

## Einleitung

Elmar PESCHKE ML (Halle/Saale)

Mit 1 Abbildung

Die Abbildung der Umwelt durch Sinnesorgane befähigt Lebewesen zu einer gewinnbringenden Einnischung in Raum und Zeit. Ein „Zeitsinn“ oder ein Organ der „Zeitmessung“ im engeren Sinne sind nicht bekannt, dennoch ermöglichen die Sinnesorgane die Kontaktaufnahme nicht nur mit dem Raum, sondern auch mit Zeit-vermittelnden Ereignissen und sind damit von unverzichtbarer Bedeutung für Interaktionen mit der Umwelt sowie eine sinnvolle Integration in sie. Bei dieser Integration in unsere Umwelt kommt dem optischen System, unserem „vornehmsten Sinn“, also nicht nur bei der gnostischen, sondern auch bei der räumlichen und zeitlichen Orientierung eine ganz entscheidende Bedeutung zu. Licht synchronisiert als stärkster Zeitgeber ständig unsere endogen generierten Rhythmen mit der Umwelt und nimmt dadurch koordinierenden Einfluss auf biologische Funktionen sowie physiologische Abläufe und Aktivitätsmuster im Tages- und Jahresgang.

Mit der Etablierung der Chronobiologie als einer medizinisch-biologischen Teildisziplin in der Mitte des 20. Jahrhunderts, begründet von Jürgen ASCHOFF (1913–1998), Erwin BÜNNING (1906–1990) und Colin PITTENDRIGH (1918–1996), den Hauptinitiatoren des 1960 organisierten „Cold Spring Harbor-Symposiums für biologische Uhren“, wurden in den zurückliegenden 5 Jahrzehnten jahrtausendealte Beobachtungen und Erkenntnisse einer wissenschaftlichen Analytik zugeführt. Dabei stand die Frage nach einem Rhythmusgenerator sowie einem möglichen „Zeitsinn“, oftmals im Kontext mit der Bedeutung eines „dritten Auges“, im Fokus des Interesses. Gegenstandslos sind in diesem Zusammenhang Medianaugen, die uns in den Mythen unterschiedlichster Kulturkreise begegnen und sich auf eine Fehlbildung, also auf ein Malheur der ontogenetischen Entwicklung, zurückführen lassen. Entsprechende Terata haben mit Sicherheit Pate gestanden für den wohl bekanntesten Cyclophen, der uns aus der Odyssee als Polyphem bekannt ist (Übersicht mit beispielhafter Darstellung von Missbildungen [Terata] mit Medianäugigkeit [Cyclophenauge] aus der Meckel-Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg siehe PESCHKE 2004).

Nach heutiger Auffassung gehörten zum morphologischen Substrat der „Inneren Uhr“ neben dem primären Rhythmusgenerator, dem hypothalamischen Nucleus suprachiasmaticus (NSC), vor allem eine epithalamische Struktur, die Epiphysis cerebri, die wegen ihrer Zapfenform auch als Pinealorgan oder Zirbeldrüse bezeichnet wird, und bereits seit mehr als 2000 Jahren bekannt ist. Erste Auseinandersetzungen mit der Epiphysis cerebri finden sich bei den berühmten Anatomen der Alexandrinischen Schule, HEROPHILOS VON CHIOS (309–260 v. Chr.) und ERASISTRATUS VON CHALCEDON (344–280 v. Chr.), die in der Epiphyse ein Ventil sahen, das den Fluss der Erinnerungen kontrolliert. Ähnlich äußerte sich GALEN (139–200), der der Epiphyse ebenfalls eine Ventilfunktion zur Regulierung des Gedankenflusses der Seitenven-

