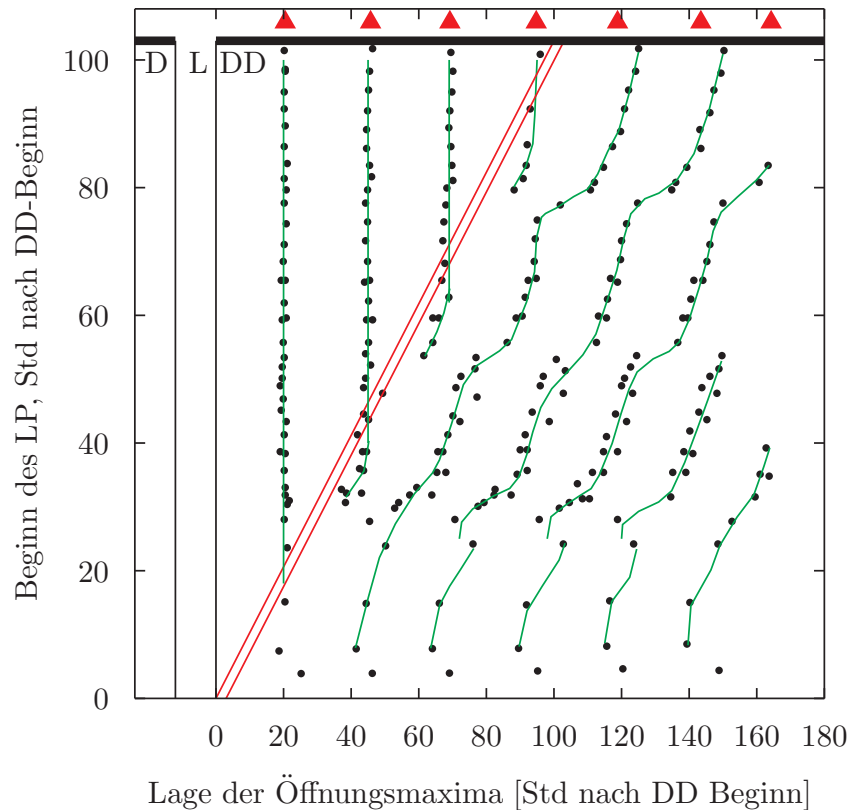


Abbildung A.3.: *Kalanchoe*-Blüten (16 in einer Küvette) aus LD 12:12h in schwachem Grünlicht ('DD') registriert und bekamen Gruppen-weise 3 Std Licht (rote Doppellinie, Zeitpunkt: y-Achse). Lage der Öffnungsmaxima (Punkte) aufgetragen (Dreiecke: Kontrollen). Die eingezeichneten grünen Kurven versuchen die Zeiten der Maxima wieder zu geben. Näheres im Text. Daten aus [Engelmann et al \(1974\)](#).

Würden hingegen die Lichtpulse sehr stark wirken, lägen die Maxima und Minima parallel zu der Lichtpuls-Linie (weiß, schräg). Bei intermediären Belichtungsstärken ergeben sich zwei unterschiedliche Typen; der schwache Phasenrespons Typ hat keine starken Verschiebungen in Bezug auf die Kontrollen und zum Zeitpunkt des Öffnungsminimums beobachtet man keine Verschiebungen. Beim starken Phasenrespons Typ sind die Verschiebungen vor allem kurz vor und kurz nach dem Öffnungsminimum kräftig und können eine halbe Periode, also 11 Std (zur Erinnerung: im DD ist bei der *Kalanchoe* Blütenblattbewegung die Freilaufperiode 22 statt 24 Std) betragen. Im Öffnungsminimum sind sie am stärksten (bei dem schwachen Respons Typ gab es hier keine Verschiebungen).

Um die Verschiebungen der Rhythmen besser zu erkennen, benutzen wir eine Metho-

de von Winfree, bei der die Zeit einer Schwingung mit dem Farbspektrum des sichtbaren Lichtes markiert wird. Wir nehmen an, dass die Verschiebung des der Blütenblattbewegung zugrunde liegenden Oszillators sofort erfolgt, obwohl die Blütenblätter selbst erst einige Zeit brauchen, bevor sie den Oszillator wieder direkt wieder spiegeln (sogenannte Übergangszyklen oder Transienten). Diese Darstellung hilft, wenn wir die Stärke des Lichtes variieren und somit eine ganze Schar von PRCs erhalten. Sie ist besonders nützlich, wenn wir die Zeitkristall-Darstellung von Winfree benutzen (siehe die Abbildungen 1.8 und 6.5).

In chronobiologischen Arbeiten wird auch häufig eine etwas andere Darstellungsart verwendet. Dabei wird nur die Abweichung vom Kontrollwert aufgetragen, sodass eine PRC entsteht, wie sie in Abbildung 3.5 zu sehen ist. Addiert man zu diesen  $y$ -Werten die zugehörigen Werte auf der Zeitachse (die jeweilige Phase), kommt man zu der Darstellung von Winfree, bei der neue Phase gegen alte Phase aufgetragen wurde. Mehr Informationen in Johnson (1992).

## A.2. Die Spieler

Für die Nicht-Biologen eine kurze Vorstellung der 'Spieler' in diesem Buch, soweit sie nicht schon im Vorausgegangenen abgebildet wurden.

Hefen siehe Hefe, Augentierchen *Euglena gracilis* siehe *Euglena*, *Lingulodinium polyedrum* (früher *Gonyaulax polyedra*) siehe Abbildung A.4.

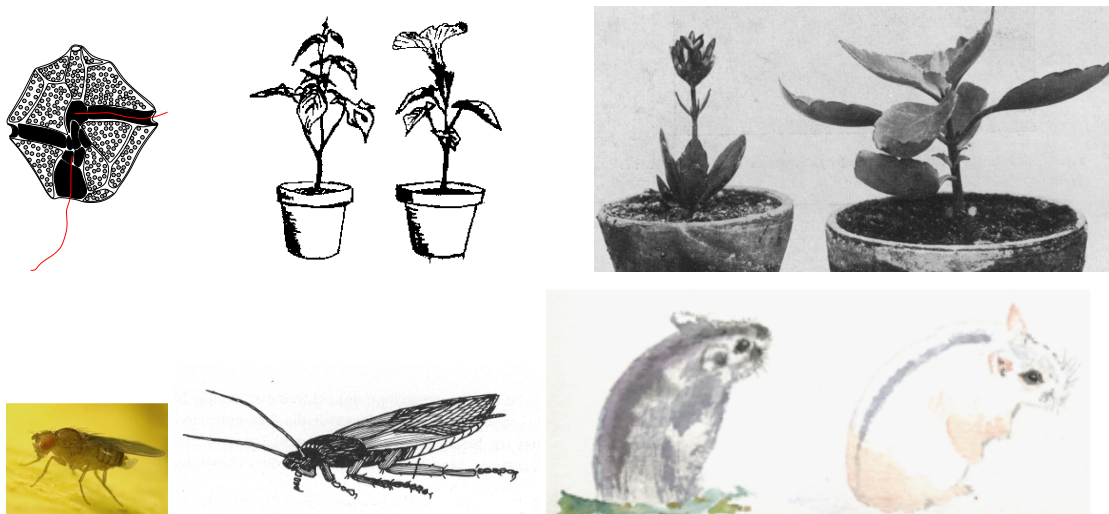


Abbildung A.4.: Verschiedene Algen, Pflanzen und Tiere, die in diesem Buch erwähnt werden. Links oben *Lingulodinium polyedrum*, 50  $\mu\text{m}$  Durchmesser, daneben *Ipomoea nil* (ca 20 cm hoch), rechts *Kalanchoe blossfeldiana* (ca 25 cm hoch).

