

## Vorwort

Bereits kurze Zeit nach Gründung des Langzeitprojektes der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ mit dem Untertitel „Zum Einfluss von Indolaminen auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der LANGERHANSschen Insel“ im Jahre 2000 wurde unter Leitung des Herausgebers ein Vortragszyklus gegründet, der Fachkollegen aus dem In- und Ausland eine Plattform wissenschaftlichen Austausches bieten sollte. Die bislang gehaltenen Vorträge und Kolloquien, inzwischen mehr als 30 Veranstaltungen, haben sich bewährt. Sie erfreuen sich regen Zuspruchs und haben inhaltlich grundsätzliche Fragen zur Chronobiologie sowie zur Bedeutung der Epiphysis cerebri mit ihrem Hormon Melatonin und seine Integration in endokrine Regelkreise behandelt. Die Veranstaltungen verfolgten aber durchaus auch weitere Zielstellungen. Sie haben das oben genannte Projekt bekannt gemacht und damit eine Breitenwirkung befördert. Ferner waren die Veranstaltungen dazu angetan, wissenschaftliche Kooperationen zu knüpfen und Nachwuchs für die wissenschaftliche Arbeit zu gewinnen. Schon bald wurde deutlich, dass es bedauerlich sein würde, wenn die wertvollen Beiträge nicht einem breiteren, wissenschaftlich interessierten Publikum zugänglich gemacht werden würden. So entstand die Idee, die wertvollsten und originellsten Vorträge in Form von erweiterten Übersichtsartikeln zu drucken. Besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang der Sächsischen Akademie und dem besonderen Einsatz ihres Verlagsgeschäftsführers, Herrn Michael Hübner, dafür, dass die Idee einer Schriftenreihe Realität wurde. So erschien im Jahre 2003 ein erster Band *Endokrinologie. Vorträge im Rahmen des Projektes „Zeitstrukturen endokriner Systeme“* in den „Abhandlungen“ der Akademie.

Heute, zwei Jahre später, kann festgestellt werden, dass der erste Band ein schöner Erfolg wurde und damit alle Voraussetzungen für die Herausgabe eines zweiten Bandes gegeben waren. Dieser wird hier nun vorgestellt. Der zweite Band wurde so konzipiert, dass durch ihn eine sinnvolle Fortsetzung des ersten Bandes verfolgt wird und damit ein weiterer Beitrag zur komplexen Bedeutung der Epiphysis cerebri und des Zeithormons Melatonin vorgestellt werden kann. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Bedeutung von Melatonin für die pankreatische Insel und damit für die Insulinsekretion sowie im weiteren Sinne für die experimentelle Diabetologie und Diabetogenese ganz allgemein, wodurch

der Brückenschlag zur klinischen Relevanz hergestellt werden soll. Wenn auch beide Bände eine Sammlung von Übersichtartikeln beinhalten, wurde vom Herausgeber neben der Wahrung des Qualitätsanspruches versucht, unser Wissen über dieses bislang teilweise noch immer mysteriöse Organ zu bündeln und durch die Teilbände einen Gesamtüberblick auf der Grundlage unseres heutigen Wissens vorzustellen. Dass dieses hohe Ziel noch etlicher Bände bedarf, steht außer Frage. Dennoch erfüllt es den Projektleiter und Herausgeber der ersten zwei Bände mit Genugtuung, dass inzwischen ein beachteter Anfang gefunden wurde.

Im ersten Band wurden sechs Beiträge zusammengefasst, die zu folgenden Schwerpunkten der Epiphysenforschung Stellung nahmen. Der erste Beitrag von Grundsatzcharakter von Stefan Reuss (Professor am Anatomischen Institut der Universität Mainz) beschäftigte sich mit dem morphologischen Substrat der „Inneren Uhr“ im Gehirn der Säugetiere und fasste den heutigen Kenntnisstand in einem sehr umfangreichen und erschöpfenden Beitrag zusammen. Es folgte ein zweiter Beitrag von Ulrich Mußhoff (Professor am Institut für Physiologie der Universität Münster), der sich Zeitgeberfragen im Zentralnervensystem widmete und den heutigen Wissensstand zum Einfluss von Melatonin auf die Hippocampusformation analysierte. Der dritte Beitrag von Valér Csernus (Professor am Anatomischen Institut der Universität Pécs, Ungarn) behandelte Fragen zur Rhythmogenese und besonderen Bedeutung der Epiphysis cerebri und des Melatonins bei Vögeln. Im vierten Beitrag wurde vom Herausgeber auf die besondere Bedeutung und erst jüngst genauer erfasste Funktionsbeziehung zwischen Melatonin und Insulinsekretion eingegangen mit Reflexion auf das Thema des oben beschriebenen Akademieprojektes. Schließlich wurde durch die beiden letzten Beiträge die Bedeutung von Melatonin als Radikalfänger beschrieben: im allgemeinen Sinne durch Russel Reiter (Professor am Health Science Center at San Antonio, Texas, USA) und speziell hinsichtlich des antidiabetogenen Einflusses durch Hans-Jürgen Brömme (Privatdozent am Institut für Pathophysiologie der Universität Halle) gemeinsam mit dem Herausgeber.