trikel zuerkennt, aber in ihr auch bereits eine Drüse sah. Die Bezeichnung Pinealis stammt von Andreas VESALIUS (1514–1564). Auch in der hinduistischen Mystik begegnet uns die Zirbeldrüse; in ihr wird das 3. Auge gesehen, das der Verbindung zwischen Mensch und Kosmos dient. Schließlich sind jedoch die Abhandlungen zur Philosophie des Lebendigen („Les Traitez de l’Homme et de la Formation du Foetus“ 1632 und „La Description du Corps Humain“ 1648) von René DESCARTES (1596–1650) entscheidend, da sie „als Beginn konsequent kausalanalytischen Denkens in Biologie und Physiologie“ (ROTSCHUH 1969) verstanden werden können. In diesen Schriften ordnete der geniale französische Aufklärer in antizipierender Weise dem optischen System die Epiphysis cerebri zu, die von ihm als „Sitz des erkennenden Teiles der Seele“, der *res cogitantes*, verstanden wurde. Unsere Augen (Lateralaugen) projizierten nach DESCARTES Sinneseindrücke direkt zur median liegenden Epiphyse, „wo sich der Sitz der Vorstellungsvermögen befindet“. Die Epiphyse wird von DESCARTES als „Quellort der *spiritus* in der Mitte des Gehirns liegend und als Zentrum der Sinneswahrnehmung, des *sensorium commune*“, verstanden (ROTSCHUH 1969).

Wird die Stammesentwicklung der Wirbeltiere, die Phylogenese, in die Betrachtungen einbezogen, so wird bald deutlich, dass sich das Pinealorgan tatsächlich auf eine unpaare mediane Augenanlage, ausgestattet mit spezifischen Photorezeptoren und damit den Lichtsinneszellen unserer Lateralaugen vergleichbar, zurückführen lässt. Die höchste Ausprägung erlangt das sogenannte Scheitelaug bei den gegen Ende des Karbon auftretenden Reptilien, also vor 300 bis 400 Jahrmillionen. Bemerkenswert ist, dass das Scheitelaug der Reptilien auf einer Ausstülpung des Epithalamus des Zwischenhirns (Diencephalon) beruht. Seine höchste Entwicklung ist in der Ausstattung mit Linse, lichtperzipierenden Sinneszellen, vergleichbar unserer Retina, sowie davon ausgehenden Nervenfasern zu sehen. In eindrucksvoller Weise kann bei Reptilien eine Öffnung und – zumindest während der frühen Entwicklung – ein deutlich erkennbarer, pigmentarmer Scheitelfleck der Haut zwischen den Lateralaugen auf dem Schädeldach auftreten, der dem einfallenden Licht den Zugang zu den tiefergelegenen lichtempfindlichen Strukturen erleichtert (Übersicht siehe PESCHKE 2004). Die große Ähnlichkeit zur Retina unserer Lateralaugen ist ferner im lamellierten Aufbau der Außenglieder der Sinneszellen zu sehen. Schließlich soll an dieser Stelle unter Weglassung einer Vielzahl von Erscheinungsformen nur noch auf einen Tatbestand hingewiesen werden: Bei Anuren ist ein in der äußeren Haut gelegenes Stirnorgan durch einen Nervus pinealis mit der intrakraniell liegenden Epiphysis cerebri verbunden, eine Situation, die sich wiederum in stark abgewandelter Form als oberflächlicher und tiefer Teil der Epiphyse in der weiteren Entwicklung erhält (DODT 1966).

Nachdem sich aus der Phylogenese das reguläre Auftreten eines dritten (medianen) Auges in der aufsteigenden Wirbeltierreihe bis hin zu den Reptilien nachweisen ließ, ist von Interesse, wie die Entwicklung bei den Vögeln, vor allem aber bei den Säugetieren, *Homo sapiens* eingeschlossen, vonstatten ging. Hier begegnet uns im Zuge der Phylogenese ein beispielloses Phänomen. Die zur Lichtperzeption befähigten, mit lichtempfindlichen zapfenähnlichen Außengliedern ausgestatteten Zellen des Pinealkomplexes der rezenten Fische und Amphibien bzw. des Parietalauges der Reptilien fehlen bei den Säugetieren. Unabhängig vom Auftreten zunehmend reduzierter, aber dennoch zur Lichtperzeption befähigter Pinealozyten der Reptilien und Vögel wurde in den Epiphysen fast aller bisher untersuchten Wirbeltiere die Synthese des Hormons Melatonin (Isolierung: LERNER et al. 1958, Strukturaufklärung: LERNER et al. 1959) nachgewiesen. Das bedeutet, dass die oftmals simplifizierte Darstellung der Umwandlung einer Sinneszelle in eine Drüsenzelle zu korrigieren ist. Der *photoneuroendokrine Trans-*

*ducer*, die Epiphysis cerebri, ausgestattet mit Sinnes- und endokriner Funktion, wird während der Phylogenese vielmehr dergestalt spezialisiert, dass die Sinnesfunktion bei den niederen Vertebraten zunehmend reduziert wird und die sekretorische Funktion bei den Mammalia 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 inkretorische Zelle der Säugetierepiphyse (UECK 1982).

