

## Endokrine Mechanismen bei der jahreszeitlichen Klimaanpassung

### Einleitung

Die gemäßigten und polaren Breitengrade unserer Erde sind durch eine mehr oder weniger starke jahreszeitliche Periodizität der Tageslänge (Photoperiode) und der Klimabedingungen gekennzeichnet. Damit einhergehend ändern sich im Jahresverlauf sehr stark die Vegetation und die Verfügbarkeit von Nahrung. In den Wintermonaten sind die Ressourcen knapp und zwar gerade dann, wenn aufgrund der niedrigen Temperaturen der Energiebedarf für endotherme (homiotherme) Tiere besonders hoch ist. Daher müssen sich alle Organismen auf den regelmäßigen Wechsel der Jahreszeiten einstellen. Dies erfordert weit reichende physiologische und morphologische Anpassungen, die mehrere Wochen oder gar Monate in Anspruch nehmen. Da die Anpassung aber mit Beginn der kalten Jahreszeit abgeschlossen sein muss, ist es notwendig, dass die Tiere mit der Umstellung rechtzeitig beginnen. Dazu benötigen sie ein Umweltsignal, das ihnen zuverlässig und weit im Voraus das Kommen der kalten Jahreszeit ankündigt. Niederschlagsmenge und Umgebungstemperatur zeigen zwar im langjährigen Mittel den richtigen Trend, sind aber auf kurze Sicht viel zu variabel und daher unzuverlässig. So kommt es oft vor, dass während einer Kälteperiode Mitte Mai („Eisheilige“) niedrigere Temperaturen herrschen, als Mitte März. Oder es kann z. B. nach einem langen, warmen Herbst der Wintereinbruch „über Nacht“ erfolgen. Tiere, die nur auf solche akuten Kältereize reagieren und mit der Umstellung beginnen würden, wären nicht adäquat angepasst. Die Photoperiode hingegen ist ein Umweltsignal, das den Verlauf der Jahreszeiten mit – im wahrsten Sinne des Wortes – astronomischer Präzision widerspiegelt. Die Tageslänge ändert sich sehr systematisch und erlaubt eine Anpassung weit im Voraus. Zusätzlich wird durch die Richtung der Änderung eindeutig die kommende Jahreszeit definiert: abnehmende Tageslänge kündigt Herbst und Winter an; zunehmende Tageslänge Frühjahr und Sommer.

In einem früheren Aufsatz dieser Schriftenreihe (Spesert, 2005) wurde bereits ausführlich berichtet, wie das photoperiodische Signal von Säugetieren gemessen wird und wie es in ein internes Signal, das Hormon Melatonin, übersetzt wird. Von diesem endokrinen Signal wird die gesamte Physiologie der Tiere beeinflusst. Welche endokrinen Mechanismen dies sind und in welchem Ausmaß die endokrinen Systeme von Säugetieren betroffen sind, davon handelt der vorliegende Aufsatz. Am besten unter-

sucht ist die saisonale Anpassung beim Dsungarischen Zwerghamster, *Phodopus sungorus*, der in den Steppen von Südwest-Sibirien und Nordost-Kasachstan beheimatet ist (Pallas, 1967). An diesem Kleinsäuger soll exemplarisch das „adaptive Syndrom“ (Heldmaier und Lynch, 1986), beschrieben werden, also der gesamte Komplex saisonaler Veränderungen in Morphologie, Physiologie und Verhalten, mit besonderem Augenmerk auf die daran beteiligten endokrinen Systeme.

### Fallstudie: Jahreszeitliche Anpassungen von *Phodopus sungorus*

Der tschechische Wissenschaftler Dr. J. Figala war Ende der 1960iger Jahre Gastwissenschaftler der Alexander von Humboldt-Stiftung am Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie in Erling-Andechs (Direktor: Prof. J. Aschoff). Er brachte aus dem Prager Zoo zwei Pärchen des Dsungarischen Zwerghamsters (*Phodopus sungorus*, auch Sibirischer Hamster genannt) mit und führte zusammen mit G. Goldau und Dr. Klaus Hoffmann die ersten systematischen Beobachtungen zur Jahresperiodik dieser Hamster durch (Figala et al., 1972). Besonders auffällig ist der Wechsel vom graubraunen Sommerfell in das weiße Winterfell, das dichter ist und besser isoliert (Abb. 1A, 1B; Abb. 2a). Selbst die Fußsohlen des Hamsters sind mit dichtem Fell besetzt (Abb. 1C).

Auffällig sind auch die saisonalen Änderungen im Körpergewicht. Im Sommer erreichen die Hamster ein durchschnittliches Körpergewicht von ca. 45 g, während sie im Winter nur ca. 25 g wiegen (Abb. 2b). Dieser Jahresverlauf im Körpergewicht widerspricht der populären Auffassung, dass sich Tiere Winterspeck anfressen, und er erscheint zunächst widersinnig, denn ein kleineres Tier hat ein ungünstigeres Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. Über diese relativ größere Oberfläche, wird mehr Wärme nach außen abgegeben (verloren). Wir konnten aber durch energetische Messungen zeigen, dass der Nachteil der relativ größeren Oberfläche vollständig durch das dichtere Fell kompensiert wird, und dass ein kleineres Tier trotz eines höheren gewichtsspezifischen Stoffwechsels weniger Nahrungsenergie benötigt als ein größeres Tier (Heldmaier und Steinlechner, 1981a). Die neuroendokrine Regelung dieses Jahreszyklus im Körpergewicht ist auch ganz aktuell wieder von höchstem Interesse (s. unten).

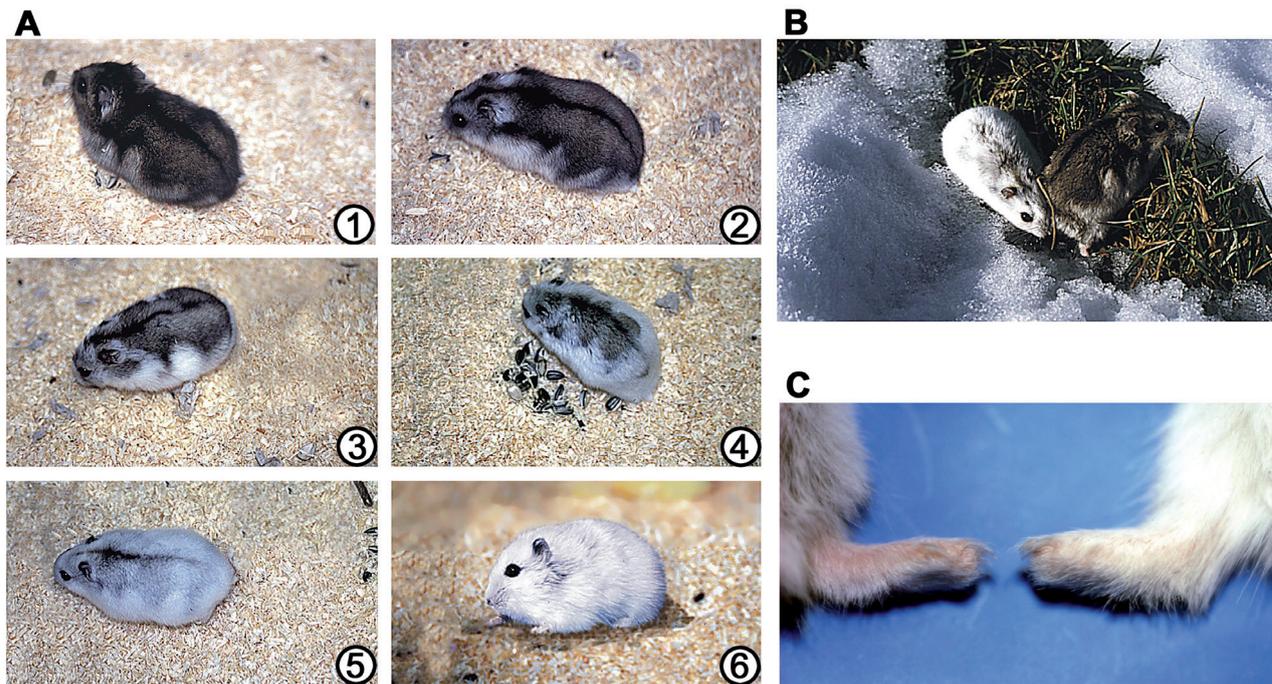
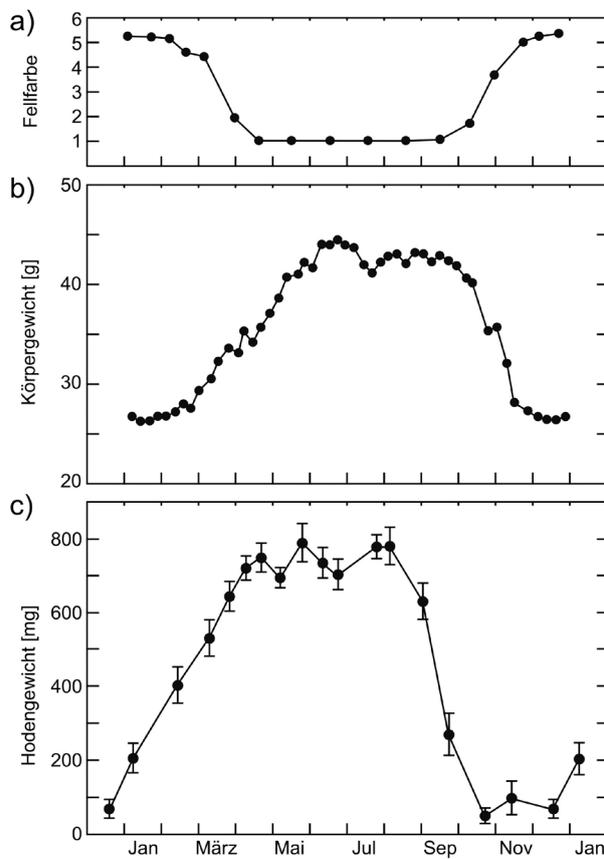


Abb. 1: A: die sechs Stufen der Umfärbung vom dunklen Sommerfell ① bis zum weißen Winterfell ⑥ des Dsungarischen Zwerghamsters (*Phodopus sungorus*). B: Ein, der Jahreszeit entsprechend umgefärbter „Winterhamster“ und ein dunkler „Sommerhamster“, der bei Langtag (16 Stunden Licht : 8 Stunden Dunkel) gehalten wurde. C: Auch die Fußsohlen dieser Hamster (links „Sommer-“, rechts „Winterhamster“) sind mit einem dichten Pelz bedeckt.



Die Reproduktion wird beim Dsungarischen Hamster in den Herbst- und Wintermonaten vollständig eingestellt. Im Sommer wiegen die Hoden ca. 800 – 900 mg; ab September kommt es zu einer Regression der Hoden mit vollständiger Einstellung der Spermatogenese. Die Hoden wiegen dann im Winter weniger als 100 mg (Hoffmann, 1973, 1979). Im zeitigen Frühjahr beginnen die Hoden spontan wieder zu wachsen, um dann bereits Ende März erneut ihr Maximalgewicht erreicht zu haben (Abb. 2c). Selbstverständlich hat die Hodenregression auch eine dramatische Reduktion der Sexualhormone zur Folge und damit einhergehend ein Aussetzen von Verhaltensweisen, die z. B. durch Testosteron gesteuert werden (Aggression gegenüber Artgenossen, Revierverhalten, etc.).

