

Vorwort

Im Jahre 2000 wurde das naturwissenschaftliche Projekt der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig „Zeitstrukturen endokriner Systeme“ mit dem Untertitel „Zum Einfluss von Indolaminen auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der LANGERHANSschen Insel“ mit einer geplanten Laufzeit von 15 Jahren ins Leben gerufen und eine Arbeitsstelle im Institut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter Leitung des Herausgebers eingerichtet. Seit dieser Zeit konnten im Rahmen der Projektarbeit die gesetzten Forschungsplanungen und wissenschaftlichen Ziele termingerecht erfüllt und Projekt-begleitende turnusmäßige Evaluierungen auf Grund zahlreicher Publikationen, Buchbeiträge und Vorträge erfolgreich bestanden werden.

Von ganz wesentlicher Bedeutung für den Erfolg des Projektes war die Etablierung einer Projekt-begleitenden Kolloquienreihe, die gemeinsam von der Sächsischen Akademie der Wissenschaften und der Martin-Luther-Universität veranstaltet wurde und als Ausdruck gemeinsamer Bemühungen von Akademie und Universität zu verstehen ist. Durch diese Kolloquienreihe ist es in hohem Maße möglich geworden, die Akademiearbeit und ihre wissenschaftlichen Zielsetzungen bekannt zu machen sowie dem Anspruch, öffentlichkeitswirksam in Erscheinung zu treten, zu genügen. Seit Gründung der Kolloquienreihe wurden nahezu 45 Veranstaltungen durchgeführt, wobei Gäste mit hoher wissenschaftlicher Reputation aus Frankreich, Österreich, Schweden, der Schweiz, Ungarn, den USA und der Bundesrepublik Deutschland ganz wesentlich zur wissenschaftlichen Qualität der Kolloquien, ihrer wissenschaftlichen Bedeutung und Nachhaltigkeit beigetragen haben. Es ist der Sächsischen Akademie nicht hoch genug zu danken, dass sie den Druck besonders herausragender Vorträge mit Übersichtscharakter in ihrer Schriftenreihe, den „Abhandlungen“, ermöglicht hat. So konnten zurückliegend in den Jahren 2003, 2005 und 2007 bisher 3 Abhandlungsbände mit den Titeln: „Endokrinologie“ I bis III veröffentlicht werden, die sich zunehmender Anerkennung erfreuen und den gegenwärtigen Wissenstand auf den Gebieten Chronoendokrinologie, Epiphysenforschung und Diabetologie in ihren Wechselwirkungen dokumentieren.

Im vorliegenden Band „Endokrinologie IV“ werden nun weitere Beiträge vorgestellt, die das Spektrum der bisherigen Übersichtsartikel erweitern und aktuelle Entwicklungen auf den genannten Wissenschaftsgebieten

referieren. Dabei wird versucht, dem 2003 begonnenen Charakter der Beiträge treu zu bleiben, nämlich den Übersichtscharakter beizubehalten und jüngste Entwicklungen auf den einzelnen Teilgebieten zu berücksichtigen und mitzuteilen. Im Einzelnen beschäftigen sich die im vorliegenden IV. Band zusammengefassten 7 Beiträge mit folgenden thematischen Schwerpunkten.

Der erste Beitrag von Erik Maronde (Frankfurt/M.) „Melatoninbiosynthese im Pinealorgan der Säugetiere: Alte und junge Befunde“ beschäftigt sich mit dem derzeitigen Kenntnisstand von Signalen, die zur Erhöhung und Senkung der Melatoninbiosynthese-Aktivität im Pinealorgan der Säugetiere führen. Dem Beitrag ist eine Synopsis Zusammenfassung der intrazellulären pinealen Signalübermittlungswege beigelegt, der sehr komplex und instruktiv in die Thematik einführt. Dieser Beitrag wurde bewusst kurz gehalten und auf jüngste Befunde fokussiert, weil thematisch verwandte Beiträge bereits in den ersten 3 Bänden zu finden sind, insbesondere ist der Beitrag von Korf und Stehle (ebenfalls Frankfurt/M.) „Das circadiane System der Säugetiere – integraler Bestandteil des neuroendokrinen Systems“ im zweiten Band zu nennen.

