

Pupillenfläche auf die retinale Beleuchtungsstärke kann z.B. durch Anwendung schmaler Lichtstrahlen ausgeschaltet werden (vgl. oben). Damit ist auch der Einfluß des Stiles-Crawford-Effektes beseitigt, wenn zusätzlich noch die Größe der beleuchteten Fläche auf der Retina konstant gehalten wird. Die Isolierung der restlichen Nichtlinearitäten bereitet dagegen erhebliche Schwierigkeiten, nicht zuletzt deshalb, weil sie im Reflexbogen kaum zu lokalisieren sind. Es kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß der einen oder der anderen Nichtlinearität nur retinale Vorgänge, oder solche in den Kernen zwischen der Retina und der Iris, die Aktivierung des Sphincters, die Wechselwirkung des Sympathicus und des Parasympathicus, oder sogar corticale Einflüsse zugrunde liegen. Es bleibt auch fraglich, ob und welche zusätzlichen Nichtlinearitäten bei der Wechselwirkung der beiderseitigen Erregungen auftreten.

Die in den Abb. 2—4a dargestellten Ergebnisse zeigen, daß die mittlere Kontraktion der menschlichen Pupille bei sinusförmiger Modulation der Beleuchtungsstärke von der relativen Phasenlage der binocular Lichtreize nicht beeinflusst wird. Bei Modulationsfrequenzen, die noch zu einem periodischen Lichtreflex führen, nimmt dagegen die Amplitude der periodischen Pupillenreaktion stark ab, wenn der relative Phasenwinkel von  $0^\circ$  auf  $180^\circ$  erhöht wird (Abb. 1). Die Abnahme der Amplitude ist auf eine (nichtlineare) Addition der beiderseitigen Erregung im Reflexbogen zurückzuführen. Hieraus ist zu folgern, daß die frequenzabhängige Veränderung der mittleren Pupillenweite durch Nichtlinearitäten verursacht werden muß, welche den mittleren Signalfuß beeinflussen, bevor die beiderseitigen Erregungen miteinander verrechnet werden.

BAKER (1963) hat jedoch nachgewiesen, daß nichtlineare Vorgänge sich auch an der Additionsstelle im Reflexbogen abspielen. Er hat die Antwort der Pupille auf Lichtimpulse untersucht, die einem vorangehenden Lichtreiz gleicher Helligkeit und Dauer in verschiedenen Zeitabständen folgten, entweder homo- oder kontralateral. Er hat festgestellt, daß der zweite Lichtreiz in *beiden Fällen* eine bedeutend geringere Pupillenreaktion verursacht als der erste, solange der Zeitabstand zwischen ihnen klein genug ist. Auch quantitativ wird die Wirkung des zweiten, homo- oder kontralateralen Lichtreizes durch den ersten Reiz etwa gleich stark vermindert. Daraus folgt: 1. daß nicht die retinale Adaptation (bei homolateraler Reizfolge) für die gewogene Integration der zeitlich nacheinander folgenden Erregungen maßgebend ist, und 2. daß dieser nichtlineare Vorgang sich erst nach dem Zusammentreffen der beiderseitigen Erregungen abspielen kann. Die retinale Adaptation kann lediglich

für geringfügige quantitative Unterschiede in der Wirkung der homo- bzw. kontralateralen Reizfolge verantwortlich gemacht werden.

Angesichts dieser experimentellen Befunde erhält die Frage Bedeutung, an welchen Orten im Reflexbogen die Integration der beiderseitigen Erregungen stattfindet. Die Anhaltspunkte reichen nicht aus, um sie mit Sicherheit beantworten zu können. Die pupillomotorischen Fasern aus beiden Retinae treffen zuerst zum Teil in der prätectalen Area, zum Teil im Edinger-Westphal-Kern zusammen. Für eine Verrechnung bereits in der prätectalen Area spricht eine (indirekte) Feststellung von LOWENSTEIN (1954b, S. 754/55). Danach geht dort die Punkt-zu-Punkt-Übertragung verloren und eine neue (räumliche) Verteilung der Nervenimpulse kommt zustande. Die Entstehung einer neuen räumlichen Verteilung der Nervenimpulse in einem Kern ist aber höchstens eine Voraussetzung, keinesfalls ein Beweis für eine Verrechnung. Deshalb kann die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen werden, daß eine Verrechnung erst, oder auch im Ganglion ciliare, oder sogar in der Iris-muskulatur selbst stattfindet. Auch BAKER (1963) räumt die Möglichkeit einer gewogenen Integration im Iris-muskel ein. Unter „Berücksichtigung der Antwort neuromuskularen Strukturen auf doppelte Impulsreize“ kommt er jedoch zum Schluß, daß eine Verrechnung beim Zusammentreffen der pupillomotorischen Fasern aus beiden Retinae wahrscheinlicher ist. Sollte sich dieser Standpunkt als richtig erweisen, so müssen für die frequenzabhängige Veränderung der mittleren Pupillenweite retinale Ereignisse, höchstens aber Vorgänge an der Integrationsstelle verantwortlich gemacht werden.

