

Endokrinologie

Vorträge im Rahmen des Projekts
„Zeitstrukturen endokriner Systeme“

Herausgegeben von

Elmar Peschke



Gedruckt mit Unterstützung des Freistaates Sachsen (Sächsisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst)

Herausgeber:

Prof. Dr. Elmar Peschke
Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie und Zellbiologie,
06097 Halle/S.

Vorgelegt am 4. März 2002
Druckfertig erklärt am 19. Mai 2003

Mit 73 Abbildungen

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie;
detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN 3-7776-1267-7

Jede Verwertung dieses Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar.
Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die
Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen. © 2003 Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig.
Vertrieb: S. Hirzel Verlag Stuttgart/Leipzig.

Gesamtherstellung: druckhaus köthen GmbH

Printed in Germany

Inhalt

Vorwort	5
STEFAN REUSS The Clock in the Brain: Anatomy of the Mammalian Circadian Timing System.....	9
ULRICH MUSSHOF Zeitgeber im Nervensystem: Untersuchungen zur Wirkung von Melatonin auf Hippocampusfunktionen <i>in vitro</i>	49
VALÉR CSERNUS Rhythmic Pineal Functions in Birds.....	67
ELMAR PESCHKE Zum Einfluss von Melatonin auf Insulinsekretion, Signaltransduktion und Sekretionsrhythmik pankreatischer B-Zellen <i>in vitro</i>	89
RUSSEL J. REITER Melatonin: Its Role in Limiting Macromolecular Toxicity Due to Partially Reduced Oxygen Metabolites	121
HANS-JÜRGEN BRÖMME und ELMAR PESCHKE Molekulare Mechanismen der Alloxan-Toxizität sowie die radikalfangende und antidiabetogene Bedeutung von Melatonin.....	137
Abkürzungen/Abbreviations.....	163
Zu den Autoren	165

Vorwort

Von unverzichtbarer Voraussetzung und Gewinn bringender evolutionsbiologischer Bedeutung für die Einnischung von Lebewesen in Raum und Zeit war die Entwicklung von Sinnesorganen, die Interaktionen mit der Umwelt sowie Integration in die Umwelt ermöglichten. Unter den Sinnesorganen kommt dem optischen Sinn, unserem „vornehmsten Sinn“, nicht nur bei der gnostischen, sondern auch bei der räumlichen und zeitlichen Orientierung eine ganz besondere Bedeutung zu. Der hoch entwickelte „Sehsinn“ der Primaten stellte in der Evolution einen entscheidenden Selektionsvorteil dar, wobei sich die Bedeutung des Lichtes nicht allein auf Erkennungsmechanismen reduziert. Vielmehr synchronisiert Licht als stärkster Zeitgeber ständig unsere endogen generierten Rhythmen und nimmt koordinierenden sowie modifizierenden und damit letztendlich disziplinierenden Einfluss auf alle Lebensabläufe, biologischen Funktionen und physiologischen Prozesse im Tages- und Jahresgang.

Mit der Etablierung der Chronobiologie als medizinisch-biologischer Teildisziplin wurden jahrtausendealte Beobachtungen und Erkenntnisse einer wissenschaftlichen Analytik zugeführt, von der bereits unsere Vorfahren in ihrer auf Empirie begründeten Lebensweisheit wussten. Ein wunderbares Beispiel für ein Leben mit der Zeit in Harmonie ist im 3. Kapitel des Predigers Salomo überliefert, wo uns die bekannt gewordenen Worte begeben:

*Ein jegliches hat sein Zeit, und alles Vornehmen unter dem Himmel hat seine Stunde.
Geboren werden und sterben, pflanzen und ausrotten, was gepflanzt ist,
würgen und heilen, brechen und bauen,
weinen und lachen, klagen und tanzen,
Steine zerstreuen und Steine sammeln, Herzen und ferne sein von Herzen,
suchen und verlieren, behalten und wegwerfen,
zerreißen und zunähen, schweigen und reden,*

*lieben und hassen, Streit und Friede hat seine Zeit.
... Er aber tut alles fein zu seiner Zeit ...*

Ein Meilenstein für die Etablierung der Chronobiologie als ganz wesentlicher Bestandteil biologisch-medizinischen Denkens und Handelns war das 1975 in Halle durchgeführte Leopoldina-Symposium, das seinen Niederschlag in dem Leopoldina-Band „Die Zeit und das Leben“ (erschienen 1977) fand und dazu geführt hat, dass halesche Institute wie beispielsweise die Zoologie und die Anatomie sich der Chronobiologie bis heute verpflichtet fühlen.