Mit Erreichen der kritischen Photoperiode von L:D = 13,5:10,5 h (Hoffmann, 1982) wird ab Ende September auch eine Steigerung der Thermogenesekapazität initiiert, und zwar auch bei noch warmen Außentemperaturen. Insbesondere die Fähigkeit zur zitterfreien Wärmebildung im braunen Fettgewebe wird deutlich erhöht, so dass die Hamster im Winter allein durch Aktivierung der zitterfreien Thermogenese Temperaturen von  $-40^{\circ}\text{C}$  tolerieren

Abb. 2: a) Jahreszeitlicher Verlauf der Fellfärbung (Stufen 1–6, siehe Abb. 1A), b) des Körpergewichtes und c) des Hodengewichtes beim Dsungarischen Zwerghamster (Daten von a) und b) aus Heldmaier und Steinlechner, 1981a; Daten von c) aus Hoffmann, 1979).

können, ohne dabei hypotherm zu werden (Heldmaier und Steinlechner, 1981a). Der Mitochondriengehalt in den Adipozyten des braunen Fettgewebes steigt dabei um den Faktor 10 (Heldmaier et al., 1981) und die wenigen großen Fettvakuolen im Zytoplasma werden in sehr viele winzige Fetttropfchen zerlegt („multilokuläres Fettgewebe“), wodurch die Angriffsfläche für die lipolytischen Enzyme stark erhöht wird. Die Mitochondrien des braunen Fettgewebes besitzen auf ihrer Innenmembran das *uncoupling protein 1* (UCP1), das die Atmungskette von der oxidativen Phosphorylierung abkoppelt, indem es als Protonenkanal den für die ATP-Synthese notwendigen hohen Protonengradient verhindert. Der verminderte ATP-Gehalt löst eine maximale Aktivität der Atmungskette aus, aber alle umgesetzte Oxidationsenergie wird als Wärme frei, anstatt in Form von ATP gespeichert zu werden (Klingenberg und Huang, 1999).

Die zitterfreie Thermogenese im braunen Fettgewebe spielt auch eine besondere Rolle beim Aufwachen aus der Tagesschlaf-Lethargie (*daily torpor*, tageszeitlicher Torpor), die charakterisiert ist durch Hypometabolismus und Hypothermie während der circadianen Ruheperiode. Bei *Phodopus* ist Torpor ein strikt saisonales Phänomen, das nur während der Wintermonate November bis Februar auftritt und streng circadian kontrolliert ist (Heldmaier und Steinlechner, 1981b). Nach einer nächtlichen Normothermie- und Aktivitätsperiode senken die Hamster in den frühen Morgenstunden ihren Stoffwechsel auf ca. 20% ihres normothermen Ruhestoffwechsels, und als Folge davon sinkt die Körpertemperatur auf Werte zwischen 15 und 25 °C (abhängig von der Außentemperatur). Während des Torpors bleibt die Körpertemperatur kontrolliert und bei zu tiefen Umgebungstemperaturen wird der „Istwert“ durch regulatorische Wärmeproduktion nachjustiert. Der Torpor wird nach 6–8 Stunden durch spontanes Aufwachen beendet, d. h. ohne dass dazu äußere Stimuli notwendig wären. Der Aufwachvorgang dauert ca. 30–40 Minuten und danach beginnt der Hamster seine normale nächtliche Aktivität bei sibirischen Temperaturen von -40 °C (Flint, 1966). Mit dieser Strategie kann sich der Zwerghamster einen relativ hohen nächtlichen Energieverbrauch leisten und dennoch seinen Energieverbrauch (und damit die Nahrungsmenge) über 24 Stunden um ca. 65% reduzieren (Ruf et al., 1991).

Bei den meisten unserer einheimischen Kleinsäuger sind ähnliche Jahreszyklen zu beobachten; allerdings sind diese viel weniger ausgeprägt und deutlich, was aufgrund unserer im Vergleich zu Sibirien sehr moderaten Klimabedingungen verständlich ist. Aber wegen dieser Jahreszyklen mit hohen Amplituden eignet sich der Dsungarische Zwerghamster besonders gut, um die bei der jahreszeitlichen Klimaanpassung beteiligten endokrinen Mechanismen zu studieren. Alle jahreszeitlichen Änderungen, die von der Photoperiode gesteuert und beeinflusst

werden, also das gesamte „adaptive Syndrom“, unterliegt der Steuerung durch das photoneuroendokrine System und Melatonin (Übersichten siehe: Korf et al., 1998; Korf und Stehle, 2005). Durch geeignete Behandlung mit Melatonin kann ein physiologischer Sommerhamster (hohes Körpergewicht, aktive Gonaden, Sommerfell) in einen physiologischen Winterhamster (niedriges Körpergewicht, inaktive Gonaden, Winterfell) verwandelt werden. Melatonin ist also das entscheidende Hormon, das die photoperiodische Information an den Organismus übermittelt. Es ist aber nicht das Melatonin selbst, das die jeweiligen Veränderungen bewirkt, sondern Melatonin ist der permissive Faktor, schafft also die Voraussetzungen dafür, dass andere Hormonsysteme aktiv werden können (Spessert, 2005). Diese proximalen endokrinen Mechanismen sollen im Folgenden besprochen werden.

## Fellwechsel

Die endokrine Kontrolle des saisonalen Fellwechsels umfasst vermutlich komplexe Interaktionen mehrerer Hormone und wurde bisher noch für kein Säugetier vollständig charakterisiert. Insbesondere wurde bisher kaum berücksichtigt, dass verschiedene Charakteristika des Fellwechsels (Länge, Dichte, Farbe, Wachstumsgeschwindigkeit der Haare) von unterschiedlichen Hormonen beeinflusst werden könnten (Paul et al., 2007). Und schließlich könnten bei photoperiodischen und nicht-photoperiodischen Säugern die Regulationsmechanismen jeweils andere sein. Von Steroidhormonen ist seit langem bekannt, dass sie den Haarzyklus beeinflussen. Kastration (sowohl Orchidektomie als auch Ovariektomie) beschleunigt das Haarwachstum, während eine Behandlung mit Testosteron oder Estradiol das Haarwachstum bei Labormäusen verzögert (Johnson, 1958a; Smart et al., 1999). Die Hormone der Nebennierenrinde inhibieren den Haarwechsel; Adrenalektomie beschleunigt ihn (Johnson 1958b; Rose und Sterner, 1992). Schließlich wird das Haarwachstum auch durch Schilddrüsenhormone aktiviert (Ebling und Johnson, 1964; Maurel et al., 1987).

Die photoperiodische Kontrolle des Fellwechsels beim Hermelin wurde bereits 1944 von Bissonnette und Bailey experimentell nachgewiesen, aber erst 25 Jahre später demonstrierten Rust und Meyer (1969), dass durch Melatonin-Implantate der Wechsel in das weiße Winterfell induziert werden kann. In den 1970er Jahren wurde dies dann auch für andere Kleinsäuger, wie die Erdmaus (Al-Khateeb und Johnson, 1971), den Dsungarischen Zwerghamster (Figala et al., 1973; Hoffmann, 1973), oder den Schneehasen (Küderling et al., 1979) bestätigt. Martinet und Kollegen konnten dann als Erste zeigen, dass beim Mink (*Mustela vison*) der saisonale Prolaktin-Spiegel im Plasma mit dem Fellwechsel korreliert und durch

tägliche Injektion von Prolaktin der Fellwechsel im Frühjahr beschleunigt werden kann (Martinet et al., 1981, 1982). Duncan und Goldman konnten in sorgfältigen Studien nachweisen, dass für den Wechsel in das weiße Winterfell sowohl ein niedriger Testosteron- als auch ein niedriger Prolaktin-gehalt notwendig sind. Für den Wechsel in das dunkle Sommerfell ist dagegen ein hoher Prolaktin-Spiegel ausreichend, denn auch bei kastrierten Hamstern findet dieser Fellwechsel statt (Duncan und Goldman, 1984 a,b). Die Jahresperiodik der Prolaktinsekretion ist abhängig von der Photoperiode und damit vom Melatonin. Die Melatonin-abhängige Kontrolle des saisonalen Fellwechsels erfolgt beim Hamster und auch beim Schaf in erster Linie über die Pars tuberalis der Adenohypophyse. Die Zellen der Pars tuberalis sind dicht mit  $MT_1$ -Melatoninrezeptoren besetzt (Morgan et al., 1994; Klosen et al., 2002; Dardente et al., 2003) und regulieren – als Antwort auf das nächtliche Melatoninsignal – die Prolaktinsekretion in der Pars distalis (Lincoln et al., 2003). Ein noch nicht identifizierter Faktor, der als „Tuberalin“ bezeichnet wird, übermittelt das Signal von den Zellen der Pars tuberalis zu den Prolaktin-bildenden Zellen der Pars distalis (Hazlerigg et al. 1996; Morgan und Williams, 1996; Morgan, 2000; Stirland et al., 2001). Weitere Einzelheiten zur Entschlüsselung des „Melatoninsignals“ in der Pars distalis sind bei Spessert (2005) ausführlich beschrieben.

Neben dieser indirekten Wirkung auf den Fellwechsel und die Fellfarbe über die Steuerung der Prolaktinsekretion kann Melatonin offensichtlich auch einen direkten Effekt auf die Pigmentierung der Haare haben. Logan und Weatherhead (1980) haben an Kulturen von Haarfollikeln gezeigt, dass Melatonin die Melanogenese direkt inhibiert und die Haare daher unpigmentiert bleiben. *In vivo* kann Prolaktin aber diesen *in vitro*-Effekt von Melatonin aufheben. Duncan und Goldmann (1984b) und Smale et al. (1990) konnten die durch kurze Photoperiode (= langes Melatoninsignal) induzierte Umfärbung in das weiße Winterfell verhindern, indem sie täglich Prolaktin injizierten.

## Körpergewicht

Die Kontrolle des Körpergewichtes ist nach wie vor ein Forschungsgebiet, das sehr intensiv bearbeitet wird. Man erhofft sich, dass aus dem Verständnis der neuroendokrinen Mechanismen der Körpergewichtsregulation neue Therapieansätze zur Kontrolle von Über- und Untergewicht erwachsen können. Die Gewichtsänderungen bei genetischen Tiermodellen oder bei durch Läsionen erzeugten Modellen sind meist irreversibel. Im Gegensatz dazu ist sowohl die Körperfettzunahme als auch die -abnahme bei Tieren mit einem saisonalen Körpergewichts-

zyklus reversibel und durch geeignete experimentelle Bedingungen induzierbar. So ist auch die Reduzierung des Körpergewichtes, die beim Wechsel von einer langen in eine kurze Photoperiode beim Dsungarischen Zwerghamster zu beobachten ist, durch einen einfachen Wechsel zurück in lange Photoperioden umkehrbar. Die saisonale Amplitude im Körpergewicht des Dsungarischen Zwerghamsters mit einem Gewichtsverlust von Sommer zum Winter von ca. 40% ist beeindruckend (Abb. 2b). Diese Gewichtsreduktion beruht zu einem überwiegenden Teil auf Abbau von weißem Fettgewebe (Wade und Bartness, 1984; Gorman und Zucker, 1995; Bartness, 1996; Klingenspor et al., 2000), obwohl es auch Hinweise gibt, dass die Knochendichte abnimmt und sich sogar der Schädel verkürzt (Pucek, 1970; eigene, unveröffentlichte Ergebnisse). Dies lässt auch auf eine Beteiligung von Calcitonin und Parathormon schließen; allerdings existieren dazu meines Wissens keine Untersuchungen.