Unten links *Drosophila melanogaster* (ca 2.5 mm lang), daneben *Periplaneta americana* (ca 4 cm lang), rechts *Phodopus sungorus* (ca 8 cm lang).

Die Pflanzen Kaiserwinde *Ipomoea nil* (früher *Pharbitis nil*), Hafer *Avena sativa*, Sonnenblume *Helianthus annuus*, feuriges Käthchen *Kalanchoe blossfeldiana* siehe Abbildung A.4.

Ebenfalls dort abgebildet sind die Fruchtfliegen oder Taufliegen *Drosophila melanogaster*. Sie gehören zu den Insekten, wie auch die Stechmücken *Culex* und die Küchenschabe *Periplaneta americana*, der Wollkrautblütenkäfer *Anthrenus verbasci* (siehe **Wollkrautblütenkäfer**), die Neuseeland-Weta *Hemideina thoracica* (siehe **Weta**). Im gleichen Bild der Sibirische Hamster *Phodopus sungorus*.

Abbildung A.5 zeigt Irene Bollig-Buchanan, Erwin Bünning, Anders Johnsson, Hage Karlsson, Colin Pittendrigh, Maroli Chandrashekar, Gottfried Wiedenmann und Arthur Winfree.

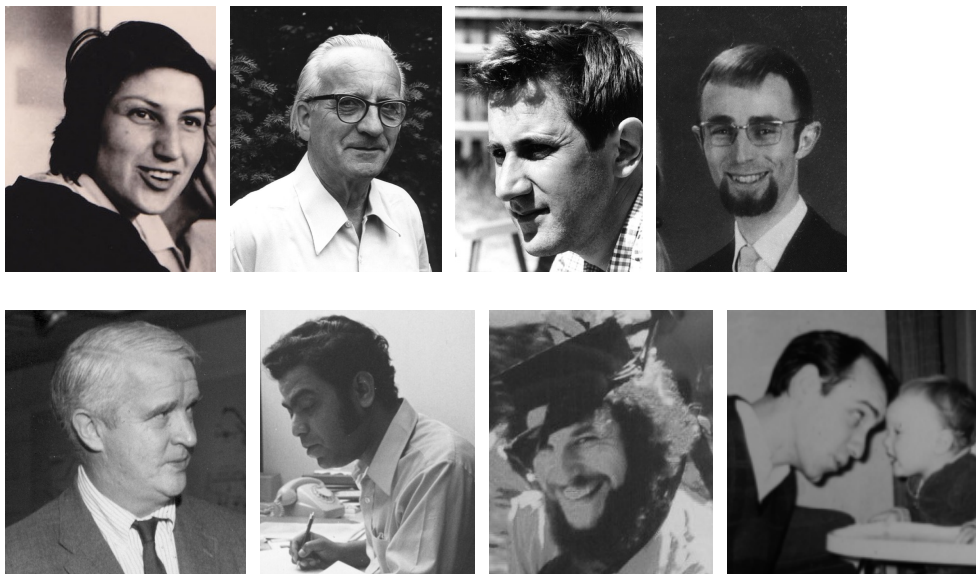


Abbildung A.5.: Oben von links: Irene Bollig-Buchanan, Erwin Bünning, Anders Johnsson, Hage Karlsson, unten Colin Pittendrigh, Maroli Chandrashekar, Gottfried Wiedenmann und Arthur Winfree

### A.3. Weitere Bücher, Filme

Rhythmische Prozesse sind in der Natur weit verbreitet. Für diejenigen, die sich über Rhythmen bei Organismen informieren wollen, hat WE die folgenden Bücher geschrieben, in denen sich weitere Literaturangaben finden: *Rhythmen des Lebens*; *Wie Pflanzen wachsen und sich bewegen*; *Blumenuhren, Zeitgedächtnis und Zeitvergessen*; *Fliegende Uhren - Die Uhren von Drosophila*; *Bio-Kalender - Das Jahr im Leben der Pflanzen und Tiere*; *Uhren, die nach dem Mond gehen - Einfluss des Mondes auf die Erde und ihr Leben*; *Lithium Ionen gegen*

*Depressionen: Ist die innere Uhr an endogenen Depressionen beteiligt? Versuche auf Spitzbergen; Rhythmen in Strukturen von Organismen; Unsere inneren Uhren - Biologische Zeitmessung bei Menschen und anderen Säugern.*

Diese Bücher stehen unter <http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/> zur Verfügung - siehe dort unter *suchen* und *Autor Engelmann*.

#### **A.4. Dank, Bitten, Adressen**

Wir danken Anders Johnsson, Trondheim (Norwegen) für Hinweise auf Fehler, Mängel, Unverständliches oder Missverständliches im Buch, und Carl. H. Johnson, Nashville (TN, USA) für Angabe von Referenzen.

Dieses ist ein Vorabdruck für Research Gate und wir sind dankbar für Ihre Kommentare zum Buch. Die deutsche Version senden wir gern auf Ihre Nachfrage.

Unsere Adressen sind: Wolfgang Engelmann, Schlossgartenstrasse 22, 72070 Tübingen, Tel. 07071-68325, EMail: engelmann@uni-tuebingen.de

Karl-Heinz Witte, Bahnhofstrasse 42, 64404 Bickenbach, Tel. 06257-7564, Hochschule RheinMain; Fachbereich Ingenieurwissenschaften, Am Brückweg 26, D-65428 Rüsselsheim, EMail: karl-heinz.witte@hs-rm.de