Das bekannteste und möglicherweise wichtigste Hormon der Säugerepiphyse ist das schon genannte Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin), das sich von der essentiellen Aminosäure Tryptophan ableitet. Es entsteht über die Zwischenstufen 5-Hydroxytryptophan, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und N-Acetylserotonin, wobei die Enzyme Arylalkyl-N-acetyltransferase (AA-NAT) und 5-Hydroxyindol-O-methyltransferase (HIOMT) bei der Melatoninsynthese von entscheidender Bedeutung sind. Dass Melatonin nicht nur in der Epiphyse, sondern beispielsweise auch in der Retina, dem Darm und einer bei Nagetieren vorkommenden retrobulbären Orbitaldrüse, der Harderschen Drüse, nachgewiesen wurde, sei der Vollständigkeit wegen genannt. Jedoch, welche Funktion erfüllt das Melatonin bei den Säugetieren? Gibt es den beschriebenen Zusammenhang zum optischen System überhaupt noch? Waren die Antizipationen des genialen und seiner Zeit weit vorausseilenden DESCARTES Irrtümer oder ein Glücksfall des Tüchtigen?

Es steht außer Frage, dass der funktionelle Zusammenhang zwischen Epiphyse und optischem System in eindrucksvoller Weise erhalten geblieben ist. Das phylogenetisch alte und über die gesamte Evolution konservierte Hormon Melatonin, das bereits bei Einzellern und Pflanzen in hohen Konzentrationen nachgewiesen wurde, ist bei den Mammalia einer circadianen Sekretionsrhythmik unterworfen, die darin besteht, dass es ausnahmslos in der Dunkelzeit stark erhöht gebildet und freigesetzt wird. Verkürzt könnte man vom „Hormon der Dunkelzeit“ sprechen oder auch von dem Hormon, das unserem Organismus die umgebende Beleuchtungssituation in ein hormonelles Signal umsetzt, einen gegenüber der Lichtzeit exzessiv erhöhten Melatoninspiegel. Eine erstaunliche Besonderheit im Sekretionsmuster des Melatonins ist ferner darin zu sehen, dass sowohl tag- als auch nachtaktive Tiere nur während der Dunkelzeit – also ungeachtet ihres Aktivitätszustandes und damit unabhängig vom Tonus des Sympathicus oder Parasympathicus – erhöhte Plasmaspiegel aufweisen, die schon in Beantwortung kürzester Lichtblitze extrem stark abfallen.

Bevor die Betrachtungen zur Bedeutung der Epiphyse unter phylogenetischem Aspekt mit Fokussierung auf den optischen Sinn fortgesetzt werden, ist zunächst noch ein weiterer Gesichtspunkt zu berücksichtigen, der von unverzichtbarer Wichtigkeit für die Zeitstrukturierung biologischer Abläufe ist. Gemeint sind biologische Rhythmen, ihre Definition und der Ort ihrer Generierung.

Alle physiologischen Abläufe unterliegen biologischen Rhythmen, wobei wir circadiane (circa 24 h, zwischen 20 und 28 h), ultradiane (weniger als 20 h), infradiane (mehr als 28 h), circaseptane (circa eine Woche), circamensuelle (circa ein Monat) und circannuale Rhythmen mit einer Periodenlänge von ungefähr einem Jahr unterscheiden. Aufschlussreich sind in diesem Zusammenhang auch die bedeutungsvollen Bunkerexperimente in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts von Jürgen ASCHOFF.

Dass sich mit dem morphologischen Strukturwandel der Epiphyse funktionelle Änderungen verbinden, war zu erwarten. Bei den Vögeln, die hier nur am Rande und der Vollständigkeit wegen berücksichtigt werden sollen, übernimmt die Epiphyse die Generierung biologischer

Rhythmen. Diese endogen generierten Rhythmen unterliegen exogenen Einflüssen wie zum Beispiel dem Licht, das als stärkster Zeitgeber die endogen generierten Rhythmen mittels Melatonin synchronisiert. Durch Exstirpation der Epiphyse werden nicht nur endokrine Regelkreise und damit Funktionsabläufe, sondern auch die oben charakterisierten Rhythmen beeinflusst, was zu funktionellen Entgleisungen führt.

