

## Vorwort

Nach Erscheinen des ersten Bandes „Endokrinologie“ in den Abhandlungen der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig im Jahre 2003 und des Bandes „Endokrinologie II“ zwei Jahre später, im Jahre 2005, wird nun mit einem weiteren Teil „Endokrinologie III“ die Serie von Bänden mit Übersichtsreferaten zu ausgesuchten endokrinologischen Themen fortgesetzt. Die zurückliegenden Bände, ebenso wie der hier vorgestellte dritte Teil, beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit chronoendokrinologischen Fragen sowie der Bedeutung von Melatonin für endokrine Regulationsmechanismen. Die einzelnen Beiträge sind erwachsen aus Vorträgen einer Kolloquienreihe, die im Rahmen des im Jahre 2000 begonnenen Forschungsprojektes „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ der Sächsischen Akademie der Wissenschaften im Anatomischen Institut der Universität Halle unter Leitung des Herausgebers initiiert wurde. Inzwischen wurden 37 endokrinologische Kolloquien mit Gästen aus den USA, Schweden, Ungarn, der Schweiz und weiteren Ländern im Rahmen des Akademieprojektes gemeinsam mit der Universität Halle durchgeführt. Die Veranstaltungen, die sich regen Interesses und hohen wissenschaftlichen Anspruches erfreuen, sind inzwischen zu einem festen Bestandteil von wissenschaftlichen Kolloquien im Anatomischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg geworden. Dabei zeigte sich schon bald der Wert, der aus der Gemeinsamkeit zwischen der Medizinischen Fakultät der Universität Halle und der Sächsischen Akademie für die Veranstaltungen erwuchs. Gezielt wurden sodann diejenigen Gastreferenten um erweiterte Übersichtsbeiträge gebeten, deren Vorträge besonders wertvoll waren und eine Lücke im Gesamtkonzept der Abhandlungsreihe „Endokrinologie“ der Sächsischen Akademie schließen konnten. Es muss betont werden, dass bei der fast unüberschaubaren Fülle möglicher Beiträge zur Endokrinologie nur diejenigen berücksichtigt werden konnten, die dem Themenkomplex Chronobiologie, endokrine Rhythmen, Melatonin und Diabetologie nahe standen, weil das Akademieprojekt „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ seinem Untertitel „Zum Einfluss von Indolaminen auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der LANGERHANSschen Insel“ treu bleiben musste und durch den Zusatztitel eine natürliche Themenselektion vorgegeben war. Weiterhin wurde berücksichtigt, dass sowohl Beiträge von Mitgliedern der Sächsischen Akademie ebenso wie Beiträge von

außerhalb aufgenommen wurden, um den Begleitcharakter der Abhandlungsbände zu dem Langzeitprojekt „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ der Sächsischen Akademie, das im Jahre 2000 begründet wurde und 2013 seinen Abschluss finden soll, gerecht zu werden. Es steht außer Frage, dass der Leiter des Projektes und Herausgeber der Abhandlungsbände sowohl der Akademie als auch allen, an der Editionsreihe Beteiligten, für die gewährte Unterstützung sehr dankbar ist.