# Literaturverzeichnis

- Aliyev F, Kilickesmez KO, Uzunhasan I et al (2009) Commotio cordis presenting as complete atrioventricular block in a young adult with pre-existing LBBB and prolonged HV interval. *Resuscitation* 80:965–966 65
- Barakat MT, O'Hara BF, Cao VH et al (2005) Light induces *c-fos* and *per1* expression in the suprachiasmatic nucleus of arrhythmic hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R1381–R1386 81
- Beersma DGM (2005) Why and how do we model circadian rhythms? *J Biol Rhythms* 20:304–313 19
- Blake GM (1959) Control of diapause by an 'internal clock' in *Anthrenus verbasci* (L.) (Col., Dermestidae). *Nature* 183:126–127 83
- Bollig I (1970) Erfolgt die Zeitmessung bei photoperiodischen Reaktionen durch die circadiane Uhr? Ein neuer Test der Bünning-Hypothese. Staatsexamensarbeit, Universität Tübingen 77, 78
- Bollig I (1975) Photoperiodic time measurement and circadian leaf movement in *Pharbitis nil* controlled by the same clock? *Z Pflanzenphysiol* 77:54–69 79
- Bordyugov G, Westermark PO, Korenčič A et al (2013) Mathematical modeling in chronobiology. *Handb Exp Pharmacol* (217):335–357 19
- Campbell SL, Chancelier JP, Nikoukhah R (2006) Modeling and Simulation in Scilab/Scicos. Springer Science and Business Media, Inc. 25
- Chandrashekar MK, Engelmann W (1976) Amplitude attenuation of the circadian rhythm in *Drosophila* with light pulses of varying irradiance and duration. *Int J Chronobiol* 4:231 – 240 53, 54, 55
- Christensen ND, Lewis RD (1982) The circadian locomotor rhythm of *Hemideina thoracica* (Orthoptera; Stenopelmatidae): The circadian clock as a population of interacting oscillators. *Physiol Entomol* 7:1–13 40
- Christensen ND, Lewis RD (1983) The circadian locomotor rhythm of *Hemideina thoracica* (Orthoptera; Stenopelmatidae): A population of weakly coupled feedback oscillators as a model of the underlying pacemaker. *Biol Cybern* 47:165–172 40, 41
- Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS et al (1989) Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 244:1328–1333 82

- Daan S, Albrecht U, van der Horst GTJ et al (2001) Assembling a clock for all seasons: Are there M and E oscillators in the genes? *J Biol Rhythms* 16:105–116 20
- Dalchau N (2012) Understanding biological timing using mechanistic and black-box models. *New Phytol* 193:852–858 19
- Dewey ER, Dakin EF (2011) *Cycles: The Science of Prediction*. Wilder Publications, Limited 19
- Eckhardt D, Engelmann W (1984) Involvement of plasmalemma-ATPases in circadian rhythms of succulent herb *Kalanchoe blossfeldiana* (Crassulaceae). *Ind J Exp Biol* 22:189–194 16
- Engelmann W (1987) Effects of lithium salts on circadian rhythms. In: Halaris A (Ed) *Neuropsychiatric disorders and disturbances in the circadian system of man*, Elsevier, pp 263–289 15
- Engelmann W, Heilemann M (1981) Effects of temperature on the circadian rhythm of *Kalanchoe*. In: Halberg H, Scheving LE, Powell EW et al (Eds) *XIII Intern. Conf., Proceedings, Publ. House 'Il Ponte', Milano*, pp 263–268 11, 13, 14
- Engelmann W, Johnsson A (1998) Rhythms in organ movement. In: Lumsden PJ, Millar AJ (Eds) *Biological rhythms and photoperiodism in plants*, Environmental Plant Biology, Bios Scientific Publishers Oxford, Washington DC 22
- Engelmann W, Maurer A, Mühlbach M et al (1974) Action of lithium ions and heavy water in slowing circadian rhythms of petal movement in *Kalanchoe*. *J interdisc Cycle Res* 5:199–205 92
- Engelmann W, Johnsson A, Kobler HG et al (1978) Attenuation of the petal movement rhythm of *Kalanchoe* with light pulses. *Physiol Plant* 43:68–76 10, 11, 12, 13, 15
- Engelmann W, Sommerkamp A, Veit S (1997) Methyl-jasmonate affects the circadian petal movement of *Kalanchoe* flowers. *Biol Rhythm Res* 28:377–390 16, 17
- FitzHugh R (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical J* 1:445–466 66
- Gander PH (1976) A model for the circadian pacemaker of *Hemideina thoracica* derived from the effects of temperature on its activity rhythm. PhD thesis, Auckland University, New Zealand 40, 42
- Gander PH (1979) The circadian locomotor rhythm of *Hemideina thoracica* (Orthoptera): The effects of temperature perturbations. *Int J Chronobiol* 6:243–262 40
- Gander PH, Lewis RD (1979) The circadian locomotor rhythm of *Hemideina thoracica* (Orthoptera): feedback model for the underlying clock oscillation. *Int J Chronobiol* 6:263–280 36, 39

- Gebicke-Haerter PJ, Pildain LV, Matthäus F et al (2013) Circadian rhythms investigated on the cellular and molecular levels. *Pharmacopsychiatry* 46 Suppl 1:S22–S29 19
- Gois S, Savi MA (2009) An analysis of heart rhythm dynamics using a three-coupled oscillator model. *Chaos, Solitons and Fractals* 41:2553–2565 58, 69, 71, 72, 74
- Grone BP, Chang D, Bourgin P et al (2011) Acute light exposure suppresses circadian rhythms in clock gene expression. *J Biol Rhythms* 26:78–81 81
- Gronfier C, Wright KP Jr, Kronauer RE et al (2004) Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(1):E174–E181 83
- Grudzinski K, Zebrowski JJ (2004) Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 336:153–162 67, 68
- Hamm U, Chandrashekar MK, Engelmann W (1975) Temperature sensitive events between photoreceptor and circadian clock? *Z Natforsch* 30c:240–244 53, 55
- Hodgkin A, Huxley AF (1952) A quantitative description of membran current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117:50–544 66
- Hogenesch JB, Ueda HR (2011) Understanding systems-level properties: Timely stories from the study of clocks. *Nat Rev Genet* 12:407–416 19
- Huang G, Wang L, Liu Y (2006) Molecular mechanism of suppression of circadian rhythms by a critical stimulus. *EMBO J* 25(22):5349–5357 82, 83, 84
- Hubbard KE, Robertson FC, Dalchau N et al (2009) Systems analyses of circadian networks. *Mol Biosyst* 5:1502–1511 19
- Isermann R (1987) *Digitale Regelsysteme. Grundlagen, deterministische Regelungen, Vol 1, 2nd edn.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 3
- Jewett ME, Kronauer RE (1998) Refinement of a limit cycle oscillator model of the effects of light on the human circadian pacemaker. *J Theor Biol* 192:455–465 82
- Jewett ME, Kronauer RE, Czeisler CA (1991) Light-induced suppression of endogenous circadian amplitude in humans. *Nature* 350:59–62 82
- Jewett ME, Kronauer RE, Czeisler CA (1994) Phase-amplitude resetting of the human circadian pacemaker via bright light: a further analysis. *J Biol Rhythms* 9:295–314 82, 83
- Jewett ME, Forger DB, Kronauer RE (1999) Revised limit cycle oscillator model of human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 14:493–499 82
- Johnson CH (1992) Phase response curves: What can they tell us about circadian clocks. In: Hiroshige T, Honma K (Eds) *Circadian clocks from cell to human*, Hokkaido University Press, Sapporo, pp 209–246 93