Naturwissenschaftler haben oft nach dem morphologischen Substrat eines möglichen Zeitsinnes gefragt und haben in diesem Zusammenhang die Bedeutung eines überzähligen „dritten“ Auges diskutiert, eines wissenschaftlich interessanten, teils mystifizierten Organs, das in der Phylogenese einen eindrucksvollen Funktionswandel durchgemacht hat. Tatsächlich ist das Pinealorgan niederer Wirbeltiere als Rudiment einer medianen Augenanlage zu verstehen. Die höchste Ausprägung erlangt das so genannte Scheitelauge bei den gegen Ende des Karbons auftretenden Reptilien, also vor 300 bis 400 Jahrmillionen. Bemerkenswert ist, dass sich das Scheitelauge der Reptilien, vergleichbar den paarigen Lateraläugen, auf eine Ausstülpung des Diencephalons zurückführen lässt. Seine höchste Entwicklung ist in der Ausstattung mit Linse, Licht perzipierenden Sinneszellen einer Netzhaut sowie davon ausgehenden Nervenfasern zu sehen. Im Vergleich zu den Reptilien zeigen die epiphysären Ausstülpungen der ca. 100 Jahrmillionen früher auftretenden Amphibien eher regressive Züge. In eindrucksvoller Weise kann sowohl bei Amphibien als auch Reptilien eine Öffnung und – zumindest während der juvenilen Entwicklung – ein deutlich erkennbarer, pigmentarmer Scheitelfleck zwischen den Lateraläugen auf dem Schädeldach erkennbar sein, der dem einfallenden Licht den Zugang zu den tiefer

gelegenen lichtempfindlichen Strukturen erleichtert. Die große Ähnlichkeit zur Retina unserer Lateralaugen ist ferner im lamellierten Aufbau der Außenglieder der Sinneszellen zu sehen. Schließlich ist an dieser Stelle unter Weglassung einer Vielzahl von Erscheinungsformen nur noch auf einen Tatbestand hinzuweisen, nämlich, dass bei Anuren ein in der äußeren Haut gelegenes Stirnorgan durch einen Nervus pinealis mit der intracraniell liegenden Epiphysis cerebri verbunden ist, eine Grundsituation, die sich wiederum in stark abgewandelter Form als oberflächlicher und tiefer Teil der Epiphyse in der weiteren Entwicklung erhält.

Nachdem die Phylogenese handfeste Beweise für die Existenz eines dritten (medianen) Auges in der aufsteigenden Wirbeltierreihe bis hin zu den Reptilien geliefert hat, ist von Interesse, wie die Entwicklung bei den Vögeln, vor allem aber bei den Säugetieren und damit bei den Primaten, *homo sapiens* eingeschlossen, vonstatten ging. Hier begegnet uns im Zuge der Phylogenese ein einzigartiges Phänomen. Die zur Lichtperzeption befähigten, mit Licht perzipierenden zapfenähnlichen Außengliedern ausgestatteten Zellen des Pinealkomplexes der rezenten Fische und Amphibien bzw. des Parietalauges der Reptilien fehlen bei den Säugetieren. Trotz beginnender Reduktion der sensorischen Funktion sind die Pinealozyten der Reptilien und Vögel noch zur Lichtperzeption befähigt. In den Epiphysen aller bisher untersuchten Wirbeltiere wurde die Synthese von Melatonin nachgewiesen. Das bedeutet, dass die oftmals simplifizierte Darstellung der Umwandlung einer Sinneszelle in eine Drüsenzelle zu korrigieren ist. Der photoneuroendokrine Pinealozyt wird während der Phylogenese vielmehr dergestalt spezialisiert, dass die dominierende Sinnesfunktion der niederen Vertebraten zunehmend reduziert wird und die sekretorische Funktion bei den hoch entwickelten Säugetieren beherrschend in den Vordergrund tritt. Aus einem ambivalenten photoneuroendokrinen Pinealozyten bei *Lampetra* entwickelt sich auf der einen Seite die sensorische Zelle des Parietalauges der Reptilien und auf der anderen Seite die sekretorische Zelle der Säugetierepiphyse.