**Literatur.** BAKER, FRANK H.: Pupillary response to double-pulse stimulation; a study of nonlinearity in the human pupil system. *J. Opt. Soc. Amer.* **53**, 1430—1436 (1963). — BARTLEY, S. H.: Some parallels between pupillary “reflexes” and brightness discrimination. *J. exp. Physiol.* **32**, 110—122 (1943). — HORNING, J., u. J. STEGEMANN: Ein nichtlineares kybernetisches Modell für die Pupillenreaktion auf Licht. *Z. Biol.* **114**, 25—48 (1963). — LOWENSTEIN, O.: Clinical pupillary symptoms in lesions of the optic nerve, optic chiasm, and optic tract. *Arch. Ophthalmol.* **52**, 385—403 (1954a); — Alternating contraction anisocoria. *Arch. Ophthalmol.* **52**, 742—757 (1954b); — Pupillary reflex shapes and topical clinical diagnosis. *Neurology (Minneapolis)* **5**, 631—644 (1955). — LOWENSTEIN, O., and IRENE E. LOEWENFELD: Electronic pupillography. *Arch. Ophthalmol.* **59**, 352—363 (1958). — RABELLO, CARMEN, u. O.-J. GRÜSSER: Die Abhängigkeit der subjektiven Helligkeit intermittierender Lichtreize von der Flimmerfrequenz. *Physiol. Forsch.* **26**, 299—312 (1961). — VARJÚ, D.: Der Einfluß sinusförmiger Leuchtdichteänderungen auf die mittlere Pupillenweite und auf die subjektive Helligkeit. *Kybernetik* **2**, 33—43 (1964).

*Anschrift:* Dr. DEZSŐ VARJÚ,  
Max-Planck-Institut für Biologie,  
74 Tübingen

## Zum Mechanismus der biologischen 24-Stunden-Periodik

### III. Mitteilung

#### Anwendung der Modell-Gleichung

VON RÜTGER WEVER

Aus dem Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Seewiesen und Erling-Andechs, Obb.

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. April 1964)

**Summary.** Using the physical and mathematical basis given in two foregoing papers, a differential equation is proposed for a model of the biological 24-hour-periodicity. This

oscillation equation contains two characteristic non-linearities describing the self-sustaining property and the “circadian rule”. The right side of the equation (“external force”)

represents the controlling environmental conditions, mainly the intensity of illumination. Solutions were obtained for different environmental conditions using a digital computer.

Under "constant conditions" the solution of the equation describes oscillations self-sustained within a certain range of environmental conditions. In this range the oscillations fulfil the circadian rule, e.g. for light-active organisms: The frequency and the mean value of the oscillation increase with increasing light intensity; with an additional (arbitrary) threshold separating activity time and rest time for describing an activity rhythm, the  $\alpha : \rho$  (activity time : rest time) ratio and the total amount of activity also increase.

Under periodically changing environmental conditions five properties of the "Zeitgeber" used (two distinct intensities with twilight transitions) are variable and varied: The range of oscillation of the Zeitgeber, its frequency, its mean value, its  $L : D$  ratio (time relation of light time and dark time), and the duration of the twilights. The most important of the examined properties was the phase angle difference between the (forced) oscillation and the (forcing) Zeitgeber. The general result for light-active organisms was: The phase of the oscillation advances relative to the Zeitgeber (insofar as the oscillation is synchronized) if the period of the Zeitgeber, or its mean value, or its  $L : D$  ratio, or the duration of the twilights increase. In dark-active organisms, the relation between phase angle difference and the mean value or the  $L : D$  ratio is reversed. Exceptions to this general rule exist in the relation between phase angle difference and  $L : D$  ratio if the "free running" period of the oscillation deviates too much from the period of a "weak" Zeitgeber (mainly in dark-active organisms) or if the duration of the twilights is too short (especially if the transitions are rectangular).

Single exposures to light (or darkness) during constant conditions result in phase shifts depending in direction and amount on the phase of the oscillation at which the disturbance occurred. The resulting response curves depend in range and form on the one hand on the time of measuring the phase shifts (either immediately or after several periods — in the steady state — following the disturbance) and, on the other hand, on the intensity of the initial illumination, on the duration, and on the intensity of the exposures, each in a different manner. Moreover, response curves effective in  $LD$  conditions deviate from those measured under constant conditions; the reason being the difference in the energy state of the oscillations in the two conditions. Therefore, it is impossible to derive the phase angle difference between the oscillation and a Zeitgeber in self-sustained oscillations from the measurement of response curves alone.

The oscillation equation used contains only one free parameter, the frequency coefficient. If this coefficient is changed, the equation describes other biological rhythms. For instance, with a high value it describes the behaviour of single nerve cells, and that not only in cases of spontaneous rhythmicity (e.g. receptor cells) but also in cases of reactions to single or rhythmic stimuli. Moreover, the derived characteristics of the equation — especially the non-linearities — seem to be significant for other biological problems such as control mechanisms.