Die ökophysiologische Bedeutung des Körpergewichtszyklus ist in vielen Fällen noch unklar. Zwar weiß man, dass bei Winterschläfern, Zugvögeln oder großen Säugetieren die im Spätsommer und Herbst angelegten Fettpolster als Energievorrat dienen (Mitchell et al., 1976; Zucker und Boshes, 1982; Körtner und Heldmaier, 1995; Bairlein, 2002). Wir wissen auch, dass sich für kleine (< 0,1kg), im Winter aktive Säugetiere das Anlegen eines Fettdepots nicht lohnt, da der Vorrat wegen des hohen Stoffwechsels aufgrund der kalten Umgebungstemperaturen innerhalb weniger Tage aufgebraucht wäre (Heldmaier, 1989) und ein kleineres Tier weniger Nahrung braucht (Heldmaier und Steinlechner, 1981a). Aber welchen Sinn ergibt es dann, im Frühjahr ein großes Fettdepot anzulegen? Außer dem zu erwartenden hohen Energiebedarf für die Reproduktion sollten keine hohen energetischen Belastungen zu erwarten sein. Ausgerechnet dann, wenn im Spätsommer und frühen Herbst das Nahrungsangebot (Samen, Insekten) optimal ist, beginnt der Zwerghamster mit der Gewichtsreduktion. Bisher noch nicht ausreichend verstandene Funktionen des weißen Fettgewebes scheinen hier zum Tragen zu kommen. Die „traditionelle“ Rolle von weißem Fett ist die eines Energiespeichers, der freie Fettsäuren abgibt, wenn Brennstoff benötigt wird. Es wird aber immer deutlicher, dass die Aufgaben von weißem Fettgewebe sehr viel komplexer sind. Neben der Bedeutung von Fett für die Homeostase von Glukose, hat das Fettgewebe inzwischen auch anerkannte endokrine Funktionen. Die Synthese und Freisetzung von Leptin, dem wichtigsten Hormon für die Regulation der Energiebilanz, findet hauptsächlich im weißen Fett statt (Zhang et al., 1994). Aber auch die Sekretion einer Reihe weiterer Proteine mit endokrinen und parakrinen Funktionen wurde inzwischen nachgewiesen, darunter u.a. Steroide, Angiotensinogen, TNF $\alpha$ , Interleukin 6, TGF $\beta$ , Adipsin, Resistin (Übersicht siehe: Trayhurn und

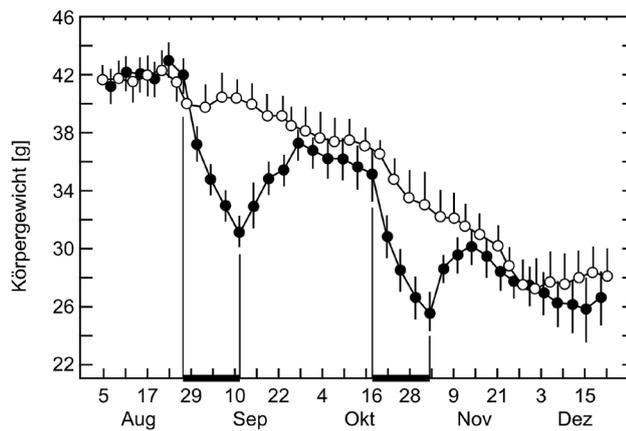


Abb. 3: Verlauf des Körpergewichts Dsungarischer Zwerghamster während des Übergangs vom hohen Körpergewicht im Sommer zum niedrigen Körpergewicht im Winter (offene Symbole). Bei einer zweiten Gruppe von Hamstern (schwarze Symbole) wurde zweimal während dieser Zeit (angegeben als schwarze Balken auf der Zeitachse) das Futter auf 60% der täglichen *ad libitum* Ration reduziert (Daten aus Steinlechner et al. 1983).

Beattie, 2001). Die physiologische und pathophysiologische Funktion vieler dieser Sekrete ist noch weitgehend unbekannt.

Der Verlauf der Gewichtsabnahme im Herbst ist sehr genau reguliert, wie inzwischen viele Versuche gezeigt haben. Insbesondere unser Versuch zum „sliding set-point“ (Steinlechner et al., 1983) demonstriert, dass die Hamster zu jeder (Jahres)-Zeit „wissen“, was der „Sollwert“ ihres Körpergewichtes ist und entsprechend regulieren sie ihren Energie- und Futterverbrauch; auch bei *ad libitum* Futterangebot. In diesem Versuch (Abb. 3) haben wir Hamstern in natürlicher Photoperiode zwischen September und Dezember, also während der Zeit der Gewichtsreduktion, zu zwei Zeitpunkten das Futter auf 60% reduziert. Diese Futterrestriktion führt zu einer beschleunigten Reduktion des Körpergewichtes auf Werte nahe dem Winter-Sollwert. Werden die Tiere wieder *ad libitum* gefüttert, dann kehren sie nicht zu ihrem Ausgangsgewicht zurück, sondern zu dem Gewicht, das Kontrolltiere zu dieser Jahreszeit haben. Mercer und Kollegen haben diesen Versuch im künstlichen Kurztag wiederholt und die Ergebnisse bestätigt (Mercer et al., 2001).

Es ist nach wie vor nicht bekannt, ob die Hamster ihren Futterverbrauch senken und deshalb abnehmen, oder ob sie abnehmen und als Folge davon dann weniger Futter benötigen. Für beide Möglichkeiten gibt es experimentelle Hinweise. Nach Ergebnissen von Knopper und Boily (2000) führt eine verringerte Futteraufnahme zur Reduktion des Körpergewichts, während Wade und Bartness (1984) annehmen, dass die Hamster aufgrund eines anfänglich höheren Energieverbrauchs abnehmen und als Folge davon ihre Futteraufnahme senken. Energetische Messungen haben aber eindeutig ergeben, dass das leichtere (kleinere) Tier im Winter weniger Futter braucht und sich trotzdem einen höheren Stoffwechsel für die Thermoregulation (siehe unten) erlauben kann (Heldmaier und Steinlechner, 1981a).

Für ein ausgeglichenes energetisches Gleichgewicht ist das präzise Zusammenspiel von Informationen aus dem Gastrointestinaltrakt (Sättigungssignale) und von Fettdepots (Energiereserven) mit den Regulationszentren im Gehirn notwendig (Abb. 4). Im Hypothalamus sind vor allem der Nucleus arcuatus (ARC), Nucleus paraventricularis (PVN), die ventromediale (VMH) und die dorsomediale (DMN) Region des Hypothalamus sowie das laterale hypothalamische Areal (LHA) in die Regulation involviert. Die aus zahlreichen Studien an anderen Nagetieren bekannten Neuropeptide und Neurohormone, die als Regulatoren der Energiebilanz wirken (Übersichten siehe: Kalra et al., 1999; Schwartz et al., 2000), sind alle auch beim Dsungarischen Zwerghamster nachgewiesen. So stimuliert beispielsweise das orexigene Peptid Neuropeptid Y (NPY) die Futteraufnahme (Boss-Williams und Bartness, 1996), während ein anorexigenes Peptid, z. B. das  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH), die Nahrungsaufnahme inhibiert (Schuhler et al., 2003). Futterreduktion und niedrige Leptin-Spiegel führen zu einer gesteigerten Expression von Genen für orexigene Peptide, während die Expression von Genen für anorexigene Peptide unterdrückt ist (Reddy et al., 1999; Mercer et al., 2000; Robson et al., 2002; Rousseau et al., 2002). Vergleicht man aber die Genexpression im Hypothalamus Futter-reduzierter Hamster mit der Genexpression von Hamstern im Kurztag, so stellt man unterschiedliche Expressionsmuster fest (Mercer et al., 2001). Mit anderen Worten: Hamster im Kurztag, die also entweder noch abnehmen oder schon „schlanke“ Winterhamster sind, sind keine hungernden Hamster! Vielmehr befinden sie sich zu jeder Zeit in einem energetischen Gleichgewicht (Morgan und Mercer, 2001; Morgan et al., 2003).

Da also die jahreszeitliche Regulation des Körpergewichtes nicht ausreichend mit Hilfe des bekannten regulatorischen Netzwerks im Hypothalamus erklärt werden kann, muss weiter untersucht werden, wie die Photoperiode in dieses neuroendokrine System eingreift. Wie zu erwarten, ist der saisonale Körpergewichtszyklus bei *Phodopus* eng mit dem Leptin-Spiegel korreliert. Ein hoher Fettanteil im Sommer führt zu einem erhöhten Leptin-Spiegel, ohne dass aber die katabole Wirkung von Leptin sichtbar würde. Dies ist nur durch eine Änderung der Sensitivität gegenüber Leptin zu erklären: Im Sommer (Langtag) sind die Hamster nahezu resistent gegenüber Leptin, während sie im Winter (Kurztag) sehr empfindlich auf eine Leptingabe reagieren (Atcha et al., 2000; Klingspor et al., 2000; Rousseau et al., 2002). Der „Suppressor of Cytokine Signalling 3“ (SOCS3), ein wichtiger Faktor in der Signaltransduktion von Leptin, scheint