Bei den Säugetieren fungiert das Pinealorgan als endokrine Drüse, jedoch nicht als Generator circadianer Rhythmen wie bei den Vögeln. Damit stellt sich die Frage, wo bei den Mammalia Rhythmen generiert werden. Ist das Pinealorgan der Säugetiere im Hinblick auf seine ursprüngliche Bedeutung im optischen System als ein atavistisches Relikt der Phylogenese zu betrachten oder ist ihm noch eine Bedeutung im optischen System und darüber hinaus für die Rhythmogenese verblieben? Die Antwort konnte auf Grund intensiver Untersuchungen der vergangenen Jahrzehnte gegeben werden. Die Säugerepiphyse bleibt dem optischen System funktionell verbunden. Die Epiphyse fungiert als *photoneuroendokriner Transducer* und informiert über das Verhältnis von Licht- und Dunkelzeit im Tagesverlauf (Uhrenfunktion) sowie dessen Veränderungen im Jahresverlauf (Kalenderfunktion; REITER 1993). Durch diese Feststellungen ist zwar der uns interessierende enge Zusammenhang zwischen dem optischen Sinn und der Epiphyse hergestellt, jedoch noch nicht der Ort der Rhythmogenese bei den Säugetieren genannt.

Die Generierung circadianer Rhythmen erfolgt bei den Säugetieren in dem eingangs genannten Nucleus suprachiasmaticus, einem hypothalamischen Kerngebiet, das sich morphologisch und auf Grund immunhistochemischer Nachweise in Subkerne (Pars ventrolateralis und Pars dorsomedialis) strukturieren lässt. Dieser Kern wurde bereits zu Beginn des vorigen Jahrhunderts beschrieben, aber erst vor etwa 40 Jahren (MOORE und LENN 1972) als primärer *circadian pacemaker* erkannt. Von besonderer Bedeutung für das Verständnis funktioneller Interaktionen zwischen diesem hypothalamischen Kern und der Epiphyse war der Nachweis von Melatoninrezeptoren (REPPERT et al. 1995a, b, REPPERT 1997) im NSC, die auf eine funktionelle Wechselwirkung der beiden Strukturen hinwiesen. Dass die Dichte der Melatoninrezeptoren im NSC neben einer Vielzahl anderer Funktionsmerkmale am Tage erhöht ist, während im Gegensatz dazu physiologische, biochemische und morphologische Untersuchungen eine Aktivitätserhöhung der Epiphyse während der Nacht belegen, ist mit einem inhibitorischen Melatonineinfluss auf den NSC als zeitbezogenes feinregulatorisches Instrumentarium vereinbar.

Unser heutiger Kenntnisstand über Strukturen, die im Dienste der Rhythmogenese stehen, lässt sich wie folgt zusammenfassen: Die rhythmusgenerierende Bedeutung des Nucleus suprachiasmaticus, sein photischer Input von der Retina über den retinohypothalamischen Trakt (RHT), Afferenzen vom *intergeniculate leaflet* des Corpus geniculatum laterale über den geniculohypothalamischen Trakt, Efferenzen zum Nucleus paraventricularis und weiterführende Verbindungen über das Centrum ciliospinale und das Ganglion cervicale superius bis hin zum *photoneuroendokrinen Transducer* Epiphysis cerebri stellen im Großen und Ganzen das heute anerkannte morphologische Substrat und Kernstück dessen dar, was sich unter dem Begriff „Innere Uhr“ subsumieren lässt (Abb. 1, Übersicht: REUSS 1996).