Das wichtigste Hormon der Epiphyse ist ein sich von der essenziellen Aminosäure Tryptophan ableitendes Indolamin, das Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin). Es entsteht über die Zwischenstufen 5-Hydroxytryptophan, 5-Hydroxy-

tryptamin (Serotonin) und N-Acetylserotonin, wobei die Enzyme N-Acetyltransferase (SNAT) und 5-Hydroxyindol-O-methyltransferase (HIOMT) bei der Melatoninsynthese von entscheidender Bedeutung sind. Dass Melatonin nicht nur in der Epiphyse, sondern auch in der Retina und einer bei Nagetieren vorkommenden retrobulbären Orbitaldrüse, der HARDERSchen Drüse, synthetisiert wird, sei der Vollständigkeit wegen am Rande genannt. Welche Funktion erfüllt das Melatonin nun aber bei den Säugetieren? Gibt es den Zusammenhang zum optischen System überhaupt noch?

Diesen und weiteren Fragen stellt sich die Vortragsammlung, die mit dem vorliegenden Abhandlungsband der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig einen Überblick über die Bedeutung der Epiphysis cerebri und ihres Hormons Melatonin bei Vögeln und Säugetieren gibt. Voraussetzung für diesen Band war die Etablierung eines Akademieprojektes im Institut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter Leitung des Herausgebers. Das Langzeitprojekt mit dem Namen „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ und dem Untertitel „Zum Einfluss von Indolaminen auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der LANGERHANSschen Insel“ hat es sich unter anderem zur Aufgabe gemacht, Interessenten um sich zu sammeln, bekannte Pinealogen einzuladen und Beiträge mit Übersichtscharakter zu veröffentlichen. Mit dem vorliegenden Band wird eine Reihe begonnen, in der weitere Editionen folgen sollen.

Der erste Beitrag – von Stefan Reuss, Professor für Anatomie am Anatomischen Institut der Universität Mainz, „*The clock in the brain: Anatomy of the mammalian circadian timing system*“ – repräsentiert die ganze Breite der cerebralen Strukturen, die wir unter dem morphologischen Substrat der „inneren Uhr“ versammeln. Seinem ausgereiften Beitrag gehen bereits zwei Übersichten voraus, 1993 in den Naturwissenschaften erschienen: „Das Werk der inneren Uhr. Zur Neuroanatomie des circadianen Systems der Säuger“ und 1996 in Cell and Tissue Research erschienen: „Components and connections of the circadian timing system in mammals“. Im Zentrum seiner Darlegungen steht der primäre *circadian pacemaker* der Säugetiere, der Nucleus suprachiasmaticus, eingeschlossen seine afferenten und efferenten Verbindungen sowie seine neuronalen und humoralen Verknüpfun-

gen mit dem Pinealorgan. Die Aussagen der Arbeit stützen sich auf eindrucksvolle immunhistochemische sowie *tracer*-Verfahren mit fluoreszenzmikroskopischer Detektion, die für einen Morphologen ein Erlebnis besonderer Art darstellen.

Im zweiten Beitrag – von Ulrich Mußhoff, Professor am Institut für Physiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, „*Zeitgeber im Nervensystem: Untersuchungen zur Wirkung von Melatonin auf Hippocampusfunktionen in vitro*“ – wird der Zeitgeberfunktion des Melatonins im Nervensystem unter besonderer Fokussierung auf die Hippocampusformation nachgegangen. Nachdem zunächst Melatoninrezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus und in der Pars tuberalis der Hypophyse im Vordergrund standen, sind inzwischen Melatoninrezeptoren auch in weiteren Gehirnarealen wie beispielsweise dem Cortex von Groß- und Kleinhirn, Pons, Thalamus, Hirnstamm und Retina nachgewiesen worden. Der besonderen Bedeutung von Melatoninrezeptoren im limbischen System geht der Autor an hippocampalen Gewebeschnittpräparaten nach, also im *in vitro*-System. Der schwerpunktmäßig molekularbiologisch ausgerichtete Beitrag gipfelt in der Frage, ob möglicherweise im Hippocampus Rhythmen generiert werden, die mit Rhythmen des Nucleus suprachiasmaticus synchronisiert werden.

Der dritte Beitrag – von Valér Csernus, Professor am Department of Anatomy, University of Pécs, Medical School, Ungarn, „*Rhythmic pineal functions in birds*“ – verlässt die Klasse der Säugetiere, der sich die übrigen Artikel widmen, und beschäftigt sich mit der Rhythmogenese bei Vögeln. Bei verschiedenen Vogelarten konnte ein primärer Schrittmacher im Pinealorgan nachgewiesen werden. Diese „*biological clock*“ interagiert mit einem diencephalen Areal und den Retinae. Mithin begegnet uns hier eine gänzlich andere Situation, die u. a. auch darin zu sehen ist, dass bei zahlreichen Aves das Pinealorgan noch über eine direkte Lichtsensitivität verfügt (siehe oben). In der Arbeit werden neben der direkten Lichtsensitivität der Epiphyse jedoch auch andere Stimuli wie Magnetfelder und Temperatur als Zeitgeber anerkannt, wobei die Melatonin-Freisetzung – den Säugetieren vergleichbar – dem Einfluss von Neurotransmittern und Neuropeptiden unterliegt, wie beispielsweise Noradrenalin, VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) oder PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating peptide*).