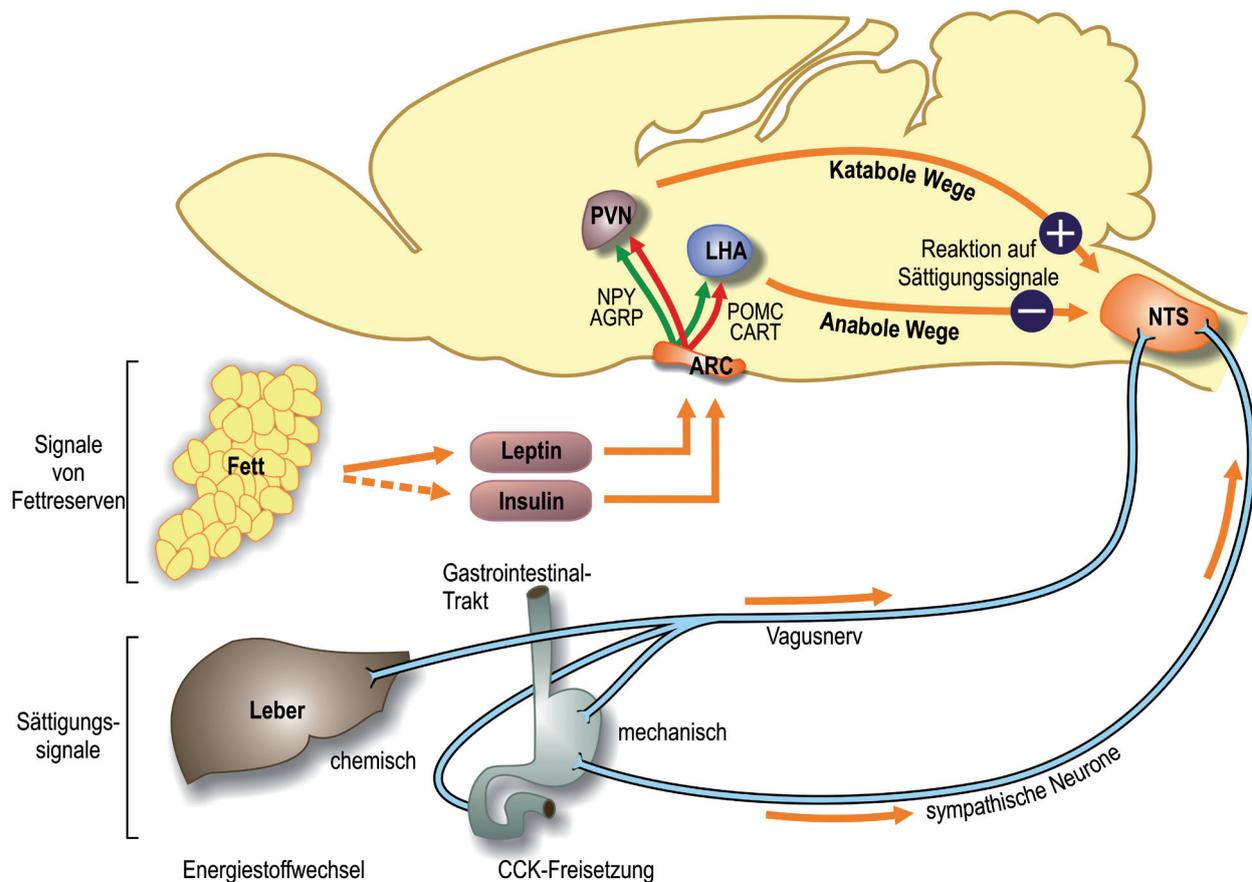


Abb. 4: Vereinfachtes Schema der Interaktion zwischen der peripheren und zentralen Steuerung der Energiebilanz. Signale über den Zustand des Fettspeichers (direkt aus den Fettzellen: Leptin; indirekt aus dem endokrinen Pankreas: Insulin) interagieren zentral mit Sättigungssignalen, die über das autonome Nervensystem herangeführt werden. Leptin und Insulin stimulieren katabole Wege (POMC/CART Neurone) und inhibieren anabole Wege (NPY/AGRP Neurone), die im Nucleus arcuatus (ARC) ihren Ursprung haben. Diese Neurone projizieren hauptsächlich zum PVN (Nucleus paraventricularis) und der LHA (Area hypothalamica lateralis). Dort knüpfen sie Verbindungen mit zentralen autonomen Projektionen zu Zentren im Hirnstamm. Sympathische und parasympathische Fasern zum Nucleus tractus solitarius (NTS) übermitteln die Sättigungssignale von der Leber und dem Gastrointestinaltrakt, wo sie mit den absteigenden Signalen aus dem Hypothalamus verarbeitet werden. Dabei üben die katabolen Projektionen vom PVN einen potenzierenden, die anabolen Projektionen von der LHA (Area hypothalamica lateralis) einen inhibierenden Effekt aus (verändert nach Schwartz et al., 2000).

bei der Änderung der Sensitivität eine wichtige Rolle zu spielen (Tups et al., 2004, 2006; Król et al., 2007). Nach dem Wechsel von Langtag in Kurztag kommt es nämlich bereits innerhalb von 4 Tagen zu einer starken Reduzierung von SOCS3 im Nucleus arcuatus, was zu einer Erhöhung der Leptin-Sensitivität führt – noch deutlich vor einer Abnahme des Körpergewichtes (Tups et al., 2004). Der dann immer noch hohe Leptin-Spiegel sorgt für anorexigene und katabole Antworten im Hypothalamus, was so lange zu einer Abnahme des Körpergewichtes führt, bis ein neues energetisches Gleichgewicht erreicht ist (Tups et al., 2006).

Eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der photoperiodischen Reaktion sollten die Kerngebiete und Regionen spielen, die über spezifische Melatoninrezeptoren verfügen. Aus verschiedenen Studien bei Schaf und Hamster wird deutlich, dass der oben für die saisonale Prolaktin-

sekretion beschriebene Mechanismus für die Regulation des Körpergewichtes unwahrscheinlich ist (Lincoln und Clarke, 1994; Lincoln et al., 2003b). Hypothalamische Kerngebiete und Areale, in denen Melatoninrezeptoren lokalisiert werden konnten, sind die Suprachiasmatischen Nuclei (SCN, Sitz der „Inneren Uhr“), der DMN, das anteriore hypothalamische Areal (AHA) sowie die Stria medullaris (Morgan et al., 1994). Dass nach SCN-Läsion das Körpergewicht der Hamster durch Melatoningabe nicht mehr reduziert werden kann, spricht dafür, dass die SCN eine wichtige Rolle bei der photoperiodischen Kontrolle des Körpergewichtes spielen (Bartness et al., 1991). Daneben konnten Song und Bartness (2001) mit Hilfe von retrograder Markierung durch PRV (pseudorabies virus) die Sympathikus-Innervierung des inguinalen Fettpolsters zurück in das Gehirn verfolgen. Dadurch konnten sie im SCN Neurone identifizieren, die durch PRV mar-

kiert werden, also sympathische Efferenzen darstellen und gleichzeitig Melatoninrezeptoren exprimieren. Doppelmehrte Neurone wurden aber auch in anderen hypothalamischen Arealen gefunden, die mit der Regulation der Energiebilanz direkt assoziiert sind (z. B. AHA, DMN, LHA, ARC). Daraus postulieren sie folgendes Szenario: 1.) Die Photoperiode wird im Pinealorgan in ein neuroendokrines Signal, das Melatonin übersetzt, das 2.) an Melatoninrezeptoren von Neuronen des SCN und anderer hypothalamischer Areale bindet. 3.) Diese Neurone sind gleichzeitig der Ausgangspunkt für die sympathische Innervierung des weißen Fettgewebes, wodurch 4.) das Melatoninsignal auf die Adipozyten übertragen wird. 5.) Durch die erhöhte sympathische Aktivität werden die Lipide der Adipozyten mobilisiert, was 6.) zu einer Verkleinerung und Reduzierung der Fettzellen führt (Bartness et al., 1991; Bartness, 1996; Youngstrom und Bartness, 1998; Song und Bartness, 2001).

## Reproduktion

Die jahreszeitliche (photoperiodische) Kontrolle der Reproduktion ist der bei weitem am häufigsten untersuchte Funktionskreis. Die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema ist riesig und selbst von den Übersichtsartikeln können hier nur die wichtigsten aufgeführt werden. Der „Klassiker“ unter den deutschsprachigen Übersichtsartikeln zur „Jahresperiodik der Fortpflanzung beim Warmblüter“ stammt von einem der Pioniere der Chronobiologie, Jürgen Aschoff (1955). Auch wenn es sich hierbei im wesentlichen um die Darstellung der Phänomenologie handelt, so gibt diese Schrift doch einen sehr guten Überblick über die verschiedenen Ausprägungen und Spielarten der saisonalen Fortpflanzung und ihrer biologischen Bedeutung. So wird z. B. deutlich, dass bei Tieren der höheren Breitengrade, gegenüber Tieren nahe dem Äquator, die saisonalen Unterschiede im Allgemeinen ausgeprägter sind. Dass Licht (bzw. die Photoperiode) einer der entscheidenden Faktoren für die Kontrolle der Reproduktion ist, hatten bereits in den 1930er Jahren Bissonnette (1932) am Frettchen (*Putorius vulgaris*, heute: *Mustela putorius f. furo*) und Baker und Ranson (1932) an der Erdmaus (*Microtus agrestis*) beschrieben. Baker (1938) hat dazu meines Wissens den ersten Übersichtsartikel verfasst. Eine lange Photoperiode (Langtag), also mehr als 12,5 Stunden Licht pro Tag, wie viel später Elliot (1976) beim Goldhamster nachwies, ist dabei repräsentativ für den Sommer, während kurze Photoperioden (Kurztag: < 12 Stunden Licht pro Tag) den Winter anzeigen. Da der Energiebedarf der Muttertiere während der Laktation besonders hoch ist (Bronson, 1989) und die Jungtiere gegenüber widrigen Umweltbedingungen besonders empfindlich sind (Hill, 1992), vermuteten schon Baker

und Ranson (1932) den biologischen Zweck der saisonalen Fortpflanzung darin, dass dadurch gewährleistet wird, dass die Jungtiere in einer für ihr Überleben optimalen Jahreszeit geboren werden. Bei Tieren mit kurzer Tragzeit (Zwerghamster, Goldhamster, Wühlmäuse) wirkt daher eine lange Photoperiode stimulierend auf die Gonaden, während bei Tieren mit langer Tragzeit (Schafe, Hirsche), einer verzögerten Einnistung der Blastozyste (Dachs) oder einer winterlichen Keimruhe (manche Fledermäuse) eine kurze Photoperiode die Gonaden aktiviert. Baker und Ranson (1932) betonten schon, dass sie mit der Lichtwirkung nur den (Umwelt-) Faktor beschrieben haben, nicht aber die zugrunde liegenden Mechanismen. Erst ab Mitte der 1960er Jahre, mit den ersten Arbeiten, die zeigten, dass das Pinealorgan und Melatonin an der Übermittlung der photoperiodischen Information auf die Reproduktion beteiligt sind, wurde der funktionelle Zusammenhang aufgedeckt (Czyba et al., 1964; Hoffman und Reiter, 1965; Reiter und Hester, 1966). In den Anfangsjahren wurde aber – bedingt durch die Arbeiten am Goldhamster – vor allem die **antigonadotrope** Wirkung der kurzen Photoperiode und die **antigonadotrope** Wirkung von Melatonin in den Mittelpunkt gerückt (Reiter und Johnson, 1974). Erst durch die sorgfältigen Arbeiten von Klaus Hoffmann wurde deutlich, dass das Pinealorgan und Melatonin auch **progonadotrope** Effekte vermitteln können (Hoffmann und Küderling, 1975; Turek et al., 1975; Hoffmann, 1981; Steinlechner und Niklowitz, 1992; Übersichten siehe: Turek und Campbell, 1979). In Verbindung mit den grundlegenden Arbeiten am Schaf (Lincoln, 1979; Arendt et al., 1983; Bittman et al., 1983; Malpoux et al., 1987) setzte sich die Auffassung durch, dass das nächtliche Melatoninsignal und insbesondere dessen Dauer die photoperiodische Information – nämlich die Dauer der Nacht – vermittelt (Carter und Goldman, 1983a; Hoffmann et al., 1986; Reiter, 1993). Zusammen mit der photoperiodischen „Vorgeschichte“ (Verlängerung oder Verkürzung des Melatoninsignals) erhält der Organismus so eine eindeutige Information über die Jahreszeit (ausführliche Darstellungen und Diskussionen bei Goldman, 2001; Spessert, 2005; Hazlerigg und Wagner, 2006; Paul et al., 2008). Wie die Reaktion auf diese Information ausfällt und welche Konsequenzen daraus gezogen werden, hängt von der Tierart ab. Abnehmende Tageslängen induzieren beim Dsungarischen Zwerghamster eine Hodenregression und Abnahme des Körpergewichts, beim nahe verwandten Europäischen Feldhamster (*Cricetus cricetus*) ebenfalls eine Regression der Hoden, aber eine Zunahme des Körpergewichtes (Fettvorrat für den Winterschlaf). Beim Schaf oder Hirsch induzieren abnehmende Tageslängen dagegen ein Hodenwachstum und Anstieg im Körpergewicht.