Im zweiten Beitrag von Hardeland, Poeggeler und Pappolla (Göttingen, Lübeck und Houston, Texas, USA) „Mitochondrial action of melatonin – an endeavor to identify their adaptive and cytoprotective mechanisms“ wird ein international äußerst kontrovers und oftmals auch auf Grund zahlreicher Missverständnisse und Fehlinterpretationen polemisch behandeltes Thema aufgegriffen und in meisterlicher Weise analysiert. Der Beitrag gipfelt in 3 zusammenfassenden Aussagen: „(i) Melatonin's mitochondrial actions are multiple ones and complex. The complexity, comprising overlapping antioxidant, radical avoiding and electron-flux modulating effects, deserves further experimental dissection. (ii) Melatonin can directly interact with the ETC (electron transport chain), by binding to (mitochondrial) complex I, but, perhaps, also by undergoing electron exchange reactions. (iii) Melatonin can either increase or decrease electron flux and membrane potential, depending on the experimental situation including gerontological aspects. This duality of possible actions should not be seen as a contradiction in itself, but rather as a remarkable property of an adaptogenic molecule, which has been classified, according to Poeggeler, as a mitochondrial metabolism modifier ...“. In den zurückliegenden Bänden wurden bereits thematisch verwandte Gebiete abgehandelt, nämlich im Band I die Beiträge von

Reiter (San Antonio, Texas, USA) „*Melatonin: Its role in limiting macromolecular toxicity due to partially reduced oxygen metabolites*“ sowie Brömme und Peschke (Halle/S.) „*Molekulare Mechanismen der Alloxan-Toxizität sowie radikalfangende und antidiabetogene Bedeutung von Melatonin*“.

Im dritten Beitrag von Maurice und Jockers (Paris) „*The melatonin receptors and their associated protein complexes*“ wird nicht nur auf die gegenwärtig besonders in den Focus des Interesses getretenen Melatonin-Rezeptoren eingegangen, sondern auf die den Rezeptoren assoziierten Proteinkomplexe (GPCRs – G protein-coupled receptors) und deren Diversität. Zusammenfassend finden sich folgende Aussagen: „*The review demonstrates the diversity of GPCRs that are able to interact with the melatonin receptor family, whose functions can be independent from or synergistic to G protein signaling pathways. Although the majority of these GPCRs remain to be validated notably in tissues expressing both proteins endogenously, this clearly increases the complexity of our initial view of the G protein-dependent melatonin receptor signaling. Moreover, it is important to note that these GPCRs are also dynamically regulated with respect to their molecular composition and tissue localization, thus contributing to a dynamic regulation of melatonin receptor function. MT₁ and MT₂ receptors associate clearly with a different repertoire of GPCRs providing additional evidence for the existence of different functional roles for these two receptor subtypes. According to our results, differences are expected not only for receptor signaling but also for receptor trafficking, a phenomenon that is still poorly understood for melatonin receptors.*“

Im vierten Beitrag von Peschke, Stumpf und Mühlbauer (Halle/Saale) „*Rezeptor vermittelte Einflüsse von Melatonin auf die second messenger cAMP, cGMP und IP3 pankreatischer β -Zellen sowie Insulin-Melatonin-Interaktionen*“ stehen ebenfalls die Melatonin-Rezeptoren MT1 und MT2 im Mittelpunkt der Betrachtungen, jedoch unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für den Rezeptor-medierten Einfluss von Melatonin auf die Insulinsekretion. Ferner wird sehr differenziert auf die Bedeutung der cAMP-, cGMP- sowie IP3-Signalwege für die Rezeptor-vermittelte Einflussnahme von Melatonin für die Insulinsekretion eingegangen. Mit diesem Beitrag werden zurückliegende Mitteilungen im ersten Endokrinologieband von Peschke „*Zum Einfluss von Melatonin auf Insulinsekretion, Signaltransduktion und Sekretionsrhythmik pankreatischer B-Zellen in vitro*“ sowie im dritten Endokrinologieband von Peschke und Mühlbauer „*Funktionelle Beziehungen zwischen Melatonin und Insulin – Untersuchungsergebnisse an stoffwechselfgesunden und diabetischen Versuchstieren und Patienten*“ unter besonderer Berücksichtigung des Melatonin-Insulin-Antagonismus bei unterschiedlichen Typ1- und Typ2-diabeti-