Insgesamt werden im vorliegenden Band „Endokrinologie III“ acht Beiträge berücksichtigt. Wie bereits in den zurückliegenden Bänden, wird auch im III. Band einleitend ein besonders umfangreicher Basis-Artikel vorgestellt. Es handelt sich um den Beitrag des korrespondierenden Mitglieds der Sächsischen Akademie Lutz Vollrath aus Mainz: „Die Netzhaut des Auges – ein Hormon bildendes Organ“, der mit seinem Übersichtsartikel eine Lücke in der Publikationslandschaft zu diesem Thema schließt. Wenn auch bislang recht gut bekannt ist, dass neben anderen Produktionsorten in der Retina ebenso wie im *Corpus pineale* oder der HARDERSchen Drüse der Rodentia Melatonin gebildet wird, hat bislang eine, unser bisheriges Wissen zusammenfassende, Übersicht zum Thema: „Retina und Hormonbildung“ gefehlt. Hinzu kommt, dass man erst seit jüngerer Zeit Kenntnis über ein zusätzliches Protein, das Melanopsin, das in speziellen Ganglienzellen der Retina gebildet wird, hat. Zunächst war vereinbart worden, einen Beitrag über die Melatoninbildung in der Retina beizusteuern. Schon bald wurde jedoch deutlich, dass ein wirklich umfassendes Konzept nur in einer erweiterten Darstellung unter Berücksichtigung von möglichst allen in der Retina gebildeten Hormonen sinnvoll ist. In dem aus Sicht des Herausgebers wichtigen Beitrag wird weiterhin Stellung zu unterschiedlichen Uhrengenen in der Retina bezogen, die damit in den Context zur möglichen Generierung, auf jeden Fall aber Synchronisierung, biologischer Rhythmen gestellt wird. Die Akzeptanz des Dogmas, dass Licht unser stärkster Zeitgeber ist und die im hypothalamischen *Nucleus suprachiasmaticus* der Mammalia endogen generierten circadianen Rhythmen an erster Stelle durch Licht synchronisiert werden, erhellt die Bedeutung dieses Beitrages. Weiterhin sollte hervorgehoben werden, dass dem Retina-Beitrag von Lutz Vollrath ein umfangreiches Literaturverzeichnis sowie ein wertvoller Tabellenanhang beigefügt sind, die in vorbildlicher Weise die derzeit verfü-

baren Literaturquellen tabellarisch zusammenfassen und damit auch den Zugang als Nachschlagewerk möglich machen.

Der ebenfalls sehr wertvolle zweite Beitrag von David Weaver und Robert Dallmann aus Worcester, MA, USA, resümiert in beispielhafter Weise unter besonderer Berücksichtigung der historischen Entwicklung unsere Kenntnisse über die Entdeckung und Charakterisierung von Melatonin-Rezeptoren. David Weaver darf neben Steve Reppert als herausragender Kenner, Entdecker und Beschreiber von Melatonin-Rezeptoren und ihrem Vorkommen hervorgehoben werden. Gemeinsam mit Robert Dallmann legt er hier ein Übersichtsreferat vor, das in souveräner Weise das Thema behandelt und auch Einblick in Änderungen der Melatoninrezeptor-Nomenklatur gewährt sowie zurückliegende Irrtümer charakterisiert (z. B. die ehemalige Bezeichnung: MT3-Rezeptor, heute Quinone reductase type 2 und Nichtgleichsetzung mit dem „geklonten Rezeptor“ Mel1c). Ferner beschäftigt sich der Beitrag mit dem bislang nicht geklärten Problem der möglichen Bindung von Melatonin als Ligand an Kernrezeptoren, was, zwischenzeitlich angenommen, durch neuere Literaturangaben aber nicht erhärtet werden konnte.

Der folgende dritte Beitrag von Christof Schomerus aus Frankfurt behandelt in kompetenter und überzeugender Weise adrenerge und cholinerge Signalverarbeitung im *Corpus pineale* von Säugetieren und charakterisiert – stellvertretend für andere Spezies – bei Ratte und Rind funktionell-physiologische Unterschiede in den derzeit anerkannten Signalkaskaden der Epiphyse. Diese tierartigen Unterschiede werden vom Autor als besondere Entwicklungswege in der Evolution herausgearbeitet und als adaptive Plastizität des *Corpus pineale* mit seinem in der Phylogenese konservierten Hormon Melatonin verstanden. Erklärungsansätze berücksichtigen die Tag- oder Nachtaktivität von Säugetieren, wobei letzten Endes vom Autor im Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Melatonin-Community immer wieder die essentielle Bedeutung von Melatonin als „Code der Dunkelheit“ für physiologische Abläufe herausgestellt wird.