Nach wie vor ist nicht völlig geklärt, wie die Photoperiode und das circadiane System die Funktionen des Fortpflanzungssystems beeinflussen und steuern. Wie

beim Fellwechsel und dem Körpergewicht spielt auch für die reproduktiven Funktionen die Dauer der nächtlichen Melatoninsekretion die entscheidende Rolle (Carter und Goldman, 1983a,b). Über verschiedene hypothalamische Kerne, deren Neurone Melatoninrezeptoren exprimieren, wird bei photoperiodischen Säugern die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HHG) in ihrer Aktivität reguliert. Beim Goldhamster (*Mesocricetus auratus*) blockieren Läsionen im mediobasalen Hypothalamus (MBH) die photoperiodische Kontrolle der Hodenaktivität; in anderen hypothalamischen Kernen sind Läsionen diesbezüglich unwirksam (Maywood und Hastings, 1995). Bei Schafen aktivieren Melatonin-Mikroimplantate im MBH die Gonadotropinsekretion; nicht aber, wenn die Implantate in die AHA, LHA oder in die Hypophyse platziert werden (Lincoln und Maeda, 1992a,b; Malpoux et al., 1998). Die photoperiodische Kontrolle der HHG-Achse reagiert nur relativ langsam im Verlauf von mehreren Wochen, ganz im Gegensatz zu der raschen, bereits nach wenigen Tagen messbaren Reaktion des Prolaktins (Lincoln, 1999, 2002). Folglich sind unterschiedliche „Kalender-Zellen“ im Hypothalamus und der Pars tuberalis mit unterschiedlichen, zeitlichen Charakteristika zu postulieren (Lincoln et al., 2003b).

Das erst 2001 entdeckte Peptid Kisspeptin (Clements et al., 2001) stimuliert direkt die GnRH-Freisetzung aus hypothalamischen GnRH-Neuronen über den G-Proteingekoppelten Rezeptor 54 (GPR54). Eine zentrale Injektion von Kisspeptin beim Schaf führt zu einer starken Erhöhung der GnRH-Freisetzung in die Cerebrospinalflüssigkeit und parallel dazu zu einer Erhöhung des Luteinisierenden Hormon(LH)-Spiegels im Blut (Messenger et al., 2005). Im Gehirn von *Phodopus* wird Kisspeptin vor allem im ARC, sowie im Nucleus periventricularis anteroventralis (AVPV) exprimiert, beides Regionen, die eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Freisetzung von Gonadoliberin spielen. Das Expressionsmuster in den Hypothalamuskernen ist abhängig von der Photoperiode (Revel et al., 2006; Mason et al., 2007), was zu der Vermutung Anlass gab, dass Kisspeptin der lange gesuchte Vermittler zwischen dem photoperiodischen Umweltsignal und der HHG-Achse ist (Übersicht siehe: Smith et al., 2006). Die von Greives und Mitarbeitern aufgestellte Hypothese war daher, dass die saisonale Hodenregression die Folge der reduzierten Stimulation der HHG-Achse durch Kisspeptin sei (Greives et al., 2007). Durch Behandlung mit Kisspeptin kann allerdings die Hodenregression im Kurztag weder verhindert werden, noch kann Kisspeptin die Rekrudescenz beschleunigen (Greives et al. 2008). Nach dem entscheidenden Mechanismus (Faktor), über den die Photoperiode mit der HHG-Achse verbunden ist, muss also weiter gesucht werden.

Die innere Uhr beeinflusst die Reproduktion aber nicht nur über die saisonale Steuerung der Melatoninse-

ekretion, sondern auch direkt, auf der Ebene der Gonaden (Kennaway, 2005; Boden und Kennaway, 2006). Eines der zentralen Uhren-Gene, *Bmall*, scheint in den Leydigzellen des Hodens rhythmisch exprimiert zu werden, obwohl es im gesamten Hoden als einem der wenigen peripheren Organe nicht rhythmisch exprimiert wird (Alvarez und Sehgal, 2005). Ausgangspunkt der Untersuchungen von Alvarez et al. (2008) war der Befund, dass *Bmall* knockout(KO)-Mäuse infertil sind. Männliche *Bmall* KO-Mäuse haben einen niedrigen Testosteronspiegel aber einen hohen Gehalt an LH im Serum, was auf einen Defekt in den Leydigzellen schließen lässt. Insbesondere die Expression von StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) ist in den Hoden der *Bmall* KO-Mäuse vermindert.

## Schilddrüsenhormone

Nachdem es bereits in den 1970er Jahren viele Hinweise gab, die den Schilddrüsenhormonen Thyroxin ( $T_4$ ) und Trijodthyronin ( $T_3$ ) eine wichtige Rolle bei der saisonalen Anpassung zusprachen (LeBlanc und Villemare, 1970; Demeneix und Henderson, 1978, Lynch et al., 1978; Maurer und Boissin, 1979; Young et al., 1979), gab es in der Folgezeit recht wenige Studien, die sich mit der Hypothalamus-Hypophysen-Thyreoidea-Achse (HHT) in Bezug auf die saisonale Anpassung beschäftigten. Dies ist besonders erstaunlich, da die Symptome einer Schilddrüsendysfunktion seit langem bekannt sind und in ganz enger Beziehung zum Energiestoffwechsel stehen. Die obligate Thermogenese, die man mit dem Basalstoffwechsel gleichsetzen kann (Jansky, 1995) findet andauernd in allen Organen und Geweben statt, während die fakultative Thermogenese als Antwort auf akute Kältebelastung aktiviert werden kann. Sowohl der Basalstoffwechsel als auch die Thermogenesekapazität sind eng mit dem Plasmaspiegel der Schilddrüsenhormone korreliert. Entsprechend haben auch Dsungarische Hamster in den Wintermonaten einen signifikant höheren  $T_3$ -Gehalt im Plasma (Seidel et al., 1987) und hypothyroide Hamster haben eine reduzierte Kapazität zur Wärmebildung (Seidel und Heldmaier, 1982). Blockiert man die Bildung des aktiven Hormons  $T_3$ , dann wird auch die normalerweise bei Kältebelastung erhöhte Bildung von UCP1 im braunen Fettgewebe gehemmt (Reiter et al., 1990). Benoit hatte bereits 1936 bei Enten die Schilddrüse entfernt und dadurch den Jahreszyklus der Fortpflanzung massiv gestört (Benoit, 1936). Diese Versuche wurden in den 1980er Jahren an Wachteln und Staren wiederholt (Goldsmith und Nicholls, 1984; Follett und Nicholls, 1985) und in der Folge auch an Schafen (Webster et al., 1991a, b; Karsch et al., 1995). Thyroidektomie blockiert die adäquate Reaktion des Reproduktionssystems und des Körpergewichtes auf

Änderungen der Photoperiode. Nach Injektionen von  $T_4$  reagierten die Tiere aber wieder auf die Photoperiode.

Dabei wurde deutlich, dass beim Schaf die Schilddrüsenhormone für die neuroendokrinen Prozesse notwendig sind, die zur saisonalen Unterdrückung der pulsatilen GnRH-Sekretion führen (Webster et al. 1991b; Dahl et al., 1995; Anderson et al., 2002). Dies führte zu der Vermutung, dass in diesem Fall die Schilddrüsenhormone nicht in der Peripherie, sondern zentral im Gehirn wirken. Kleine Dosen von  $T_4$ , die keine Wirkung haben, wenn sie peripher in thyroidektomierte Schafe injiziert werden, führten in der Tat bei Infusion in den lateralen Ventrikel zur Inhibierung der LH-Sekretion (Viguié et al., 1999). In der Folge konnten mit Hilfe von  $T_4$ -Mikroimplantaten die praemammilläre Region und das ventromediale praeoptische Areal als Wirkorte eingegrenzt werden (Anderson et al., 2003).

Seither scheint das Interesse neu geweckt und allen Hormonen der HHT-Achse werden neue, zusätzliche Funktionen vor allem innerhalb des Hypothalamus zugewiesen, auf die in dieser Übersicht nicht umfassend eingegangen werden kann (Bechtold und Loudon, 2007; Übersicht siehe: Herwig et al., 2008). Besonderes Augenmerk liegt derzeit auf zwei 5'-Iodothyronin-Deiodase Enzymen: Typ-2-Deiodase (Dio2) katalysiert die Umwandlung von  $T_4$  in die physiologisch aktive Form  $T_3$ ; die Typ-3-Deiodase (Dio3) katalysiert den Abbau von  $T_3$  zum inaktiven  $T_2$  oder die Umwandlung von  $T_4$  in das ebenfalls inaktive  $rT_3$  (Lechan und Feteke, 2005). Für die Verfügbarkeit von  $T_3$  im Hypothalamus sind also die relativen Aktivitäten dieser beiden Enzyme entscheidend (Bianco et al., 2002). Bereits 1997 hatten Tu und Mitarbeiter im Gehirn der Ratte mit Hilfe von in-situ-Hybridisierung die Expression von Dio2 mRNA in den Tanyzyten der basolateralen Wand des 3. Ventrikels nachgewiesen (Tu et al., 1997). Durch Hunger werden die Expression und die Enzymaktivität von Dio2 in den Tanyzyten erhöht (Diano et al., 1998). Diese Tanyzyten bilden lange Fortsätze, die an den Blutgefäßen im ARC und der Eminentia mediana enden. Aber erst mit dem Nachweis von Watanabe et al. (2004), dass die Dio2 Expression bei *Phodopus* im Langtag ansteigt und im Kurztag sowie nach Melatoninbehandlung niedrig bleibt, wurde die Verbindung zur saisonalen Anpassung offenkundig. Interessanterweise gibt es auch hier die erwartete gegensätzliche Regulierung: Beim Goldhamster („*long-day breeder*“) ist die Dio2 Expression unter langer Photoperiode erhöht; bei der Saanen Ziege („*short-day breeder*“) ist die Dio2 Expression im Langtag erniedrigt (Yasuo et al., 2006). In beiden Fällen ist also die „Ruhephase“ der Reproduktion mit einer reduzierten Verfügbarkeit an  $T_3$  verbunden. Im Hypothalamus von *Phodopus* wird die Verfügbarkeit an  $T_3$  eher durch das abbauende Enzym Dio3 photoperiodisch reguliert, während beim Goldhamster die Verfügbarkeit vor allem