schen Versuchstieren sowie Patienten erweitert. Der Beitrag gipfelt in den Aussagen, „*dass bei Typ2-diabetischen GK-Ratten als auch bei Typ2-diabetischen Patienten erhöhtes Plasmainsulin mit erniedrigter AA-NAT-Enzymaktivität sowie Melatoninsynthese und -sekretion koinzidieren und dass erniedrigter Plasma-Melatoningehalt von erhöhter Melatoninrezeptor-mRNA-Expression der pankreatischen β -Zellen begleitet ist*“. Ferner wird festgestellt, „*dass bei Typ1-diabetischen STZ-Ratten, ebenso wie bei Typ1-diabetischen iddm-Ratten erniedrigtes bzw. fehlendes Plasmainsulin mit erhöhter Melatoninsynthese und -sekretion koinzidieren*“. Schließlich wird unter Berücksichtigung aller bisherigen Ergebnisse gefolgert, dass „*dem Melatonin eine Schutzfunktion vor langfristig ungezügelter Insulinsekretion zuerkannt werden muss (Melatonin hemmt die stimulierte (!) Insulinsekretion)*“. Die Autoren grenzen sich in ihrem Beitrag bewusst von nicht gerechtfertigten Folgerungen ab, dass das „*Schlafhormon Melatonin das Diabetes-Risiko fördern soll*“ und „*man nur noch Medikamente zu entwickeln braucht, die das nächtliche Melatonin-Signal an den Insulin-produzierenden Zellen des Pankreas blockieren und so zu einer Normalisierung des Nüchtern-Blutzuckers beim Typ 2 Diabetes führen*“. Genannte schwer nachvollziehbare Folgerungen beruhen auf erst jüngst erkannten Genpolymorphismen (SNP's), die in unmittelbarer Nähe der codierenden Sequenz des MT2-Rezeptors lokalisiert sind, bislang jedoch keine überzeugenden Aussagen über die funktionelle Bedeutung des MT2-Rezeptors für die Genese des Typ2-Diabetes erlauben.

Im fünften Beitrag von Nass und Simm (Halle/S.) „*Advanced glycation end products (AGEs) in diabetes*“ werden gefürchtete Stoffwechselprodukte analysiert, die „*are considered as a heterogeneous group of compounds that arise non-enzymatically by the reaction of reducing sugars and other α -carbonylic compounds with amino groups, not only within proteins but also lipids and nucleic acids*“. Mit dieser Arbeit wird ein wichtiges Thema der Diabetologie in kompetenter Weise abgehandelt und damit den bereits im 4. Beitrag aufgegriffenen Zielstellungen, nämlich chronobiologische und diabetologische Beiträge in den Endokrinologie-Abhandlungen zu berücksichtigen, genügt. Der Beitrag schließt mit der Zusammenfassung „*The term advanced glycation end products represents a variety of structurally highly diverse compounds. As reactive carbohydrates are the major cause of the AGE formation reaction, AGEs are on the one hand closely related to diabetes and on the other hand, are discussed to be a major cause of diabetic associated diseases. They can either be formed endogenously or incorporated from food, and are often associated with disease progression. Modulating AGE-formation and deposition is therefore a promising tool in treatment or prevention of several diseases ranging from diabetic complications over atherosclerosis to can-*

cer and also ageing. In case of AGE-rich nutrition, the antioxidative potential of melanoidins might have positive effects, but further research on this topic is needed to identify components of promising pharmacological value.“ Schließlich ist festzustellen, dass durch die Übersicht ein Brückenschlag zu den bereits zitierten Publikationen im 2. Beitrag hergestellt wird, da Fragen von oxidativem Stress, antioxidativem Potential sowie von Altern und Tumorgenese eine erhebliche Rolle spielen.