Im vorliegenden zweiten Band wird nun die Thematik weiterverfolgt. In einem ersten Beitrag behandeln Horst-Werner Korf und Jörg Stehle (beide Professoren am Institut für Anatomie des Universitätsklinikums Frankfurt am

Main) in einem breit angelegten Übersichtsreferat die funktionelle Bedeutung der Epiphyse und damit des Melatonins im circadianen System der Säugetiere. In diesem Beitrag „Das circadiane System der Säugetiere – integrativer Bestandteil des neuroendokrinen Systems“ werden neben strukturellen Gesichtspunkten vor allem funktionelle und molekulare Aspekte des circadianen Systems der Säugetiere vorgestellt. Dabei wird der Bedeutung von Uhrengenen, insbesondere der Periodfamilie (*Per1* und *Per2*), für die Rhythmogenese ein zentraler Stellenwert eingeräumt. Detailliert werden Mechanismen beleuchtet, die die Bedeutung von cAMP-gesteuerten Transkriptionsfaktoren wie CREB (cyclic AMP response element binding protein) und ICER (inducible cAMP early repressor) für die Kontrolle neuroendokriner und neuronaler Genexpression belegen. Ferner werden Rückkopplungsschleifen analysiert, die die Retina, den retinohypothalamischen Trakt mit seinen Botenstoffen Glutamat und PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) sowie den Nucleus suprachiasmaticus, den zentralen primären Pacemaker, und natürlich die Epiphysis cerebri und ihre Innervation einschließen. Abschließend werden die Bedeutung von spezifischen Melatoninrezeptoren und Rückkopplungsschleifen zur Vermittlung von circadianen Informationen für das Endokrinium generell sowie die Bedeutung des circadianen Systems für Pharmakologie und klinische Medizin beleuchtet.

Der zweite Beitrag „Uhrengene und ihre Bedeutung für die pankreatische Insel“ von Dr. Mühlbauer (wiss. Mitarbeiter der Sächsischen Akademie) und dem Herausgeber schließt sich inhaltlich dem ersten Beitrag sinnvoll an, da hier Fragen der Uhrengen-Expression sowie Uhrengen-beeinflussender Gene, speziell in der pankreatischen Insel, behandelt werden. Der Expression von Uhrengenen in der pankreatischen Insel und damit der circadianen Steuerung der Insulinsekretion nachzugehen war insofern sinnvoll, weil – wie im ersten Band bereits dokumentiert – die Insulinsekretion einer circadianen Steuerung unterliegt, die *in vivo* und *in vitro* bzw. im *ex vivo*-Experiment nachgewiesen wurde. Diese Fragen zu analysieren war im Hinblick auf die Existenz und Mechanismen eines peripheren Oszillators in der LANGERHANSschen Insel von wissenschaftlichem Interesse. Im Einzelnen konnte auf Grund von *real time* RT-PCR-Befunden festgestellt werden, dass das Pankreas eine Vielzahl von Uhrengenen exprimiert und dass die Expression der Uhrengene *Per1* und *Bmal1* sowie des „output“-Gens *Dbp* einem circadianen Rhythmus folgt. Das hemmende Uhrengen *Per1* weist ebenso wie *Dbp* ein Expressionsmaximum gegen Ende des subjektiven Tages auf, begleitet von einem Expressionsminimum des aktivierenden Uhrengens *Bmal1*. Es wird zu untersuchen sein, in welcher Weise die Circadianmuster der Genexpression einzelner Uhrengene im Pankreas Bedeutung für die Expression des Insulins haben, Fragen, die auch von praktisch klinischem Interesse sind und gegenwärtig analysiert werden.