über die Neusynthese (also Dio2) geregelt wird (Barrett et al., 2007; Watanabe et al., 2007). Die Wirkung der Deiodasen in den Tanyzyten kann umgangen werden, indem man  $T_3$ -Mikroimplantate direkt in den Hypothalamus implantiert. Dadurch werden alle Symptome der Anpassung an den Kurztag verhindert, mit Ausnahme des Fellwechsels, der ja (siehe oben) über die Pars tuberalis und die Prolaktin-Sekretion gesteuert wird (Barrett et al., 2007). Im Ependym des 3. Ventrikels werden in den Tanyzyten neben der photoperiodisch gesteuerten Aktivität der Dio2 und der Dio3 noch andere Gene saisonal exprimiert, darunter der „melatonin-related receptor“ (GPR50), Nestin und das Retinsäure-bindende Protein I (CRBP I) (Barrett et al., 2006). Die Tanyzyten sind auch bei der Freisetzung von GnRH beteiligt und nehmen Moleküle aus der Cerebrospinalflüssigkeit auf (Rodriguez et al., 2005). Auch die Morphologie und die zellulären Verbindungen unterliegen saisonalen (photoperiodischen) Änderungen (Kameda et al., 2003). Diese Befunde geben Anlass zu der Erwartung, dass mit der Regulation der Schilddrüsenhormone in den Tanyzyten die Schnittstelle zwischen dem photoperiodischen Signal und den neuroendokrinen Instanzen im Hypothalamus gefunden sind. Allerdings bleibt nach wie vor zu klären, wie das Melatoninsignal an dieser Schnittstelle entschlüsselt wird. Zwar ist der Melatoningehalt im Liquor des 3. Ventrikels höher als in der peripheren Zirkulation und zeigt auch die saisonalen Änderungen in der Signaldauer (Skinner und Malpoux, 1999); an den Tanyzyten, wie auch am gesamten Ependym des 3. Ventrikels, sind allerdings keine Melatoninrezeptoren vorhanden (Morgan et al., 1994). Eine direkte Wirkung des Melatonins auf die Tanyzyten kann daher ausgeschlossen werden, es sei denn, man postuliert einen Wirkmechanismus, der nicht durch einen Rezeptor vermittelt wird. Oder aber der GPR50 spielt die Rolle des Vermittlers; allerdings kennt man zu diesem Rezeptor noch keinen Liganden.

## Zusammenfassung und Ausblick

Seit Julius Axelrod (1974) das Pinealorgan als „*neurochemical transducer*“ beschrieben hat, also als ein Organ, das die vom Auge ausgehenden neuronalen Signale in ein humorales Signal übersetzt, hat sich unser Wissen über das photoneuroendokrine System und das circadiane System – als dessen integraler Bestandteil – bis in molekulare Details erweitert (Übersicht siehe: Korf und Stehle, 2005). Es ist heute unbestritten, dass Melatonin die jahreszeitliche Veränderung der Photoperiode an den Säugetierorganismus vermittelt, und dass in der Dauer der nächtlichen Melatoninsynthese und -ausschüttung die Information über die Photoperiode codiert wird (Übersichten siehe: Spessert, 2005; Paul et al., 2008). Die lange (und immer länger werdende) Liste von physiologischen Funktionen,

auf die Melatonin Einfluss haben soll, hat bei vielen Wissenschaftlern zunächst Skepsis ausgelöst und die Laienpresse von einem „Wunderhormon“ sprechen lassen. Wenn man aber bedenkt, dass im Verlauf der jahreszeitlichen Anpassung eine Vielzahl von Organen und Organismen in ihrer Aktivität verändert werden muss, ist es verständlich, dass dadurch nicht nur ein einzelnes Hormonsystem betroffen sein kann und dass eine Vielzahl von physiologischen Funktionen im Jahresverlauf aktiviert oder inaktiviert werden muss. Dies bewirkt Melatonin aber nicht selbst, sondern es vermittelt nur die Information über die Umwelt an den Organismus, der dann über die verschiedenen Hormonsysteme die angemessenen Reaktionen auslöst. Die Schilddrüsenhormone scheinen ein wesentliches gemeinsames Bindeglied für die saisonale Koordination und Steuerung so diverser Funktionen wie die Regulation der Reproduktion und des Energiehaushaltes – einschließlich der Regulation des Körpergewichts, der Körpertemperatur und des Basalstoffwechsels zu sein. Daneben spielen die Pars tuberalis und Prolaktin für den Fellwechsel eine wichtige Rolle. Trotz aller Fortschritte fehlen uns aber noch immer wichtige Puzzle-Stücke für ein vollständiges Bild.

### Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Frank Scherbarth für kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Hinweise. Arbeiten des Autors wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt.

### Literatur

- Al-Khateeb A, Johnson E (1971). Seasonal changes of pelage in the vole (*Microtus agrestis*). I. Correlation with changes in the endocrine glands. *Gen Comp Endocrinol* 16:217–228.
- Alvarez JD, Sehgal A (2005). The thymus is similar to the testis in its pattern of circadian clock gene expression. *J Biol Rhythms* 20:111–121.
- Alvarez JD, Hansen A, Ord T, Bebas P, Chappell PE, Giebultowicz JM, Williams C, Moss S, Sehgal A (2008). The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice. *J Biol Rhythms* 23:26–36.
- Anderson GM, Connors JM, Hardy SL, Valent M, Goodman RL (2002). Thyroid hormones mediate steroid-independent seasonal changes in luteinizing hormone pulsatility in the ewe. *Biol Reprod* 66:701–706.
- Anderson GM, Hardy SL, Valent M, Billings HJ, Connors JM, Goodman RL (2003). Evidence that thyroid hormones act in the ventromedial preoptic area and the premammillary region of the brain to allow the termination of the breeding season in the ewe. *Endocrinology* 144:2892–2901.
- Arendt J, Symons AM, Laud CA, Pryde SJ (1983). Melatonin can induce early onset of the breeding season in ewes. *J Endocrinol* 97:395–400.
- Aschoff J (1955). Jahresperiodik der Fortpflanzung beim Warmblüter. *Studium Generale* 8:742–776.
- Atcha Z, Cagampang FRA, Stirland JA, Morris ID, Brooks AN, Ebling FJP, Klingenspor M, Loudon ASI (2000). Leptin acts on metabolism in a photoperiod-dependent manner but has no effect on reproductive function in the seasonally breeding Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology* 141:4128–4135.
- Axelrod J (1974). The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science* 184:1341–1348.
- Bairlein F (2002). How to get fat: nutritional mechanisms of seasonal fat accumulation in migratory songbirds (review). *Naturwissenschaften* 89:1–10.
- Baker JR (1938). The evolution of breeding seasons. In: *Evolution: Essays on Aspects of Evolutionary Biology*, de Beer GR (ed.), Oxford University Press, pp 161–177.
- Baker JR, Ranson RM (1932). Factor affecting the breeding of the field mouse (*Microtus agrestis*). I. Light. *Proc Roy Soc B* 110:313–322.
- Barrett P, Ebling FJP, Schuhler S, Wilson D, Ross AW, Warner A, Jethwa P, Boelen A, Visser TJ, Ozanne DM, Archer ZA, Mercer JG, Morgan PJ (2007). Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology* 148:3608–3617.
- Barrett P, Ivanova E, Graham ES, Ross AW, Wilson D, Plé H, Mercer JG, Ebling FJ, Schuhler S, Dupré SM, Loudon A, Morgan PJ (2006). Photoperiodic regulation of cellular retinoic acid-binding protein 1 GPR50 and nestin in tanycytes of the third ventricle ependymal layer of the Siberian hamster. *J Endocrinol* 191:687–698.
- Bartness TJ (1996). Photoperiod sex gonadal steroids and housing density affect body fat in hamsters. *Physiol Behav* 60:517–529.
- Bartness TJ, Goldman BD, Bittman EL (1991). SCN lesions block responses to systemic melatonin infusions in Siberian hamsters. *Am J Physiol* 260:R102–R112.
- Bechtold DA, Loudon ASI (2007). Hypothalamic thyroid hormones: Mediators of seasonal physiology. *Endocrinology* 148:3605–3607.
- Benoit J (1936). Rôle de la thyroïde dans la gonado-stimulation par la lumière artificielle chez le canard domestique. *C R Soc Biol Paris* 123:243–246.
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases *Endocr Rev* 23:38–89.
- Bissonnette TH (1932). Modification of mammalian sexual cycles: reactions of ferrets (*Putorius vulgaris*) of both sexes to electric light added after dark in November and December *Proc Roy Soc B* 110:322–336.
- Bissonnette TH, Bailey EE (1944). Experimental modification and control of moult and changes of coat color in weasels by controlled lighting. *Ann NY Acad Sci* 45:221–260.
- Bittman EL, Dempsey RJ, Karsch FJ (1983). Pineal melatonin secretion drives the reproductive response to daylength in the ewe. *Endocrinology* 113:2276–2283.
- Boden MJ, Kennaway DJ (2006). Circadian rhythms and reproduction. *Reproduction* 132:379–392.
- Boss-Williams KA, Bartness TJ (1996). NPY stimulation of food intake in Siberian hamsters is not photoperiod dependent. *Physiol Behav* 59:157–164.
- Bronson FH (1989). *Mammalian Reproductive Biology*. University of Chicago Press.
- Carter DS, Goldman BD (1983a). Antigonadal effects of timed melatonin infusion in pinealectomized male Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus sungorus*): duration is the critical parameter. *Endocrinology* 113:1261–1267.
- Carter DS, Goldman BD (1983b). Progonadal role of the pineal in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*): mediation by melatonin. *Endocrinology* 113:1268–1273.
- Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, Austin CP, Liu Q (2001). FMRamide-related neuropeptides are

- agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochem Biophys Res Commun* 284:1189–1193.
- Czyba JC, Girod C, Durand N (1964). Sur l'antagonisme épiphyseo-hypophysaire et les variations saisonnières de la spermatogenèse chez le hamster doré (*Mesocricetus auratus*). *CR Soc Biol* 158:742–745.
- Dahl GE, Evans NP, Thrun LA, Karsch FJ (1995). Thyroxine is permissive to seasonal transitions in reproductive neuroendocrine activity in the ewe. *Biol Reprod* 52:690–696.
- Dardente H, Klösen P, Pévet P, Masson-Pévet M (2003). MT1 melatonin receptor mRNA expressing cells in the pars tuberalis of the European hamster: effect of photoperiod. *J Neuroendocrinol* 15:778–786.
- Demeneix BA, Henderson NE (1978). Serum T4 und T3 in active and torpid ground squirrels *Spermophilus richardsoni*. *Gen Comp Endocrinol* 35:77–85.
- Diano S, Naftolin F, Goglia F, Horvath TL (1998). Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 139:2879–2884.
- Duncan MJ, Goldman BD (1984a). Hormonal regulation of the annual pelage color cycle in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. I. Role of gonads and the pituitary. *J Exp Zool* 230:89–95.
- Duncan MJ, Goldman BD (1984b). Hormonal regulation of the annual pelage color cycle in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. II. Role of prolactin. *J Exp Zool* 230:97–103.
- Ebling FJ, Johnson E (1964). The action of hormones on spontaneous hair growth cycles in the rat. *J Endocrinol* 29:193–201.
- Elliott JA (1976). Circadian rhythms and photoperiodic time measurement in mammals. *Fed Proc* 35:2339–2346.
- Figala J, Hoffmann K, Goldau G (1973). Zur Jahresperiodik beim Dsungarischen Zwerghamster, *Phodopus sungorus* Pallas. *Oecologia (Berl)* 12: 89–118.
- Flint WE (1966). Die Zwerghamster der paläarktischen Fauna. Die Neue Brehm-Bücherei, A Ziemsen-Verlag, Wittenberg-Lutherstadt.
- Follett BK, Nicholls TJ (1985). Influences of thyroidectomy and thyroxine replacement on photoperiodically controlled reproduction in quail. *J Endocrinol* 107:211–221.
- Goldman BD (2001). Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms* 16:283–301.
- Goldsmith RA, Nicholls TJ (1984). Thyroidectomy prevents the development of photorefractoriness and the associated rise in plasma prolactin in starlings. *Gen Comp Endocrinol* 54:256–263.
- Gorman MR, Zucker I (1995). Seasonal adaptations of Siberian hamsters. II. Pattern of change in daylength controls annual testicular and body weight rhythms. *Biol Reprod* 53:116–125.
- Greives TJ, Kriegsfeld LJ, Demas GE (2008). Exogenous kisspeptin does not alter photoperiod-induced gonadal regression in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Gen Comp Endocrinol* 156:552–558.
- Greives TJ, Mason AO, Scotti M-AL, Levine J, Ketterson ED, Kriegsfeld LJ, Demas GE (2007). Environmental control of kisspeptin: implications for seasonal reproduction. *Endocrinology* 148:1158–1166.
- Hazlerigg DG, Wagner GC (2006). Seasonal photoperiodism in vertebrates: from coincidence to amplitude. *TRENDS Endocrinol Metabol* 17:83–91.
- Hazlerigg DG, Hastings MH, Morgan PJ (1996). Production of a prolactin releasing factor by the ovine pars tuberalis. *J Neuroendocrinol* 8:489–492.
- Heldmaier G (1989). Seasonal acclimatization of energy requirements in mammals: functional significance of body weight control hypothermia torpor and hibernation. In: *Energy transformations in Cells and Organisms*. Wieser W und Gnaiger E (eds). Georg Thieme Verlag Stuttgart u. New York, pp 130–139.
- Heldmaier G, Lynch GR (1986). Pineal involvement in thermoregulation and acclimatization In: *Pineal Research Reviews*. Reiter RJ (ed), Alan R Liss New York, pp 97–139.
- Heldmaier G, Steinlechner S (1981a). Seasonal control of energy requirements for thermoregulation in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*) living in natural photoperiod. *J Comp Physiol B* 142:429–437.
- Heldmaier G, Steinlechner S (1981b). Seasonal pattern and energetics of short daily torpor in the Djungarian hamster *Phodopus sungorus*. *Oecologia (Berl)* 48:265–270.
- Heldmaier G, Steinlechner S, Rafael J, Vsiansky P (1981). Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue. *Science* 212:917–919.
- Herwig A, Ross AW, Nilaweera KN, Morgan PJ, Barrett P (2008). Hypothalamic thyroid hormone in energy balance regulation. *Obesity Facts* 1:71–79.
- Hill RW (1992). The altricial/precocial contrast in the thermal relations and energetics of small mammals. In: *Mammalian Energetics*. Tomasi TE and Horton TH (eds), Cornell University Press Ithaca NY, pp 122–159.
- Hoffman RA, Reiter RJ (1965). Pineal gland: influence on gonads of male hamsters. *Science* 148:1609–1611.
- Hoffmann K (1973). The influence of photoperiod and melatonin on testis size, body weight and pelage colour in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *J Comp Physiol* 85:267–282.
- Hoffmann K (1979). Photoperiod pineal melatonin and reproduction in hamsters. *Prog Brain Res* 52:397–415.
- Hoffmann K (1981). Ist die Zirbeldrüse ein antigonadotropes Organ? *Verh Dtsch Zool Ges* 1981:97–109.
- Hoffmann K (1982). The critical photoperiod in the Djungarian hamster *Phodopus sungorus*. In: *Circadian Systems: Structure and Function*. Aschoff J, Daan S, Groos G (eds). Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, pp 297–304.
- Hoffmann K, Illnerova H, Vanecek J (1986). Change in the duration of the nighttime melatonin peak may be a signal driving photoperiodic responses in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *Neurosci Lett* 67:68–72.
- Hoffmann K, Küderling I (1975). Pinelectomy inhibits stimulation of testicular development by long photoperiods in a hamster (*Phodopus sungorus*). *Experientia* 31:122–123.
- Jansky L (1995). Humoral thermogenesis and its role in maintaining energy balance. *Physiol Rev* 75:237–259.
- Johnson E (1958a). Quantitative studies of hair growth in the albino rat. II. The effect of sex hormones. *J Endocrinol* 16:351–359.
- Johnson E (1958b). Quantitative studies of hair growth in the albino rat. III. The role of the adrenal glands. *J Endocrinol* 16:360–368.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20:68–100.
- Kameda Y, Arai Y, Nishimaki T (2003). Ultrastructural localization of vimentin immunoreactivity and gene expression in tanycytes and their alterations in hamsters kept under different photoperiods. *Cell Tissue Res* 314:251–262.
- Karsch FJ, GE Dahl, Hachigian TM, Thrun LA (1995). Involvement of thyroid hormones in seasonal reproduction. *J Reprod Fert Suppl* 49:409–422.
- Kenneway DJ (2005). The role of circadian rhythmicity in reproduction. *Hum Reprod Update* 11:91–101.
- Klingenberg M, Huang SG (1999). Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1415:271–296.
- Klingenspor M, Niggemann H, Heldmaier G (2000). Modulation of leptin sensitivity by short photoperiod acclimation in the Djung-

- arian hamster, *Phodopus sungorus*. *J Comp Physiol B* 170:37–43.
- Klosen P, Bienvenue C, Demarteau O, Dardente H, Gerrero H, Pévet P, Masson-Pévet M (2002). The mt<sub>1</sub> melatonin receptor and RORbeta receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *J Histochem Cytochem* 50:1647–1657.
- Knopper LD, Boily P (2000). The energy budget of captive Siberian hamsters, *Phodopus sungorus*, exposed to photoperiod changes: mass loss is caused by a voluntary decrease in food intake. *Physiol Biochem Zool* 73:517–522.
- Körtner G, Heldmaier G (1995). Body weight cycles and energy balance in the alpine marmot (*Marmota marmota*). *Physiol Zool* 68:149–163.
- Korf HW, Schomerus C, Stehle JH (1998). The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 146:1–100.
- Korf HW, Stehle JH (2005). Das circadiane System der Säugetiere – integraler Bestandteil des neuroendokrinen Systems In: *Endokrinologie II, Vorträge im Rahmen des Projekts „Zeitstrukturen endokriner Systeme“* Peschke E (ed), Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig. Hirzel Verlag Stuttgart/Leipzig, pp 9–31.
- Król E, Tups A, Archer ZA, Ross AW, Moar KM, Bell LM, Duncan JS, Mayer C, Morgan PJ, Mercer JG, Speakman RJ (2007). Altered expression of SOCS3 in the hypothalamic arcuate nucleus during seasonal body mass changes in the field vole *Microtus agrestis*. *J Neuroendocrinol* 19:83–94.
- Küderling I, Trocchi W, Dellantonio M, Spagnesi M, Fraschini F (1979). Investigations on seasonal rhythms and the effect of melatonin in the Alpine hare (*Lepus timidus timidus* L.). In: *The Pineal Gland of Vertebrates including Man*. Ariëns Kappers J, Pévet P (eds). Elsevier / North-Holland Biomedical Press, pp 417–420.
- Lechan RM, Fekete C (2005). Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. *Thyroid* 15:883–897.
- LeBlanc J, Villemain A (1970). Thyroxine and noradrenaline on noradrenaline sensitivity cold resistance and brown fat. *Am J Physiol* 218:1742–1745.
- Lincoln GA (1979). Photoperiodic control of seasonal breeding in the ram: participation of the cranial sympathetic nervous system. *J Endocrinol* 82:135–147.
- Lincoln GA (1999). Melatonin modulation of prolactin and gonadotrophin secretion. Systems ancient and modern. *Adv Expl Med Biol* 460:137–153.
- Lincoln GA (2002). Neuroendocrine regulation of seasonal gonadotrophin and prolactin rhythms: lessons from the Soay ram model. *Reproduction Suppl* 19:131–147.
- Lincoln GA, Clarke IJ (1994). Photoperiodically induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary disconnected rams: evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *J Neuroendocrinol* 6:251–260.
- Lincoln GA, Maeda K (1992a). Reproductive effects of placing microimplants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and praeoptic area in rams. *J Endocrinol* 132:201–215.
- Lincoln GA, Maeda K (1992b). Effects of placing micro-implants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and praeoptic area on the secretion of prolactin and beta-endorphin in rams. *J Endocrinol* 134:437–448.
- Lincoln GA, Anderson H, Hazlerigg D (2003a). Clock genes and long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J Neuroendocrinol* 15(4):390–397.
- Lincoln GA, Anderson H, Loudon A (2003b). Clock genes in calendar cells as the basis of annual timekeeping in mammals – a unifying hypothesis. *J Endocrinol* 179:1–13.
- Logan A, Weatherhead B (1980). Post tyrosinase inhibition of melanogenesis by melatonin in hair follicles in vitro. *J Invest Dermatol* 74:47–50.
- Lynch GR, White SE, Gundel R, Berger MS (1978). Effects of photoperiod, melatonin administration and thyroid block on spontaneous daily torpor and temperature regulation in the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*. *J Comp Physiol B* 125:157–163.
- Malpoux B, Robinson JE, Brown MB, Karsch FJ (1987). Reproductive refractoriness of the ewe to inductive photoperiod is not caused by inappropriate secretion of melatonin. *Biol Reprod* 36:1333–1341.
- Malpoux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P (1998). Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by *in situ* microimplant delivery. *Endocrinology* 139:1508–1516.
- Martinet L, Meunier M, Allain D (1981). Control of delayed implantation and onset of spring moult in the mink (*Mustela vison*) by day-light ratio, prolactin and melatonin. In: *Photoperiodism and Reproduction*. Pelletier J, Ravault JP (eds), INRA Pub Paris, pp 253–261.
- Martinet L, Ravault JP, Meunier M (1982). Seasonal variations in mink (*Mustela vison*) plasma prolactin measured by heterologous radioimmunoassay. *Gen Comp Endocrinol* 48:71–75.
- Mason AO, Greives TJ, Scotti M-AL, Levine J, Frommeyer S, Ketterson ED, Demas GE, Kriegsfeld LJ (2007). Suppression of kisspeptin expression and gonadotropic axis sensitivity following exposure to inhibitory day lengths in female Siberian hamsters. *Horm Behav* 52:492–498.
- Maurel D, Boissin J (1979). Seasonal variations of thyroid activity in the adult male badger (*Meles meles* L.). *Gen Comp Endocrinol* 38:207–214.
- Maurel D, Coutant C, Boissin J (1987). Thyroid and gonadal regulation of hair growth during the seasonal molt in the male European badger, *Meles meles* L. *Gen Comp Endocrinol* 65:317–327.
- Maywood ES, Hastings MH (1995). Lesions of the iodomelatonin binding sites of the mediobasal hypothalamus spare the lactotropic, but block the gonadotropic response of male Syrian hamsters to short photoperiod and to melatonin. *Endocrinology* 136:144–153.
- Mercer JG, Moar KM, Ross AW, Hoggard N, Morgan PJ (2000). Photoperiod regulates arcuate nucleus POMC, AGRP, and leptin receptor mRNA in Siberian hamster hypothalamus. *Am J Physiol* 278:R271–R281.
- Mercer JG, Moar KM, TJ Logie, Findley PA, Adam CL, Morgan PJ (2001). Seasonally inappropriate body weight induced by food restriction: effect of hypothalamic gene expression in male Siberian hamsters. *Endocrinology* 142:4173–4181.
- Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MBL, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SAJR (2005). Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(5):1761–1766.
- Mitchell B, McCowan D, Nicholson IA (1976). Annual cycles of body weight and condition in Scottish red deer *Cervus elaphus*. *J Zool London* 180:107–127.
- Morgan PJ (2000). The pars tuberalis: the missing link in the photoperiodic regulation of prolactin secretion? *J Neuroendocrinol* 12:287–295.
- Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R (1994). Melatonin receptors: Distribution molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 24:101–146.
- Morgan PJ, Mercer JG (2001). The regulation of body weight: lessons from the seasonal animal. *Proc Nutr Soc* 60:127–134.
- Morgan PJ, Williams LM (1996). The pars tuberalis of the pituitary: a gateway for neuroendocrine output. *Rev Reprod* 1(3):153–161.
- Morgan PJ, Ross AW, Mercer JG, Barrett P (2003). Photoperiodic pro-