- Johnson CH, Kondo T (1992) Light pulses induce singular behavior and shorten the period of the circadian phototaxis rhythm in the CW15 strain of *Chlamydomonas*. *J Biol Rhythms* 7(4):313–327 81
- Johnsson A (1971) Aspects of gravity induced movements in plants. *Quart Rev Biophys* 4:277–320 23
- Johnsson A, Karlsson HG (1972) A feedback model for biological rhythms. I. Mathematical description and basic properties of the model. *J Theor Biol* 36:153–174 20, 21, 24, 37, 38
- Johnsson A, Karlsson HG, Engelmann W (1973) Phase shifts in the *Kalanchoe* petal rhythm, caused by light pulses of different duration. A theoretical and experimental study. *J Chronobiol* 1:147–156 18
- Johnsson A, Brogardh T, Holje O (1979) Oscillatory transpiration rhythm of *Avena* plants: Perturbation experiments provide evidence for a stable point of singularity. *Physiol Plant* 45:393–398 86
- Johnsson A, Boström A, Pederson M (1993) Perturbation of the *Desmodium* leaflet oscillation by electric current pulses. *J Interdisc Cycle Res* 24:17–32 86
- Johnsson A, Sharma VK, Engelmann W (2012) In Volkov, A. (ed): *Plant Electrophysiology: Signaling and Responses*, Springer, Berlin Heidelberg, chap 4, pp 85–123 86
- Johnsson A, Helfrich-Förster C, Engelmann W (2015) In Björn, L. O. (ed), *Photobiology - The Science of Light and Life*, 3rd edn, Springer, chap 18: How Light Resets Circadian Clocks, pp 243–297 19
- Kalsbeek A, Mellow M, Roenneberg T et al (2012) Neurobiology of circadian timing. preface. *Prog Brain Res* 199:xi–xii 20
- Kaplan DM, Bechtel W (2011) Dynamical models: an alternative or complement to mechanistic explanations? *Top Cogn Sci* 3:438–444 19
- Karlsson HG, Johnsson A (1972) A feedback model for biological rhythms. II. Comparisons with experimental results, especially on the petal rhythm of *Kalanchoe*. *J Theor Biol* 36:175–194 20, 21, 24, 37
- King VM (1988) Advances in the model for the circadian organisation of the weta *Hemideina thoracica*. Master's thesis, Auckland University, New Zealand 40
- Kronauer RE (1990) A quantitative model for the effects of light on the amplitude and phase of the deep circadian pacemaker, based on human data. *Sleep J Interdiscipl Cycle Res*:306 82
- Kronauer RE, Czeisler CA, Pilato SF et al (1982) Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol* 242:3–17 20, 82

- Lakin-Thomas P, Brody S, Cote G (1991) Amplitude model for the effects of mutations and temperature on period and phase resetting of the *Neurospora* circadian oscillator. *J Biol Rhythms* 6:281–298 83
- Lakin-Thomas PL (1995) A beginner's guide to limit cycles, their uses and abuses. *Biol Rhythm Res* 26:216–232 2
- Leloup JC, Goldbeter A (2008) Modeling the circadian clock: from molecular mechanism to physiological disorders. *Bioessays* 30:590–600 19, 82
- Lewis A, Saunders D (1987) A damped circadian oscillator model of an insect photoperiodic clock. I. Description of the model based on a feedback control system. *J Theor Biol* 128:47–59 41
- Lewis RD (1976) The circadian rhythm of the weta *Hemideina thoracica* (Orthoptera): free running rhythms, circadian rule and light entrainment. *Int J Chronobiol* 3:241–254 39, 40, 42
- Lewis RD (1999) Control systems models for the circadian clock of the New Zealand weta, *Hemideina thoracica* (Orthoptera: Stenopelmatidae). *J Biol Rhythms* 14:480–485 21, 36
- Lewis RD, Bullivant AG, King VM (1991) A dual pacemakers model for the circadian system of the insect *Hemideina thoracica*. *J Interdisc Cycle Res* 22:293–309 40
- Link MS, Wang PJ, Pandian NG et al (1998) An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). *N Engl J Med* 338:1805–1811 65
- Liu J, Grieson CS, Webb AA et al (2010) Modelling dynamic plant cells. *Curr Opin Plant Biol* 13:744–749 19
- Lude A (1995) Chemische Beeinflussung der circadianen Blütenblattbewegung von *Kalanchoe blossfeldiana*. Zulassungsarbeit, Universität Tübingen 16
- Maier R (1973) Phase-shifting of the circadian rhythm of eclosion in *Drosophila pseudoobscura* with temperature pulses. *J interdisc Cycle Res* 4:125–135 45
- Maron BJ, Estes NA (2010) Commotio cordis. *N Engl J Med* 362:917–927 65
- Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB et al (2002) Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA* 287:1142–1146 65
- Miyazaki Y, Nisimura T, Numata H (2005) A phase response curve for circannual rhythm in the varied carpet beetle *Anthrenus verbasci*. *J Comp Physiol A* 191:883–887 83
- Miyazaki Y, Nisimura T, Numata H (2007) Phase resetting and phase singularity of an insect circannual oscillator. *J Comp Physiol A* 193:1169–1176 83

- Mula J, R Poler and JGS, Lario F (2006) Models for production planning under uncertainty: A review. *Int J Production Economics* 103:271–285 19
- Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE* 50:2061–2070 66
- Nakao M, Yamamoto K, Honma KI et al (2002) A phase dynamics model of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 17:476–489 20
- Paydarfar D, Eldrige FL, Kiley JP (1986) Resetting of mammalian respiratory rhythm: existence of a phase singularity. *Am J Physiol* 250:R721–R727 86
- Pedersen M, Johnsson A (1994) A study of the singularities in a mathematical model for circadian rhythms. *Biosystems* 33(3):193–201 3, 34
- Peterson EL (1980) A limit cycle interpretation of a mosquito circadian oscillator. *J Theor Biol* 84:281–310 81
- Peterson EL (1981a) Dynamic response of a circadian pacemaker. II. Recovery from light pulse perturbations. *Biol Cybern* 40:181–194 81
- Peterson EL (1981b) Dynamic responses of a circadian pacemaker. I. Recovery from extended light exposure. *Biol Cybern* 40:171–179 81
- Pittendrigh C, Minis D (1964) The entrainment of circadian oscillations by light and their role as photoperiodic clocks. *Am Naturalist* 98:261–294 47
- Richards J, Gumz ML (2013) Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R1053–R1064 19
- Roenneberg T, Mittag M (1996) The circadian program of algae. *Semin Cell Dev Biol* 7:753–763 20
- Roenneberg T, Chua EJ, Bernardo R et al (2008) Modelling biological rhythms. *Curr Biol* 18:R826–R835 19
- Ruby NF, Barakat MT, Heller HC (2004) Phenotypic differences in reentrainment behavior and sensitivity to nighttime light pulses in Siberian hamsters. *J Biol Rhythms* 19:530–541 81
- Rué P, Garcia-Ojalvo J (2013) Modeling gene expression in time and space. *Annu Rev Biophys* 42:605–627 19
- Solberg EE, Embra BI, Borjesson M et al (2011) Commotio cordis – under-recognized in Europe? A case report and review. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab* 18:378–383 65
- Steinlechner S, Stieglitz A, Ruf T (2002) Djungarian hamsters; a species with a labile circadian pacemaker? Arrhythmicity under a light-dark cycle induced by short light pulses. *J Biol Rhythms* 17:248–259 17, 81