Aus inhaltlichen Gründen wurde drittens der Beitrag „Melatonin receptors in the human reproductive tract“ von James Olcese (Professor am Florida State University College of Medicine, Tallahassee, USA) angeschlossen. Darin wird – ebenso wie im zweiten Beitrag – die Bedeutung von Melatonin für ein peripheres endokrines System, die Gonadenachse, behandelt. Die Kenntnis des Einflusses von Melatonin auf das Reproduktionssystem reicht weit zurück. Als Datum kann das Jahr 1896 gelten, in dem Gutzeit in Königsberg die wichtige Beobachtung mitteilte, dass ein Epiphysen-zerstörender Tumor bei einem Knaben zur Pubertas praecox, einer extrem vorverlagerten, sexuellen Frühreife geführt hatte. Diese Beobachtung hat der Epiphyse die Bezeichnung „Keuschheitsdrüse“ eingetragen. Im vorliegenden Artikel wird nach einer kurzen Einführung und nach Abriss der weit zurückreichenden Untersuchungen zur Bedeutung der Epiphysis cerebri für die Gonadenachse auf das Vorkommen von Melatoninrezeptoren im weiblichen (Ovar und Uterus) und im männlichen (Hoden und Prostata) Reproduktionstrakt eingegangen. Ein abschließender Teil beschäftigt sich schließlich mit praktischen Gesichtspunkten. Berücksichtigung findet die Bedeutung von Melatonin und Melatoninrezeptoren für die Klinik und therapeutische Maßnahmen, wobei der Bogen auf Grund der antiproliferativen Potenz des Melatonins bis zum möglichen antitumorösen Einfluss gespannt wird. Wenn auch die Bedeutung von Melatonin für die Reproduktionsachse über viele Jahrzehnte im Fokus des Interesses gestanden hat, wird durch diesen Beitrag deutlich, dass noch immer viele Fragen offen bleiben und dass schon sicher geglaubte Überzeugungen entweder nicht generalisierbar sind oder gänzlich erschüttert werden.

Fragen des Reproduktionsgeschehens knüpfen sich im Tierreich an jahresperiodische Veränderungen und werden in hohem Maße durch das wechselnde Verhältnis von Licht und Dunkelheit (Kurz- und Langtagbedingungen) gesteuert. Diesem Thema widmet sich der vierte Beitrag, der in analytischer Weise der Frage nach der Bedeutung von Licht als Zeitgeber nachgeht. Der Autor, Rainer Spessert, ist Privatdozent am Anatomischen Institut der Universität Mainz, das auf eine lange produktive und erfolgreiche Forschung zur Bedeutung der Epiphysis cerebri für den Säugerorganismus unter Leitung von Professor Vollrath zurückschauen kann. In seinem exemplarischen Beitrag „Photoperiodismus beim Säuger: Die Rolle von Melatonin“ unternimmt der Autor den Versuch, die Bedeutung der Dauer des Lichteinflusses zu analysieren. Im Ergebnis wird festgestellt, dass die Dauer vergangener Photoperioden abgespeichert werden kann. Entscheidend ist, wie bereits bekannt, die Entwicklung zur Verlängerung bzw. Verkürzung der Photoperioden, nicht aber das aktuelle Licht-Dunkel-Verhältnis schlechthin. Das bedeutet, dass jahreszeitliche Veränderungen der Photoperiode im nächtlichen „Melatoninsignal“ verschlüsselt werden, und erklärt das Phänomen, dass Lang- und Kurztagprofile

der Melatoninsynthese über mehrere Tage erhalten bleiben. Von großer Bedeutung für unser heutiges Verständnis für den Einfluss von Melatoninsignalen auf den Organismus war das in zurückliegender Zeit oft missverständliche Phänomen, dass durch das nächtliche Profil der Melatoninsynthese nicht allein die aktuelle Photoperiode, sondern auch die photoperiodische „Vorgeschichte“ verschlüsselt wird. So vermag der Organismus zu unterscheiden, ob identischen Licht-Dunkel-Verhältnissen kürzere oder längere Photoperioden vorausgegangen sind. Der Beitrag endet mit dem nachvollziehbaren und zwingend gebotenen Appell, zukünftige Untersuchungen auf die putative Rolle der temporären Abspeicherung photoperiodischer Informationen zu fokussieren und mit molekularbiologischen Techniken zu klären, über welche Mechanismen sich die „photoperiodische Vorgeschichte“ oder das „photoperiodische Gedächtnis“ möglicherweise in der pinealen Genexpression manifestiert.