- gramming of body weight through the neuroendocrine hypothalamus. *J Endocrinol* 177:27–34.
- Pallas PS (1967). Neuauflage: Reise durch verschiedene Provinzen des Russischen Reichs 2. Akademische Druck und Verlagsanstalt Graz.
- Paul MJ, George NT, Zucker I, Butler MP (2007). Photoperiodic and hormonal influences on fur density and regrowth in two hamster species. *Am J Physiol* 293:R2363–2369.
- Paul MJ, Zucker I, Schwartz WJ (2008). Tracking the seasons: the internal calendars of vertebrates. *Phil Trans R Soc B* 363:341–361.
- Pucek Z (1970). Seasonal and age changes in shrews as an adaptive process *Symp Zool Soc Lond* 26:189–207.
- Reddy AB, Cronin AS, Ford H, Ebling FJ (1999). Seasonal regulation of food intake and body weight in the male Siberian hamster: Studies of hypothalamic orexin (hypocretin) neuropeptide Y (NPY) and pro-opiomelanocortin (POMC). *Europ J Neurosci* 11:3255–3264.
- Reiter RJ (1993). The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 49:654–644.
- Reiter RJ, Hester RJ (1966). Interrelationships of the pineal gland, the superior cervical ganglia and the photoperiod in the regulation of the endocrine systems of hamsters. *Endocrinology* 79:1168–1170.
- Reiter RJ, Johnson LY (1974). Depressant action of the pineal gland on pituitary luteinizing hormone and prolactin in male hamsters. *Hormone Res* 5:311–320.
- Reiter RJ, Klaus S, Ebbinghaus C, Heldmaier G, Redlin U, Ricquier D, Vaughan MK, Steinlechner S (1990). Inhibition of 5'-deiodination of thyroxine suppresses the cold-induced increase in brown adipose tissue messenger ribonucleic acid for mitochondrial uncoupling protein without influencing lipoprotein lipase activity. *Endocrinology* 126:2550–2554.
- Revel FG, Saboureaux M, Masson-Pévet M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V (2006). Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol* 16:1730–1735.
- Robson AJ, Rousseau K, Loudon AS, Ebling FJ (2002). Cocaine and amphetamine-related transcript mRNA regulation in the hypothalamus in lean and obese rodents. *J Neuroendocrinol* 14:697–709.
- Rodríguez EM, Blázquez JL, Pastor FE, Peláez B, Peña P, Peruzzo B, Amat P (2005). Hypothalamic tanycytes: a key component of brain–endocrine interaction. *Int Rev Cytol* 247:89–164.
- Rose J, Sterner M (1992). The role of the adrenal gland in regulating onset of winter fur growth in mink (*Mustela vison*). *J Exp Zool* 262:469–473.
- Rousseau K, Atcha Z, Chagampang FR, Le Rouzic P, Stirland JA, Ivanov TR, Ebling FJ, Klingenspor M, Loudon AS (2002). Photoperiodic regulation of leptin resistance in the seasonally breeding Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology* 143:3083–3095.
- Ruf T, Klingenspor M, Preis H, Heldmaier G (1991). Daily torpor in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*): interactions with food intake, activity, and social behaviour. *J Comp Physiol B* 160:609–615.
- Rust CC, Meyer RK (1969). Hair color, molt, and testis size in male short-tailed weasels treated with melatonin. *Science* 165:921–922.
- Schuhler S, Horan TL, Hastings MH, Mercer JG, Morgan PJ, Ebling FJ (2003). Decrease of food intake by MC4-R agonist MT11 in Siberian hamsters in long and short photoperiods *Am J Physiol* 284:R227–R232.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG (2000). Central nervous control of food intake. *Nature* 404:661–671.
- Seidel A, Heldmaier G (1982). Thyroid hormones affect the physiological availability of nonshivering thermogenesis. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* 393:283–285.
- Seidel A, Heldmaier G, Schulz F (1987). Seasonal changes in circulating levels of thyroid hormones are not dependent on the age in Djungarian hamsters, *Phodopus sungorus*. *Comp Biochem Physiol A* 88:71–73.
- Skinner DC, Malpoux B (1999). High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology* 140:4399–4405.
- Smale L, Lee TM, Nelson RJ, Zucker I (1990). Prolactin counteracts effects of short day lengths on pelage growth in the meadow vole, *Microtus pennsylvanicus*. *J Exp Zool* 253:186–188.
- Smart RC, Oh HS, Chanda S, Robinette CL (1999). Effects of 17 $\beta$ -estradiol and ICI 182 780 on hair growth in various strains of mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4:285–289.
- Smith JT, Clifton DK, Steiner RA (2006). Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* 131:623–630.
- Song CK, Bartness TJ (2001). CNS sympathetic outflow neurons to white fat that express MEL receptors may mediate seasonal adiposity. *Am J Physiol* 281:R666–R672.
- Spessert R (2005). Photoperiodismus beim Säuger: Die Rolle von Melatonin. In: *Endokrinologie II Vorträge im Rahmen des Projekts „Zeitstrukturen endokriner Systeme“*. Peschke E (ed), Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Hirzel Verlag Stuttgart/Leipzig, pp 57–74.
- Steinlechner S, Heldmaier G, Becker H (1983). The seasonal cycle of body weight in the Djungarian hamster: photoperiodic control and the influence of starvation and melatonin *Oecologia (Berl)* 60:401–405.
- Steinlechner S, Niklowitz P (1992). Impact of photoperiod and melatonin on reproduction in small mammals. *Animal Reprod Sci* 30:1–28.
- Stirland JA, Johnston JD, Chagampang FRA, Morgan PJ, Castro MG, White MRH, Davis JRE, Loudon ASI (2001). Photoperiodic regulation of prolactin gene expression in the Syrian hamster by a pars tuberalis-derived factor. *J Neuroendocrinol* 13:147–157.
- Trayhurn P, Beattie JH (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 60:329–339.
- Tu HM, Kim S-W, Salvatore D, Bartha T, Legradi G, Larsen PR, Lechan RM (1997). Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 138:3359–3368.
- Tups A, Ellis C, Moar KM, Logie TJ, Adam CL, Mercer JG, Klingenspor M (2004). Photoperiodic regulation of leptin sensitivity in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*, is reflected in arcuate nucleus SOCS-3 (Suppressor of Cytokine Signaling) gene expression *Endocrinology* 145:1185–1193.
- Tups A, Barrett P, Ross AW, Morgan PJ, Klingenspor M, Mercer JG (2006). The suppressor of cytokine signalling 3, SOCS3, may be one critical modulator of seasonal body weight changes in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *J Neuroendocrinol* 18:139–145.
- Turek F, Desjardins C, Menaker M (1975). Melatonin: antigonadal and progonadal effects in male golden hamsters. *Science* 190:280–282.
- Turek FW, Campbell CS (1979). Photoperiodic regulation of neuroendocrine-gonadal activity. *Biol Reprod* 20:32–50.
- Viguié C, Battaglia DF, Krasa HB, Thrun LA, Karsch FJ (1999). Thyroid hormones act primarily within the brain to promote the seasonal inhibition of luteinizing hormone secretion in the ewe. *Endocrinology* 140:1111–1117.
- Wade GH, Bartness TJ (1984). Effects of photoperiod and gonadectomy on food intake, body weight, and body composition in Siberian hamsters. *Am J Physiol* 264:R26–R30.
- Watanabe M, Yasuo S, Watanabe T, Yamamura T, Nakao NN, Ebihara S, Yoshimura T (2004). Photoperiodic regulation of type 2 deiodinase gene in Djungarian hamster: Possible homologies between avian and mammalian photoperiodic regulation of reproduction. *Endocrinology* 145:1546–1549.
- Watanabe T, Yamamura T, Watanabe M, Yasuo S, Nakao N, Dawson A, Ebihara S, Yoshimura T (2007). Hypothalamic expression of thyroid

- hormone-activating and -inactivating enzyme genes in relation to photorefractoriness in birds and mammals. *Am J Physiol* 292:R568–R572.
- Webster RJ, Moenter SM, Woodfill CJ, Karsch FJ (1991a). Role of the thyroid gland in seasonal reproduction. II. Thyroxine allows a season-specific suppression of gonadotropin secretion in sheep. *Endocrinology* 129:176–183.
- Webster RJ, Moenter SM, Barrell GK, Lehman MN, Karsch FJ (1991b). Role of the thyroid gland in seasonal reproduction. III. Thyroidectomy blocks seasonal suppression of gonadotropin-releasing hormone secretion in sheep. *Endocrinology* 129:1635–1643.
- Yasuo S, Nakao N, Ohkura S, Iigo M, Hagiwara S, Goto A, Ando H, Yamamura T, Watanabe M, Watanabe T, Oda S, Maeda K, Lincoln GA, Okamura H, Ebihara S, Yoshimura T (2006). Long-day suppressed expression of type 2 deiodinase gene in the mediobasal hypothalamus of the Saanen goat, a short-day breeder: Implication for seasonal window of thyroid hormone action on reproductive neuroendocrine axis. *Endocrinology* 147:432–440.
- Young RA, Danforth E, Vagenakis AG, Krupp PP, Fink R, Sims EAH (1979). Seasonal variation and the influence of body temperature on plasma concentrations and binding of thyroxine and triiodothyronine in the woodchuck. *Endocrinology* 104:996–999.
- Youngstrom TG, Bartness TJ (1998). White adipose tissue sympathetic nervous tissue denervation increases fat pad mass and fat cell number. *Am J Physiol* 275:R1488–R1493.
- Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 372:425–432.
- Zucker I, Boshes M (1982). Circannual body weight rhythms of ground squirrels – role of gonadal hormones. *Am J Physiol* 243:R546–R551.