- Takimoto A, Hamner KC (1964) Effect of temperature and preconditioning on photoperiodic response of *Pharbitis nil*. *Plant Physiol* 39:1024–1030 [77](#)
- Taylor WR, Dunlap JC, Hastings JW (1982) Inhibitors of protein synthesis on 80s ribosomes phase shift the *Gonyaulax* clock. *J Exp Biol* 97:121–136 [81](#)
- Tseng YY, Hunt SM, Heintzen C et al (2012) Comprehensive modelling of the *Neurospora* circadian clock and its temperature compensation. *PLoS Comput Biol* 8(3):e1002437 [85](#)
- Tyson JJ, Glass L (2004) Arthur T. Winfree (1942-2002). *J Theor Biol* 230:433–439 [1](#)
- Ukai H, Ueda HR (2010) Systems biology of mammalian circadian clocks. *Annu Rev Physiol* 72:579–603 [82](#)
- Ukai H, Kobayashi TJ, Nagano M et al (2007) Melanopsin-dependent photo-perturbation reveals desynchronization underlying the singularity of mammalian circadian clocks. *Nat Cell Biol* 9:1327–1334 [82](#)
- Wever R (1964) Ein mathematisches Modell für biologische Schwingungen. *Z Tierpsychol* 21:359–372 [33](#)
- Wever RA (1979) *The circadian system of man*. Springer, New York [20](#)
- Wiedenmann G (1977) No ‘point of singularity’ in the circadian activity rhythm of the cockroach *Leucophaea maderae*? *Chronobiologia* 4:165 [81](#)
- Winfree A (1983) Sekundenherztod: Hilfe von der Topologie? *Bild der Wissenschaft* pp 92–105 [2](#), [48](#), [57](#), [61](#), [62](#), [63](#)
- Winfree AT (1987a) The timing of biological clocks. *Scientific American Library* [48](#), [86](#)
- Winfree AT (1987b) *When time breaks down: The three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias*. Princeton University Press, Princeton, N. J. [2](#), [60](#)
- Winfree AT (1988) *Biologische Uhren: Zeitstrukturen des Lebendigen*. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg [2](#), [45](#), [49](#), [50](#), [52](#), [53](#), [62](#), [64](#), [87](#), [88](#)
- Winfree AT (2001) *The geometry of biological time*, 2nd edn. Springer, New York [2](#)
- Winfree AT (2004) *The timing of biological clocks*. 19, *Scientific American Library*, New York [2](#)
- Witte KH, Engelmann W (2016) *Modelle für biologische Rhythmen mit Hilfe von Scilab/Xcos*. Universitätsserver TOBIAS, Tübingen [20](#), [21](#), [25](#), [26](#), [31](#), [33](#), [34](#), [36](#), [41](#), [42](#), [67](#), [69](#), [70](#), [71](#), [72](#), [74](#)
- Yamada Y, Forger D (2010) Multiscale complexity in the mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev* 20:626–633 [19](#)



- Zebrowski JJ, Grudzinski K, Buchner T et al (2007) Nonlinear oscillator model reproducing various phenomena in the dynamics of the conduction system of the heart. *Chaos* 17:015,121 58, 70
- Zhang EE, Kay SA (2010) Clocks not winding down: unravelling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:764–776 19
- Zimmerman WF, Pittendrigh CS, Pavlidis T (1968) Temperature compensation of the circadian oscillation in *Drosophila pseudoobscura* and its entrainment by temperature cycles. *J Ins Physiol* 14:669–684 47

# Stichwortverzeichnis

## A

Aktionspotential, 59  
Aktivität, 83  
Amplituden Modell, 85  
Anisomycin, 83  
Arrhythmie, 10, 11, 15, 17, 53–55, 65, 85,  
88  
    Mensch, 84  
    *Neurospora*, 85  
    Photoperiodismus, 79  
Atmen, 88  
ATPase, 15  
Atrioventrikular-Knoten, 59, 69

## B

Bildanalyse, 4  
Blütenblattbewegung, 4  
Bünning Hypothese, 80

## C

cab Gen, 80  
Commotio cordis, 67

## D

Depolarisation, 59  
Desynchronie, 53  
Diagramm, 6  
Diaphragma, 88

## E

EKG-Signal, 69  
elektrischer Strom, 88

## F

Fehlersignal, 24

## G

Glimm-Rhythmus, 83  
Glykolyse, 88  
Grudzinski-Zebrowski model, 69

## H

Haferblätter, 88  
Hefezellen, 88  
Herz, 59  
    Schrittmacherzellen, 68  
Herz Modelle, 68  
Herzflimmern, 64  
Herzkrankheiten, 73  
Herz-Kreislauf-Kollaps, 67  
Herzmuskel, 59  
Herzstillstand, 66  
Herztod  
    plötzlicher, 73  
HIS Bündel, 69  
Hypothalamus, 17

## I

Infarkt, 61  
Isochron, 66  
Istwert, 24

## J

Jahresrhythmus, 85

## K

*Kalanchoe*, 3, 4, 10, 14  
Kammerflimmern, 59, 61, 65, 66  
Katze, 88  
Konturbild, 88  
Koppelungsintervall, 61  
Krippentod, 89

**L**

Latenzzeit, 61  
 Licht  
   Puls, 41, 46  
 Lichtpuls, 6  
 Lithiumsalz, 15  
 Lotka-Volterra, 23

**M**

Mensch, 88  
 Metamorphose, 45  
 Methyljasmonat, 17  
 Modell, 24  
 Modelle  
   Multioszillator, 22

**N**

Netz  
   lineares und nichtlineares, 27

**O**

Operculum, 45  
 Oszillator, 11, 14  
 Oszillatoren  
   gekoppelte, 41

**P**

Parameter, 14, 24  
 Pendelbewegung, 23  
 Periodenlänge, 6, 17  
 Phasendiagramm, 29, 35  
 Phasenlage, 6  
 Phasenrespons-Kurve, 24, 46, 53, 91  
 Phasenverschiebung, 91  
 photoperiodische Reaktion, 79  
 Photorezeptor, 10, 11  
 phrenischer Nerv, 88  
 Plasmalemma, 15  
 Polyethylenglykol, 17  
 Populations-Rhythmus, 46  
 Puparium, 45  
 Purkinje-Faser, 59, 64