Im vierten Beitrag – vom Herausgeber des Bandes, Professor am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, „*Zum Einfluss von Melatonin auf Insulinsekretion, Signaltransduktion und Sekretionsrhythmik pankreatischer B-Zellen in vitro*“ – wird der Einfluss von Melatonin auf eine periphere endokrine Drüse, die pankreatische LANGERHANSsche Insel, speziell die Insulin-produzierende B-Zelle, untersucht. In Erweiterung der bisher dargestellten Melatoninwirkungen im Zentralnervensystem wird nachgewiesen, dass auch auf diesen peripheren endokrinen Drüsenzellen Melatoninrezeptoren vorkommen (MT₁-Rezeptoren). Melatonin senkt die Glucose-, KCl- und Forskolin-stimulierte Insulinsekretion. Die Rezeptor-medierten Melatoninwirkungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an Pertussistoxin (PTX)-sensitive G_i-Proteine gekoppelt, die intrazelluläre Signaltransduktionskaskade wird über das Adenylatcyclase/cAMP-System vermittelt. Ferner werden im vorliegenden Beitrag Untersuchungsergebnisse mitgeteilt, die für die Generierung circadianer Insulinsekretions-Rhythmen in der isolierten pankreatischen Insel, also unter *in vitro*-Bedingungen, sprechen. Letztgenannte Befunde sind ein neues und an der LANGERHANSschen Insel erstmalig vorgestelltes Beispiel für die Rhythmogenese in peripheren Organen der Säugetiere.

Im fünften Beitrag – von Russel J. Reiter, dem Nestor der Epiphysenforschung, Professor am Department of Cellular and Structural Biology of the University of Texas, Health Science Center San Antonio, USA, „*Melatonin: Its role in limiting macromolecular toxicity due to partially reduced oxygen metabolites*“ – wird ebenso wie im letzten Teil dieses Bandes auf das antioxidative Potenzial und insbesondere auf die radikalfangende Bedeutung des Melatonins eingegangen. In den vergangenen Jahren ist die Überzeugung, dass Melatonin vor freien Radikalen der Sauerstoff-Familie, insbesondere vor Hydroxylradikalen, zu schützen vermag, ganz besonders in den Vordergrund getreten und zum Teil kontrovers diskutiert worden. Das Problem und die divergierenden Standpunkte beruhen auf der Tatsache, dass Melatonin zwar ein exzellenter Radikalfänger ist, dass jedoch natürlicherweise im Säugerorganismus anzutreffende Melatoninkonzentrationen, zumindest im Serum, nicht ausreichen dürften, um entsprechende Wirkungen zu entfalten. Die im vorliegenden Beitrag

diskutierten Möglichkeiten lokaler Konzentrationsanstiege sind aufgrund ihrer praktischen Relevanz von höchstem allgemeinen Interesse.

Schließlich wird die Wirkung von Melatonin im sechsten Beitrag – von Hans-Jürgen Brömme, Privatdozent am Institut für Pathophysiologie, und dem Herausgeber des Bandes, Professor für Anatomie und Zellbiologie, beide an der Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, „*Molekulare Mechanismen der Alloxan-Toxizität sowie die radikalfangende und antidiabetogene Bedeutung von Melatonin*“ – an einer Modellsubstanz, dem Alloxan, getestet. Das in Hunderten von Tierversuchen als experimentelles Diabetogen genutzte Alloxan wird in seinem Wirkmechanismus in der

vorliegenden Studie analysiert. Es wird festgestellt, dass die diabetogene Wirkung auf der Generierung von Radikalen, insbesondere Hydroxylradikalen, beruht. Melatonin reduziert in seiner Eigenschaft als Radikalfänger die Schwere der B-Zell-Schädigung, wobei die Analyse der Einzelschritte im Zentrum der Arbeit steht.

Die beiden letzten Beiträge sind möglicherweise perspektivisch von großer Bedeutung. Durch sie wird der im vorliegenden Band gespannte Bogen vom theoretischen zum praktisch-klinischen Bereich geführt.

Halle (Saale), im Februar 2002 Elmar Peschke