Im sechsten Beitrag von Lemmer (Heidelberg) „*The clock that times us – impact of circadian rhythms on drug medication in cardiovascular diseases*“ wird zum ersten Mal in der Reihe der Endokrinologie-Abhandlungsbände auf bedeutende und in hohem Maße praktisch-klinische Zielstellungen chronopharmakologischer Grundlagen und Implikationen eingegangen, und das vom Nestor der Chronopharmakologie in der Bundesrepublik Deutschland. Es ist zu beklagen, dass Sachverhalte, die vom Autor des Beitrages in meisterlicher Weise referiert werden, bislang immer noch nicht ausreichend Eingang in klinische Therapieschemata und ganz allgemein in das Bewusstsein der Menschen gefunden haben, weil durch Beachtung chronobiologischer Gesetzmäßigkeiten ohne großen finanziellen Aufwand gesundheitspolitisch viel erreicht werden könnte. Dem mit hoher wissenschaftlicher Reputation ausgestatteten Autor ist ganz besonders anzurechnen, dass er nicht müde wird, für dieses Anliegen zu kämpfen, beispielsweise durch seine jährlichen Veranstaltungen „*Summer School: International Course on Chronopharmacology*“. Der Beitrag ist auf Grund profunder historischer Kenntnisse und einer ganz offensichtlich besonderen Vorliebe des Autors durch zahlreiche historische Reflektionen bereichert, die die Publikation für den Leser zu einem besonderen Erlebnis werden lassen. Der Beitrag, dessen Fokus auf chronopharmakologischen Prinzipien der Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen liegt, gipfelt in der Zusammenfassung „*The cardiovascular system is highly organized in time, both in health and disease. Disturbances in the physiological daily (circadian) rhythmic patterns of this system, e. g. in cardiac functions and blood pressure regulation, peripheral resistance, endothelial functions and vessel regulation by hormones and neurotransmitters can be regarded as warning signs of an increased cardiovascular risk and they can be of predictive value. There is now convincing evidence that most of these rhythms – from single cells to the highly complex human organism – are driven by biological clocks. It is, therefore, conceivable that this circadian organisation down to the level of signal transduction processes, enzyme and gene regulation may have implications for experimental and clinical pharmacological research. The aim of this paper is to review the circadian organisation of the cardiovascular system in humans and to demonstrate its impact on drug treatment in hypertension and coro-*

nary heart disease. The data presented clearly show that the circadian organisation of the human physiology and pathophysiology and the time-of-day of drug dosing has to be included in the design of clinical trials in order to better treat the patients and to avoid false conclusion on the effectiveness and side effects of drugs“.

Im siebenten und letzten Beitrag von Steinlechner (Hannover) „*Endokrine Mechanismen bei der jahreszeitlichen Klimaanpassung*“ wird ein Beitrag des 2. Bandes von Spessert (Mainz) „*Photoperiodismus beim Säuger: Die Rolle von Melatonin*“ aufgegriffen und weiterentwickelt, nämlich wie das photoperiodische Signal von Säugetieren gemessen wird und wie es in ein internes Signal, das Hormon Melatonin, übersetzt wird. Dieser unverzichtbar wichtige Beitrag analysiert circannuale Rhythmen und ihre physiologisch-funktionelle Bedeutung am Beispiel des Dsungarischen Zwerghamsters (*Phodopus sungorus*) und berücksichtigt schwerpunktmäßig Veränderungen der Gonadenachse und davon abhängige Funktionskreise im Jahresgang. Der Beitrag wäre nicht denkbar ohne die zurückliegenden profunden Arbeiten des viel zu früh verstorbenen Klaus Hoffmann, der in der vorliegenden Arbeit anerkennend aufgeführt wird. Der Autor zitiert in seinem Beitrag ferner Pioniere der Epiphysenforschung, wie den Nobelpreisträger Julius Axelrod und den Direktor des Max-Planck-Institutes für Verhaltensphysiologie in Erling-Andechs, Jürgen Aschoff, dem wir durch seine bahnbrechenden Bunkerversuche viel zum Verständnis circadianer (freilaufender) Rhythmen des Menschen verdanken. Der Beitrag gipfelt in der Zusammenfassung, die insgesamt als abschließendes Statement des vorliegenden Bandes gelten kann: „*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. Es ist heute unbestritten, dass Melatonin die jahreszeitliche Veränderung der Photoperiode an den Säugetierorganismus vermittelt, und dass in der Dauer der nächtlichen Melatonin synthese und -ausschüttung die Information über die Photoperiode codiert wird. Die lange 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 Organsystemen 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.“

Abschließend ist es dem Herausgeber ein besonderes Bedürfnis, der Sächsischen Akademie für die Möglichkeit, die Kosten für den Druck des Bandes bereitzustellen, sowie den Akademiemitarbeitern Herrn Michael Hübner für mannigfache Ratschläge und Hilfestellungen bei der redaktionellen Bearbeitung der Texte und Frau Barbara Gomon für die herstellerische Betreuung sehr herzlich zu danken.

Halle (Saale) im Mai 2009

Elmar Peschke