**R**

Räuber-Beute Modell, 23, 29

Refraktärphase, 59  
 Reizstärke, 62  
 Repolarisation, 59  
 Reziprozität, 10  
 Rhythmus  
   Splitting, 41  
 Riesenaxon, 64  
 Rückkopplung, 22  
 Rückkopplungskreis, 24  
 Rückkopplungsmodell, 24  
   Karlsson und Johnsson, 35  
   Lewis, 41  
 Rückkopplungsnetz  
   allgemeines, 32

**S**

Schlüpfrythmus, 45, 50, 54  
 Schrittmacher, 59  
   Welle, 65  
 Schwerkraft, 23  
 Schwingung  
   harmonische, 6  
 Schwingungen  
   Eigenschaften von, 91  
 Scilab, 26, 41, 69, 71  
 Sekundenherztod, 59, 67  
 Simulation, 17  
 singulärer Punkt, 48, 88  
 singulärer Reiz, 62  
 singulärer Zustand, 14  
 Singularitätspunkt, 10, 27  
 Sinusknoten, 59, 69  
 Sollwert, 24  
 Sonnenblumenkeimling, 23  
 Stickstoff, 15  
 Substanz  
   beeinflusst Oszillator, 14  
 suprachiasmatischer Kern, 17, 83

**T**

Tagesrhythmen, 45  
 Temperatur, 6, 11, 55  
   Puls, 15, 41  
 Topologie, 50, 61

Totzone, 53  
Transformation  
    logarithmische, 10  
Transkriptions-Translations-Rückkopplungsmodell,  
    22  
Transpirationsrhythmus, 88  
Turgor, 17  
Turgorschwankung, 11  
T-Welle, 67

**U**

Uhr  
    Ausgänge, 21  
    Eingänge, 21  
    innere, 46  
ultradiane Rhythmen, 88  
UV-Licht, 15

**V**

Van der Pol Oszillator, 35, 68  
Vanadat, 15  
Ventrikel, 59  
Video-Kamera, 4  
Vorhof, 59

**W**

Wachstumshormon, 24  
weißes Loch, 64  
Wellen  
    zirkulierende, 65  
Wiederanpassung, 62  
Wiederbelebung, 67

**Z**

Zeitfenster, 46  
Zeitkristall, 8  
Zeitmaschine, 50  
Zeitverzögerung, 24  
Zellteilung, 83  
Zustandsvariable, 14



# Namensverzeichnis

## A

*Anthrenus verbasci*, 85

## B

Bollig, 79, 96

Bünning, 96

## C

Chandrashekar, 96

*Codariocalyx motorium*, 88

## D

*Drosophila*, 45, 48, 53, 54, 83

## E

*Euglena*, 83

## I

*Ipomoea nil*, 79

## J

Johnsson, 24, 96

## K

*Kalanchoe*, 24, 40, 91

Karlsson, 24, 96

Küchenschabe, 83

## L

*Lingulodinium*, 83

## M

Mines, Georg, 59

## N

*Neurospora*, 84

## P

Peterson, 83

Pittendrigh, 48, 96

## S

Sibirischer Hamster, 17

Stechmücke, 83, 96

## T

Takimoto, 79

## W

Weta, 40

Wiedenmann, 83, 96

Winfrey, 1, 45, 48, 96



# Glossar, Abkürzungen

Aktionspotential	oder elektrische Erregung ist eine vorübergehende Abweichung des Membranpotentials einer Zelle vom Ruhepotential.
<i>Anthrenus verbasci</i>	Der Wollkrautblütenkäfer oder Museumskäfer gehört zur Familie der Speckkäfer (Dermestidae). Wie der Kabinettkäfer <i>Anthrenus museorum</i> und der Teppichkäfer <i>Anthrenus scrophulariae</i> ist er ein häufiger Materialschädling.
Arrhythmie	eine Schwingung wird durch eine spezielle Behandlung wie z.B. durch einen Lichtpuls in einer bestimmten Phase unterbunden. Auch verwendet bei unregelmäßigem oder fehlendem Herzschlag.
ATP	Adenosintriphosphat, ein universeller Energieträger der Organismen. ATPasen sind Enzyme, die ATP in ADP und Phosphat aufspalten können. Dabei wird Energie frei, die andere Reaktion antreiben kann
Bildanalyse	oder Bildverarbeitung, um besondere Eigenschaften zu erkennen.
circadiane Zeit CT	ist die Zeit eines circadianen Tages. Beträgt dessen Freilauf-Periode 26 Std, würde eine circadiane Stunde 1/26 sein, also 65 min statt 60 Min. Ein subjektiver Tag geht von CT 0 bis CT 12, die subjective Nacht von CT 12 bis CT 24 (= CT 0). CT 0 wurde als die Zeit gewählt, zu der im Freilauf nach einem 12:12 Std LD (z.B. in DD) Licht wieder angehen würde.
<i>Culex</i>	<i>Culex</i> ist eine artenreiche Gattung innerhalb der Familie der Stechmücken (Culicidae). Die bekannteste mitteleuropäische Art ist die Gemeine Stechmücke ( <i>Culex pipiens</i> ). Einige Arten der Gattung übertragen Krankheiten.
Depolarisation	Änderung des Membranpotentials in Richtung positiver (= weniger negativer) Werte.
Diagramm	(altgriechisch diagramma - Figur, Umriss) ist eine grafische Darstellung von Daten.



Diastole	ist der Zeitabschnitt, in dem sich das Herz nach der Systole wieder mit Blut füllt.
Differentialgleichung	ist eine mathematische Gleichung für eine gesuchte Funktion von einer oder mehreren Variablen, in der auch Ableitungen dieser Funktion vorkommen. Ein wesentliches Werkzeug der mathematischen Modellierung.
<i>Drosophila</i>	gehört zur Familie der Drosophilidae.
Dämpfung	einer Schwingung: Schwingungsweite nimmt ab.
EKG	oder Elektrokardiogramm von altgr. kardía -Herz und gramma -Geschriebenes (Deutsch Herzspannungskurve) ist die Aufzeichnung der Summe der elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern.
endemisch	Auftreten von Pflanzen und Tieren in einer bestimmten, klar abgegrenzten Umgebung; kommt nur in diesem Gebiet vor.
<i>Euglena gracilis</i>	gehört zur Gattung <i>Euglena</i> , geißeltragende eukaryotische Einzeller aus der Klasse der Euglenoida.
Extrasystole	ist ein Herzschlag außerhalb des normalen Herzrhythmus, eine Herzrhythmusstörung. Extrasystolen kommen vor allem bei Jugendlichen häufiger vor, sind jedoch meist unbedeutend.
Frequenzbereich	englisch frequency domain: Die Analyse oder Darstellung erfolgt nach Transformation durch z.B. Fourier- oder Laplace-Transformation.
Funktionsdiagramm	ermöglicht eine einfache grafische Darstellung der Funktionsfolgen von Abläufen.
Funktionsschaltbild	stellt funktionelle Zusammenhänge (Funktion) durch graphische Symbole dar. Komplexe Zusammenhänge lassen sich dadurch präziser als in Worten und anschaulicher als in Formeln ausdrücken.
Glykolyse	von griechisch glykys, süß und lysis, Auflösung. Schrittweiser Abbau von Monosacchariden (Einfachzuckern) bei Tieren, Pflanzen, Pilzen und Bakterien. Zentraler Vorgang im Energiestoffwechsel.
Grenzyklus	oder engl. limit cycle ist eine geschlossene Kurve (Zyklus), wenn er stabil ist; instabil: das System läuft in einen Singulären Punkt.