Der vierte Beitrag von Freifrau Charlotte von Gall aus Frankfurt befasst sich im Unterschied zum Beitrag von Schomerus nicht direkt mit der Epiphyse, sondern mit der *Pars tuberalis* als Modellsystem eines Melatonin-abhängigen peripheren circadianen Oscillators. Im Vordergrund steht die Bedeutung von Melatonin für die rhythmische Uhrengensexpression in der *Pars tuberalis*, wobei in subtiler Weise unser derzeitiger Kenntnisstand auf dem Gebiet der Uhrengene am Beispiel der *Pars tuberalis* dargestellt wird. Die sehr differenzierte Betrachtung von Uhrengenen unter Ausschöpfung molekularbiologischer Möglichkeiten ist eine wertvolle Bereicherung unseres heutigen Kenntnisstandes zur Bedeutung von Uhrengenen und deren Einfluss auf periphere circadiane Oscillatoren.

Im fünften Beitrag von Eckhard Mühlbauer und Elmar Peschke aus Halle werden circadian-rhythmisch gesteuerte

Kaliumkanäle, sogenannte ERG-Kanäle, in ihrer Rolle als Vermittler circadianer Prozesse der pankreatischen  $\beta$ -Zelle behandelt. Damit wird der Brückenschlag zur pankreatischen Insel und Insulinsekretion hergestellt. Wie im vierten Beitrag spielt dabei die Charakterisierung von Uhrengenen eine besondere Rolle, jedoch nun in Bezug auf die circadian-rhythmische Steuerung der Insulinsekretion in der  $\beta$ -Zelle. Der Beitrag ist ganz zentral dem Anliegen des Akademie-Projektes verpflichtet, indem molekularbiologische, elektrophysiologische, superfusionstechnische und Laser-Scanning-mikroskopische Möglichkeiten genutzt werden, um Fragen der circadian-rhythmischen Steuerung der Insulinsekretion beleuchten zu können.

Noch deutlicher zum Projekt „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ ist der Bezug des folgenden sechsten Beitrages von Elmar Peschke und Eckhard Mühlbauer gegeben, in dem die funktionellen Beziehungen zwischen Melatonin und Insulin bei stoffwechselgesunden und diabetischen Menschen sowie entsprechenden Versuchstieren charakterisiert werden. Zu diesem Thema, das ganz im Zentrum des Projektes steht, wurde bereits im ersten Abhandlungsband „Endokrinologie“ eine Übersicht gegeben. Im vorliegenden Beitrag werden nun die hinzugekommenen neuen Ergebnisse und inzwischen bereits teilweise publizierten systematisierungsfähigen Überzeugungen dargelegt. Dabei erscheinen insbesondere die auf den Menschen übertragbaren Befunde und publizierten Ergebnisse den Autoren wertvoll. Die Projektarbeit wurde zunächst – zellphysiologische *in vitro*-Systeme nutzend – begonnen, um dann auf Versuchstiere und schließlich auf den Menschen erweitert zu werden. Sehr wichtig waren den Autoren dabei der Melatonin-Rezeptornachweis auf pankreatischen  $\beta$ -Zellen sowie die Betrachtung von Signaltransduktionsvorgängen in der  $\beta$ -Zelle nach Melatoninapplikation. Erst 2007 war es möglich geworden, neben den bereits zurückliegend beschriebenen und publizierten MT1-Rezeptoren, auch MT2-Rezeptoren der  $\beta$ -Zelle bei Ratte und Mensch nachzuweisen. Schließlich werden in dem vorliegenden Beitrag nicht nur Veränderungen der  $\beta$ -Zelle nach Melatonin-Behandlung, sondern in zunehmendem Maße auch Veränderungen im *Corpus pineale* bei stoffwechselkranken diabetischen Versuchstieren einschließlich des Menschen untersucht. Die Ergebnisse dienen dem Ziel, die *in vitro*-Befunde durch *ex vivo*- und *in vivo*-Ergebnisse zu ergänzen, zu überprüfen und zu validieren. Im Ergebnis der in dem vorliegenden Beitrag aufgeführten Befunde sind funktionell relevante Beziehungen zwischen Melatonin und Insulin gesichert worden. Ferner konnte die Überprüfbarkeit vom *in vitro*-Experiment bei der Ratte und zumindest teilweise auch beim Menschen bestätigt werden. Die weitere Arbeit der Projektgruppe wird in hohem Maße auf die Generierung Typ1-diabetischer Tiermodelle und menschliches Material angewiesen sein. Erste Ergebnisse, die in Kürze publiziert werden sollen, liegen vor, wobei neben das bisher

genutzte Typ2-diabetische Goto-Kakizaki-Rattenmodell zusätzlich das Typ1-diabetische Streptozotocin-Rattenmodell treten soll.