Bislang wurde auf die klassische Bedeutung des Hormons Melatonin eingegangen, die biorhythmische Aspekte betraf und schwerpunktmäßig die circadiane Rhythmik des Melatonins mit bemerkenswert hoher nächtlicher Ausschüttung sowohl bei nachtaktiven als auch tagaktiven Wirbeltieren zur Dunkelzeit behandelt. Dabei wurde festgestellt, dass vor allem bei Tieren mit ausgeprägter Saisonalität Dauer und Höhe der nächtlich hohen Spiegel von der Tageslänge abhängen. Es wurde durch die bisherigen Beiträge in den Vordergrund gestellt, dass sowohl der zentrale circadiane Schrittmacher, Nucleus suprachiasmaticus, als auch weitere zentralnervöse Orte und viele periphere Organe, in denen Rezeptoren und andere Bindungsstellen für Melatonin zu finden sind, vom Melatonin beeinflusst werden. Saisonal variierende Funktionen, wie Reproduktion, Winterschlaf und Haarwechsel, werden zumindest bei einigen Säugern direkt vom Melatonin beeinflusst. Das Pinealhormon hat sich somit als Vermittler sowohl tages- als auch jahreszeitlicher Dunkelsignale erwiesen und erfüllt „Kalenderfunktion“. Diese klassische Vorstellung von der Rolle des Melatonins erfuhr durch die Entdeckung extrapinealer Bildungsorte und Funktionsspektren eine Erweiterung und erschloss völlig neue Zusammenhänge. Der Charakterisierung dieses Anliegens dient der folgende Beitrag „*Melatonin, eine ubiquitäre Substanz. Vorkommen, Wirkungen und Metabolismus außerhalb seiner klassischen Rolle*“ von Rüdiger Hardeland (Professor am Institut für Zoologie, Anthropologie und Entwicklungsbiologie der Universität Göttingen). Darin werden ganz andere Aspekte der Bedeutung von Melatonin für eine Vielzahl von Organismen charakterisiert. Am Beispiel unterschiedlicher Taxa, beginnend mit Pflanzen und Einzellern, wird unser heutiger Kenntnisstand zur Bedeutung des konservierten, archaischen Hormons Melatonin referiert und zusammengefasst. Interessanterweise werden bei niederen Tieren und Pflanzen Melatoninkonzentrationen gefunden, die um Potenzen höher sind als bei Wirbeltieren, und es wird festgestellt,

dass sich daran besondere Funktionen knüpfen müssen. Der Autor, dem wir weitreichende phylogenetische Untersuchungen und ganz entscheidende Ergebnisse zur Bedeutung des Melatonins außerhalb seiner klassischen Rolle verdanken, soll mit dem trefflichen Ausblick seines Übersichtsartikels selbst zu Worte kommen:

Melatonin ist zwar auch ein Vermittler der Information Dunkelheit, und ohne Frage besteht hierin eine seiner biologisch wichtigsten Funktionen, doch erschöpft sich seine Rolle hierin keineswegs. Sein Vorkommen bei allen daraufhin untersuchten Taxa, seine in diversen Fällen dokumentierte Unabhängigkeit von der Nachtphase und gelegentlich sogar von circadianer Rhythmik überhaupt verlangt nach Erklärungen für seine ursprüngliche Rolle. Obwohl jahrmilliardenalte evolutive Prozesse bei ubiquitären niedermolekularen Substanzen prinzipiell nicht bewiesen werden können, liegt dennoch die Vorstellung nahe, dass Funktionen der antioxidativen Protektion am Anfang gestanden haben, zumal es sich hierbei um rein chemisch-molekulare Eigenschaften handelt. Eine Akquisition chronobiologischer Funktionen auf der Basis lichtabhängiger Destruktion und sich daraus ergebender Zeitmuster mag als sekundär angesehen werden. Welche Rolle die offenbar ebenfalls auf konservierte Mechanismen zurückgehende Modulation des Cytoskeletts in einem solchen Erklärungsmuster spielt, bleibt noch schwer einzuschätzen. Dieses wenig beachtete Phänomen verdient weitere Aufmerksamkeit. Aber auch das viel stärker in das Interesse gerückte Gebiet der antioxidativen Protektion bedarf noch erheblicher Aufklärungsarbeit, die sich nicht im Nachweis der Interaktion mit weiteren Radikalen erschöpfen darf noch in der Demonstration eines Schutzes vor oxidativen Schäden in zusätzlichen Modellen. Aus der Sicht des Autors sind für die Zukunft vor allem jene Felder zu beachten, in denen protektive Wirkungen mit physiologischen Konzentrationen erzielbar sind, wobei die genaue Rolle der Chinonreductase 2 einschließlich ihrer Beziehung zur Apoptose zu analysieren ist, aber mehr noch die Mitochondrien und die Radikalvermeidung im Mittelpunkt stehen sollten. Ferner sei die Prognose gewagt, dass das inzwischen wieder einsetzende Interesse an oxidativen Metaboliten, vor allem an AFMK (*N*<sup>1</sup>-Acetyl-*N*<sup>2</sup>-formyl-5-methoxykynuramin), AMK (*N*<sup>1</sup>-Acetyl-5-methoxykynuramin) und den hieraus entstehenden, noch in Untersuchung befindlichen Produkten, zu qualitativ neuen Erkenntnissen über die Funktion des Melatonins beitragen wird.