harmonische Schwingung	sinusförmige Schwingung.
Hefen	oder Sprosspilze sind einzellige Pilze. Vermehren sich durch Sprossung oder Teilung, gehören zu den Schlauchpilzen (Ascomycota). Beispiel: Backhefe <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
<i>Helianthus annuus</i>	gehört zur Gattung der Sonnenblumen ( <i>Helianthus</i> ) in der Familie der Korbblütler (Asteraceae).
<i>Hemideina thoracica</i>	gehört zur Familie der Langfühlerschrecken und hier zu den Weta (Anostostomatidae). Vorwiegend auf der Südhalbkugel verbreitet.
His Bündel	sind spezielle Herzmuskel Zellen, die elektrische Impulse vom Atrioventricularknoten zu den Purkinje Fasern übermitteln.
Hodgkin und Huxley	Hodgkin und Huxley beschrieben Experimente zur Ionenbewegung in einer Nervenzelle während eines Aktionspotentials und formten aus den Informationen ein mathematisches Modell. Sir Andrew Fielding Huxley, am 22. November 1917 geboren, englischer Physiologe und Biophysiker. Fellow der Royal Society von London. 1963 Nobelpreis zusammen mit Hodgkin und Eccles.
Hypothalamus	griech. hypo - unter und thalamós - Kammer ist ein Abschnitt des Zwischenhirns im Bereich der Sehnervenkreuzung.
Koeffizient	von lat. <i>coefficiente</i> -mitwirken, ist eine Zahl oder Variable, die zu einem anderen rechnerischen Ausdruck als Faktor hinzugefügt wird. Der Koeffizient kann ein Parameter oder eine Kennzahl sein.
Kontrolltheorie	oder Regelungstheorie ist ein Teilgebiet der angewandten Mathematik. Sie betrachtet dynamische Systeme in Naturwissenschaften, Technik, Medizin, Ökonomie, Biologie, Ökologie und deren Beeinflussung durch Eingangsgrößen.
Larynx-Nerv	Nervus laryngeus recurrens (dt. rückläufiger Kehlkopfnerf, Stimmnerv) ist ein Ast des zehnten Hirnnervs, dem Nervus vagus.
Lichtpuls	oder Lichtimpuls.
<i>Lingulodinium polyedrum</i>	ist ein Dinoflagellat mit ca. 50 µm Durchmesser.
Matrix	ist eine tabellarisch angeordnete Reihe von Elementen, etwa Zahlen. Mit ihnen lässt sich dann in bestimmter Weise rechnen.

Metamorphose	Umwandlung der Larve zum Adultstadium, dem geschlechtsreifen, erwachsenen Tier.
Methyljasmonat	Methylester der Jasmonsäure. Ein Phytohormon: Hemmt Wachstum, ist an Seneszenz beteiligt, bildet Jasmonat-induzierte Proteine und Proteaseinhibitoren, Bestandteil des pflanzlichen Abwehrmechanismus gegenüber Herbivoren, regt Bildung pflanzlicher Sekundärstoffe an.
mRNA	messenger RNA, Boten-RNA, überträgt Information eines Gens und wird bei der Transkription von dem Enzym RNA-Polymerase synthetisiert.
Parameter	von griechisch para - neben und metron -Maß ist eine charakterisierende Eigenschaft, Kenngröße oder Kennzahl.
<i>Periplaneta americana</i>	Amerikanische Großschabe gehört zur Familie Blattidae, Kulturfollower und Vorratsschädling.
Phase	oder Phasenlage oder Phasenwinkel gibt die aktuelle Position im Ablauf eines periodischen Vorgangs an Phasenverschiebung oder Phasendifferenz oder Phasenlage gibt die Verschiebung zweier Schwingungen gegeneinander wieder.
Phasendiagramm	stellt die Ableitung $x'$ einer Größe $x$ dar.
Phasenresponskurve	Reaktion einer Schwingung auf einen Störpuls: Die resultierenden Verschiebungen werden als Funktion der Phase, zu der gestört wurde, aufgetragen.
<i>Phodopus sungorus</i>	deutsch Dsungarischer Zwerghamster. Sieben bis neun cm lang und 20 bis 45 Gramm schwer. Fell der Oberseite im Sommer grau bis dunkelbraun, Unterseite weißlich, im Winter weiß.
Photoperiodismus	ist die Abhängigkeit von Wachstum, Entwicklung und Verhalten bei Organismen von der Tageslänge.
Photorezeptor	lichtempfindliche Sinneszellen eines Auges oder auf molekularer Ebene bestimmte lichtempfindliche Farbstoffe (Photopigmente). Auch Pflanzen oder Pilze haben Lichtrezeptoren, wie die Phototropine, Phytochrome und Cryptochrome, und auch einzelligen Algen und Bakterien.
Photozelle	oder Fotozelle zum Messen der Intensität von Licht.