Die Einbeziehung von entsprechenden Streptozotocin-Modellen war der Grund, den Biochemiker und experimentell tätigen Diabetologen Sigurd Lenzen aus Hannover zu bitten, einen Beitrag zum Alloxan- und Streptozotocin-Diabetes beizusteuern, wozu er sich dankenswerterweise bereit gefunden hat. Der Autor gilt als ausgewiesener Kenner der beiden experimentellen Diabetogene und darüber hinaus als anerkannter und mit hoher wissenschaftlicher Reputation ausgezeichnete Spezialist von reaktiven Sauerstoffradikalen und ihrer physiologischen Bedeutung und Schädlichkeit. Mit dem vorliegenden siebenten Artikel hat der Autor einen Grundsatzbeitrag geliefert, der in vorliegender Breite andernorts kaum zu finden ist. Der Herausgeber ist dem Autor für diesen außerordentlich gründlichen und umfassend angelegten Beitrag besonders dankbar, weil er nicht nur auf die Generierung von Radikalen, ihre Schädlichkeit für die  $\beta$ -Zellfunktion und damit Diabetogenese, sondern auch auf protektive Mechanismen eingeht. Dieser Beitrag ist für die weitere eigene Arbeit und experimentelle Vorgehensweisen im Rahmen des Projektes sehr wichtig.

Den Abschluss bildet ein achter Beitrag von Christian und Hella Bartsch aus Tübingen, in dem in sehr differenzierter und umfassender Weise Ergebnisse zur Antitumorbedeutung von Melatonin und Pinealextrakten referiert werden. Die Autoren dürfen als ausgewiesene Kenner der Materie bezeichnet werden, die durch zahlreiche Publikationen und Monographien ihre diesbezügliche Kompetenz unter Beweis gestellt haben. Im vorliegenden Beitrag wird unter Einbeziehung fremder Publikationen eine Vielzahl eigener Untersuchungen vorgestellt und kritisch

beleuchtet. Dass Melatonin oder Pinealextrakte eine antiproliferative Bedeutung haben, wurde zurückliegend oft diskutiert. In den Fokus des Interesses gelangte insbesondere die Radikal-*Scavenger*-Bedeutung, die unbestritten, jedoch in Anrechnung der niedrigen Konzentrationen, die Melatonin im Plasma erreicht, kaum von biologischer Bedeutung sein dürfte. Dennoch ist festzuhalten – wie auch eigene Untersuchungen immer wieder gezeigt haben –, dass Melatonin im Vergleich zu den klassischen *Scavengern* Radikale in ganz exzellenter Weise wegfangen und neutralisieren kann, nur eben nicht in den bekannten physiologisch relevanten Konzentrationen. Es bleibt zu untersuchen, ob Melatonin lokal so stark akkumuliert werden kann, dass es vielleicht dennoch als Radikalfänger Bedeutung im Säugerorganismus erlangen kann. Bei niederen Lebewesen wurde dieses phylogenetisch alte Hormon Melatonin in sehr hohen Konzentrationen vorgefunden, im menschlichen Organismus bewegen sich hingegen die maximalen Plasma-Melatoninkonzentrationen des nachts zwischen 200 und 300 pmol/l, während die halbmaximale Konzentration von Melatonin, die nötig wäre, um Hydroxylradikale zu neutralisieren, im  $\mu$ -molaren Bereich liegt. Dennoch sprechen zahlreiche Untersuchungen dafür, dass Melatonin oder pinealen Extrakten eine antiproliferative Bedeutung zukommt, so dass heute noch keine endgültigen Aussagen statthaft sind.

Abschließend möchte sich der Herausgeber bei allen Autoren, bei der Sächsischen Akademie, ihrem Verlag sowie ihrem wissenschaftlichen Verlagsbeauftragten, Herrn Michael Hübner, für die Beförderung des Bandes sowie für das Gelingen der Edition bedanken.

Halle (Saale), im Mai 2007

Elmar Peschke