### 1. Einleitung

In einer ersten Mitteilung (WEVER 1962, im folgenden als I zitiert) waren an Hand eines einfachen physikalischen Modells die Gesetzmäßigkeiten aufgezeigt, die der 24-Stunden-Periodik zugrunde liegen. Insbesondere war untersucht, welche Parameter der Periodik dem steuernden Einfluß der Umwelt-Bedingungen — in erster Linie der herrschenden Beleuchtungsstärke — unterliegen. Als Ergebnis zeigte sich, daß die Umwelt gleichzeitig sämtliche Schwingungs-Parameter beeinflusst, mindestens die Frequenz und den Gleichwert der Schwingung, der sich dabei als besonders wichtiger Parameter erwies, und wahrscheinlich auch die Schwingungsbreite. Das bedeutet, daß das biologische System zwar selbsterregt ist, daß es bei periodischem Lichtwechsel aber zusätzlich von der Umwelt zu erzwungenen und gleichzeitig zu parametrisch gesteuerten Schwingungen erregt

wird. Bei dem diskutierten einfachen Modell erwies es sich wegen der nur schwer vermeidbaren Nicht-Linearitäten als leichter, die verschiedenen Schwingungs-Parameter nicht durch gleichzeitige Steuerung verschiedener Schwingkreis-Elemente unabhängig voneinander zu beeinflussen, sondern nur über ein einziges Element, und dann die gegenseitige Koppelung der einzelnen Parameter auszunutzen.

In einer zweiten Mitteilung (WEVER 1963a, im folgenden als II zitiert) waren die mathematischen Grundlagen für die schwingungstheoretische Behandlung des Problems gelegt. Dabei hat sich gezeigt, daß die einfache Schwingungs-Gleichung zweiter Ordnung durch zwei Nicht-Linearitäten modifiziert werden muß, um die beiden wichtigsten Generalisationen biologischer Ergebnisse richtig zu beschreiben. Die erste Generalisation besagt, daß die 24-Stunden-Periodik unter konstanten Umgebungs-Bedingungen selbsterregt fortbesteht; sie wird durch eine spezifische Nicht-Linearität der Dämpfung befriedigt. Um auch der zweiten Generalisation, der circadianen Regel, zu genügen, muß darüber hinaus auch der Koeffizient der Rückstellkraft nicht-linear sein. Für beide Nicht-Linearitäten genügen die jeweils einfachst möglichen Ansätze, um weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen biologischer Experimente zu erzielen; die Vorzeichen der beiden nicht-linearen Glieder sind dabei durch mathematische Stabilitäts-Bedingungen festgelegt. Um über den allgemeinen Schwingungs-Verlauf hinaus auch Einzelheiten des Schwingungs-Musters wie vor allem den häufig biphasischen Verlauf richtig beschreiben zu können, genügt eine Ergänzung der abgeleiteten Schwingungs-Gleichung zweiter Ordnung durch ein einfaches Glied dritter Ordnung.

In der vorliegenden dritten Mitteilung sollen die Konsequenzen der vorhergehenden Untersuchungen gezogen werden. Dazu sind die bisher einzeln diskutierten Nicht-Linearitäten miteinander zu kombinieren und die Zahlenwerte der verbleibenden Koeffizienten zu bestimmen. Die resultierende Differential-Gleichung ist dann auf ihre Brauchbarkeit als Modell für die biologische 24-Stunden-Periodik zu prüfen. Dazu sind die Lösungen der Gleichung nicht nur unter konstanten Umwelt-Bedingungen zu untersuchen, sondern — entsprechend den natürlichen Gegebenheiten — insbesondere auch unter periodisch wechselnden Bedingungen. Von besonderem Interesse sind dabei solche Ergebnisse, die über die bisher bekannten biologischen Ergebnisse hinausgehen und damit Voraussagen für künftige Experimente erlauben. Die im folgenden zu diskutierenden Lösungen sind wiederum auf einer digitalen Rechenmaschine errechnet.

Bei der Diskussion der verschiedenen Lösungen muß unterschieden werden zwischen einem Verhalten, das allgemein für Schwingungen des hier behandelten Typs charakteristisch ist, und solchem Verhalten, das auf speziellen Eigentümlichkeiten der benutzten Schwingungs-Gleichung — vor allem deren Nicht-Linearität — beruht. Die hier vertretene Hypothese besagt nicht mehr, als daß die circadiane Periodik einfachen mathematischen Gesetzen der Schwingungslehre gehorcht; die spezielle Form der mathematischen Gleichung, die zur Beschreibung der circadianen Periodik geeignet ist, muß weiterhin Gegenstand experimenteller Forschung bleiben. Es ist deshalb für die Brauchbarkeit der hier vertretenen Hypothese