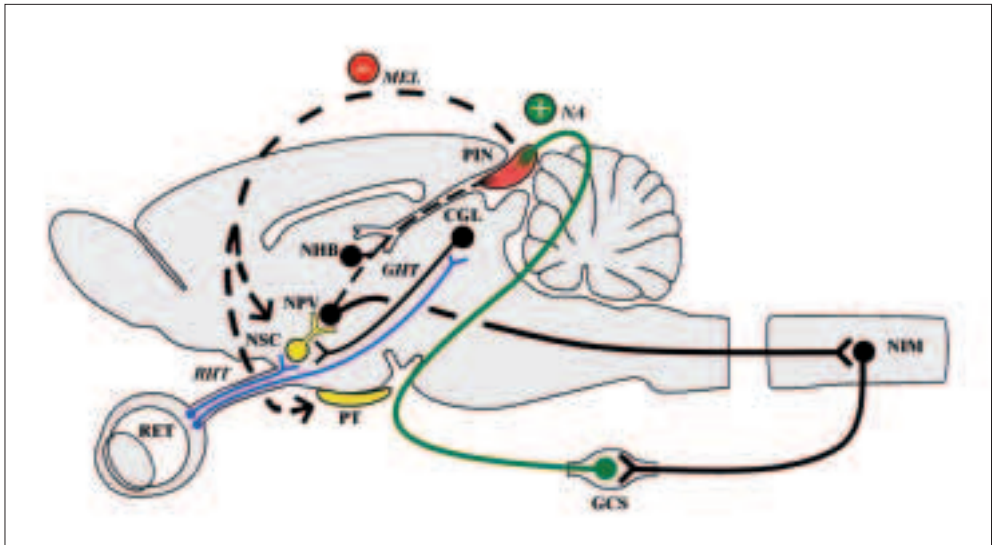


Abb. 1 Vereinfachte Darstellung des photoneuroendokrinen Systems der Ratte in Anlehnung an STEHLE und KORF (1996). Der primäre *circadian pacemaker* der Säugetiere, der Nucleus suprachiasmaticus (NSC), empfängt synchronisierende Impulse von speziellen Zellen der retinalen Ganglienzellen (3. Neuron) der Retina (RET) mit einem speziellen Photopigment, dem Melanopsin, über den retinohypothalamischen Trakt (RHT). Nach Umschaltungen im Nucleus paraventricularis (NPV), Nucleus intermedialis lateralis (NIM) des Centrum ciliospinale und Ganglion cervicale superius (GCS) erreichen die Informationen über postganglionäre sympathische Fasern, die Nervi conarii, das Pinealorgan (PIN). Die nachts erhöhte Freisetzung von Noradrenalin (NA) aktiviert die Synthese von Melatonin (MEL), das rückwirkend über Melatoninrezeptoren die Aktivität des NSC hemmt und Einfluss auf die Pars tuberalis nimmt. Zusätzliche Verbindungen des NPV mit den Habenularkernen (NHB, zentrale Innervation der Epiphyse) sowie dem *intergeniculate leaflet* des Corpus geniculatum laterale (CGL) über den geniculohypothalamischen Trakt (GHT) werden diskutiert und gehören zum circadianen System, dem morphologischen Substrat der „Inneren Uhr“.

Die bisher vorgestellten Befunde haben Gültigkeit für Untersuchungen am „Ganztier“, also für *In-vivo*-Untersuchungen, womit nicht gesagt sein soll, dass nicht auch dezentralisierte, isolierte Organe bzw. Zellen oder Zellverbände Rhythmen aufweisen können. Neben hochfrequenten Oszillationen im Sekunden- und Minutenbereich wurden circadiane Rhythmen unter *In-vitro*-Bedingungen, beispielsweise an isolierten Vogel-Epiphysen, Insekten-Nervengewebe, Nebennierenrinden-Zellkulturen, Herzzellverbänden sowie Leberzellen von Säugetieren, beobachtet.

Kehren wir jedoch noch einmal zu der eingangs gestellten Frage nach der Existenz eines „dritten Auges“ zurück, nachdem wir die Mythologie und ihre Wurzeln in der Teratologie, den Aufklärer DESCARTES, die Phylogenese und die Ontogenese zu Wort kommen ließen. Wir konnten feststellen, dass in der aufsteigenden Wirbeltierreihe durchaus ein „drittes Auge“, ausgestattet mit nahezu allen morphologischen und physiologischen Merkmalen unserer Lateralaugen, zu finden ist und dass ein solches zusätzliches Medianauge in besonders perfekter Ausstattung bei rezenten Reptilien entwickelt ist. Wir konnten weiter feststellen, dass dieses Lichtsinnesorgan bei den Vögeln und Säugetieren einen Funktionswandel erfahren hat. Aus dem „dritten Auge“ wurde eine endokrine Drüse, die bei den Vögeln endogene Rhythmen generiert und bei den Säugetieren als *photoneuroendokriner Transducer* fungiert. In beiden Fäl-



len bleibt der enge funktionelle Zusammenhang zum optischen System erhalten, wobei die besondere Bedeutung der Epiphyse als Bestandteil der „Inneren Uhr“ im Vordergrund steht.