Plasmalemma	oder Zellmembran oder Plasmamembran ist eine Biomembran um die lebende Zelle. Besteht aus einer Lipiddoppelschicht. Etwa sechs bis zehn Nanometer dick. Grenzt Zelle nach außen ab.
Polyethylenglykol	oder PEG, ein Polymer. Je nach Kettenlänge flüssig oder fest, chemisch inert, wasserlöslich und nichttoxisch.
Puparium	lat. pupa, deutsch Puppe ist die erhärtete Haut der letzten Larve eines Insekts. Begriff wird oft (so hier) auch für die Puppenhülle gebraucht.
$Q_{10}$	indicates the temperature dependence of a process. At a $Q_{10}$ of 2 the process would proceed at twice the speed at a $10^0$ higher temperature
Refraktärzeit	oder Refraktärphase ist der Zeitraum nach Auslösen eines Aktionspotentials, in dem die Nervenzelle nicht erneut auf einen Reiz reagieren kann.
Repolarisation	ist die Rückkehr des Membranpotentials an einem Axon zum Ruhepotential nach einer Depolarisation.
Reziprozität	ist der Kehrwert einer Zahl reziprok zu dieser, herrscht Reziprozität oder Antiproportionalität zwischen zwei Werten, deren Produkt konstant ist, z. B. zwischen Lichtintensität und Belichtungszeit (Bunsen-Roscoe-Gesetz).
Riesenaxon	bei Tintenfischen, sind 100- bis 1000-mal dicker als bei Säugetieren (bis zu 1 mm Durchmesser). Erlaubt eine schnelle Erregungsleitung.
Ruhepotential	ist das negative Potential einer nicht erregten Nervenzelle. Es beruht auf ungleichen Ionenkonzentrationen zwischen dem Extrazellularraum und dem Cytoplasma.
Rückkopplung	oder Rückkoppelung oder Rückmeldung (engl. feedback) ist ein Mechanismus in signalverstärkenden oder informationsverarbeitenden Systemen, bei dem ein Teil der Ausgangsgröße direkt oder indirekt auf den Eingang zurückgeführt wird.
Schwingungsweite	oder Amplitude ist die maximale Auslenkung einer Schwingung vom arithmetischen Mittelwert.
Sekundenherztod	oder plötzlicher Herztod ist ein plötzlich und unerwartet eingetretener Tod als Folge eines anhaltenden Kammerflimmerns oder einer anhaltenden Kammertachykardie, die dann zum

	Herzstillstand führen. Defibrillation oder Wiederbelebungsmaßnahmen können den Tod vermeiden.
Singularität	ein isolierter Punkt, der ungewöhnliches Verhalten zeigt.
Sinus-Brady	(griech. bradykardía, Langsamherzigkeit) bezeichnet einen Herzschlag unter 60 Schläge pro Minute beim erwachsenen Menschen.
Suprachiasmatischer Kern	oder SCN (N für Nukleus) ist ein Gebiet im ventralen Hypothalamus des Säugerhirns. Etwa 0.8 mm groß, unter dem 3. Ventrikel über der Kreuzung der optischen Nerven. Zentrum der inneren Uhr der Säuger.
Synchronisation	von griechisch syn - zusammen und chrónos - Zeit ist das zeitliche aufeinander Abstimmen von Vorgängen, Uhren und Zeitgebern. Vorgänge verlaufen dadurch gleichzeitig (synchron) oder in einer bestimmten Reihenfolge.
Systemparameter	ändern sich mit der Zeit. Beispiel: Masse einer Rakete.
Systole	ist die Kontraktionsperiods des Herzens (insbesondere der Ventrikel). Während dieser Zeit wird Blut durch den linken Ventrikel in die Aorta und durch den rechten Ventrikel in den Lungenzweig gepumpt.
Tachykardie	(griech. tachykardía, Schnellherzigkeit) bezeichnet einen Herzschlag von über 100 Schlägen pro Minute in Ruhe.
Topologie	von griechisch tópos -Ort, Platz und logos -Lehre, ist ein Teilgebiet der Mathematik. Sie beschäftigt sich mit den Eigenschaften mathematischer Strukturen, die unter stetigen Verformungen erhalten bleiben.
Transkription	ist das Umschreiben eines Gens von DNA in RNA.
Translation	ist die Synthese von Proteinen mittels mRNA-Molekülen.
Turgor	oder Turgordruck: Druck des Zellsafts auf die Zellwand.
Uhr-Gene	sind für die Funktion der circadianen Uhr wichtig.
ultradianer Rhythmus	ist kürzer als ein Tagesrhythmus, typischerweise im Bereich von Minuten bis mehreren Stunden.

Van der Pol	Balthasar van der Pol, geboren am 27. Januar 1889 in Utrecht, gestorben am 6. Oktober 1959. Niederländischer Elektroingenieur und Physiker. Studierte in Utrecht Mathematik und Physik; 1916 bis 1917 Universitätskollege in London; Cavendish-Labor in Cambridge. Forschungsinstitut des Philips Unternehmens in Eindhoven bis 1949. Veröffentlichte 1920 seine Arbeit über nichtlineare Oszillationen.
Van der Pol Oszillator	mit nichtlinearer Dämpfung und Selbsterregung. Für kleine Amplituden ist die Dämpfung negativ, die Amplitude vergrößert sich. Ab einem bestimmten Schwellwert wird die Dämpfung positiv. Das System geht in einen Grenzzyklus über.
Wachstumshormone	oder Auxine (griechisch auxano - ich wachse) sind eine Gruppe von natürlichen (Phytohormone) und synthetischen Wachstumsregulatoren.
Watt-Sekunde	1 Watt-Sekunde entspricht 3600 Joule. 1 Joule, Symbol J, ist eine abgeleitete Einheit der Energie im Internationalen Einheitensystem. Es entspricht der Energie, die auf einen Gegenstand übertragen wird, wenn eine Kraft von einem Newton auf das Objekt in Richtung seiner Bewegung über eine Distanz von einem Meter wirkt. Es ist auch die als Wärme abgegebene Energie, wenn ein elektrischer Strom von einem Ampere durch einen Widerstand von einem Ohm für eine Sekunde fließt.
Wollkrautblütenkäfer	<i>Anthrenus verbasci</i> gehört zu den Dermestidae (Speckkäfer), auch Museumskäfer genannt. Wie seine Verwandten, der Kabinettkäfer <i>Anthrenus museorum</i> und der Teppichkäfer <i>Anthrenus scrophulariae</i> , ist er ein Materialschädling und in Insekten-sammlungen gefürchtet.
Zeitbereich	englisch time domain: Die Analyse oder Darstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Zeit.
Zeitgeber	beeinflussen die innere Uhr eines Organismus von außen und synchronisieren ihn so mit der Umwelt. Dabei ist für Pflanzen und Tiere normalerweise Licht am wichtigsten..
Zeitgeber	wirken von außen auf die innere Uhr eines Organismus, sodass sie mit der Umwelt synchronisiert wird. Für Pflanzen und Tiere ist Licht in der Regel am wirksamsten.
Zeitraffer	Beschleunigtes Filmen von Bewegungsabläufen; die Bildfrequenz beim Aufnahmen ist im Verhältnis zur Abspielfrequenz herabgesetzt. Beim Abspielen mit normaler Geschwindigkeit

scheint dann der aufgenommene Vorgang schneller abzulaufen, sodass langsame Bewegungen besser wahrnehmbar sind.

Zustandsvariablen oder Zustandsgrößen beschreiben den Energiegehalt der in einem technischen dynamischen System enthaltenen Speicherelemente. Sie bedeuten z. B. Spannung an einem Kondensator, Strom in einer Induktivität, bei einem Feder-Masse-Dämpfungssystem die potentiellen und kinetischen Energieanteile. Die Anzahl der Zustandsvariablen ist die Dimension des Zustandsraumes.