Mit den beiden letzten Beiträgen: „*Signaltransduktion in der pankreatischen B-Zelle*“ von Uwe Panten (Professor am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig) sowie „*Leptin and Insulin Secretion*“ von Bo Ahrén (Professor am Department of Medicine der Universität Lund, Schweden) und Peter J. Havel (Professor am Department of Nutrition der University of California Davis, Davis, CA, USA) wird ganz bewusst der thematische Bogen von der Chronobiologie zur Endokrinologie, der Insulinsekretion und Diabetologie, gespannt. In der Aufnahme dieser Themen ist also kein thematischer Bruch zu sehen, vielmehr wird dem Anliegen des Projektes „*Zeitstrukturen endokriner Systeme*“, vor allem aber dem Anliegen des Untertitels „*Zum*

*Einfluss von Indolaminen auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der LANGERHANSchen Insel*“ Rechnung getragen. Beide Beiträge geben in bemerkenswerter Klarheit Einblicke in unseren heutigen Kenntnisstand zur Mechanistik von Insulinsekretion und Signaltransduktion (Panten) und zu den Wechselwirkungen zwischen Leptin, Adipositas, Energiebalance und Insulinsekretion (Ahrén und Havel).

Im Einzelnen werden im Beitrag von Panten Mechanismen der Insulinsekretion sowie Signaltransduktion bei Nährstoff-induzierter Insulinsekretion, Adenylatcyclase- und Phospholipase-vermittelter Stimulation der  $\beta$ -Zell-Funktion sowie bei G-Protein-vermittelter und Leptin-induzierter Hemmung der  $\beta$ -Zell-Funktion analysiert (Leptin, das vor allem vom weißen Fettgewebe abgegeben wird, entspricht in seiner Serumkonzentration der Gesamtmenge an Fettgewebe im Körper). Abschließend wird kurz auf die Signaltransduktion bei autokriner Insulinwirkung eingegangen und entgegen früheren Überzeugungen festgestellt, dass Insulin auf die Transkription und Biosynthese von Präproinsulin sowie die Insulinsekretion generell einen stimulatorischen Einfluss haben soll.

Der letzte Beitrag von Ahrén und Havel, in dem unser heutiger Wissensstand zur Wechselwirkung zwischen Leptin und Insulin exemplarisch analysiert wird, gipfelt in praktisch-klinischen Implikationen und der abschließenden Feststellung, dass Leptin als wichtiger Regulator der Inselfunktion in dem Sinne zu verstehen ist, dass durch Leptin die Insulinsekretion gehemmt wird. Für den Mechanismus der Insulinsekretionshemmung durch Leptin werden verschiedene Signaltransduktionskaskaden herangezogen. Durchgesetzt hat sich die Überzeugung, dass durch Ligandenbindung an den dimerisierten Leptin-Rezeptor die Januskinase JAK2 assoziiert und dadurch aktiviert wird. Konsekutiv phosphoryliert diese Proteinkinase in der  $\beta$ -Zelle die Phosphatidylinositol-3-Kinase, die weitere Reaktionen aktiviert und schließlich zur Öffnung von ATP-empfindlichen  $K^+$ -Kanälen führt. Die Folge ist in bekannter Weise eine Hyperpolarisation der Zellmembran mit Schließung spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle, wodurch sich letztendlich die Leptin-induzierte Hemmung der Insulinsekretion erklärt.

Halle (Saale) im August 2004

Elmar Peschke