Die Kenntnis über biologische Rhythmen hat sich in zunehmendem Maße als praxisrelevant erwiesen. Funktionelle Schäden durch häufig wechselnde Schichtarbeit, Leistungsabfall durch Jetlag, mangelnde Effizienz durch nicht zeitgerechte Applikation von Zytostatika im Tagesverlauf und zahlreiche weitere Beispiele unterstreichen die Bedeutung von Chronobiologie und Chronopharmakologie als unverzichtbaren Bestandteil medizinischer Wissenschaft. Die Zielstellung allen medizinischen Handelns wird seit altersher darin gesehen, zur „rechten Zeit“ das „Richtige“ zu tun. In Kenntnis chronobiologischer Gesetzmäßigkeiten wird diese Überzeugung des strengen Zeitbezuges erneut aktuell, was beispielsweise heißen könnte, zu Zeiten höchster Rezeptordichte oder -sensibilität die geringsten, aber noch voll wirksamen Dosen von Medikamenten zwecks Vermeidung von oft schweren Nebeneffekten zu verabreichen. Therapeutische Ansätze bieten sich weiterhin auf Grund eindeutig antikonvulsiver und sedativer Eigenschaften des Melatonins (ARENDE 2000, ARENDE und SKENE 2005). Einen erheblichen Raum nehmen ferner Untersuchungen ein, die eine antiproliferative und davon abgeleitet antitumoröse Bedeutung des Melatonins in den Vordergrund rücken. Auch Einflüsse auf das Immunsystem werden diskutiert. Hinzu kommt eine in jüngerer Zeit, bisher jedoch nur in pharmakologischen Dosen, nachgewiesene protektive Fähigkeit, Sauerstoffradikale, insbesondere Hydroxylradikale, zu neutralisieren, was die schon seit längerem diskutierte Tumor-protektive Bedeutung von Melatonin erklären könnte (REITER et al. 2002, 2005, 2007, 2008). Insgesamt kann festgestellt werden, dass biologische Rhythmen zur Stabilisierung von Funktionsabläufen beitragen und Ereignisse vorhersagbar machen, ebenso wie heute anerkannt wird, dass Desynchronisationen von Krankheitswert sind.

Im vorliegenden Band werden aktuelle Themen aufgegriffen, die auf einem Chronobiologie-Symposium der Leopoldina in Halle (Saale) am 19. März 2010 behandelt wurden. Auf dem Symposium wurden zunächst Vorträge zu Fragen theoretischer Grundlagen behandelt, denen sich Beiträge mit medizinisch-klinischer Fokussierung anschlossen. Die Hauptvorträge wurden durch Poster ergänzt und bildeten die Grundlage intensiver Diskussionen am Ende der Veranstaltung. Nach der Begrüßung des Veranstalters folgte ein Grußwort des Vizepräsidenten der Leopoldina und Altrektors der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Gunnar BERG. Dem schloss sich der Einleitungsvortrag von Lutz VOLLRATH (Mainz) mit dem Thema „Morphologie und Mechanismen der Inneren Uhr“ an, in dem ein Rückblick auf die Entwicklung der Chronobiologie und ihre gegenwärtige Bedeutung skizziert wurde. Im Zentrum standen dabei die Rhythmusgenerierung im Nucleus suprachiasmaticus sowie eine aktuelle Darstellung des morphologischen Substrates, das unsere „Innere Uhr“ ausmacht. Es folgte ein Vortrag von Eckhard MÜHLBAUER und Elmar PESCHKE (Halle/Saale), in dem die Generierung circadianer Rhythmen und die Bedeutung von Uhrengenen für die Insulinsekretion im Mittelpunkt standen: „Zur Generierung und Bedeutung circadianer Rhythmen unter besonderer Berücksichtigung von Uhrengenen im endokrinen Pankreas“. Im dritten Vortrag von Stephan STEINLECHNER (Hannover) „Welche Bedeutung haben circannuale Rhythmen bei Tier und Mensch“ wurde zum gegenwärtigen Wissensstand der Generierung, vor allem aber der biologischen Bedeutung saisonaler und circannualler Rhythmen Stellung bezogen. Es wurde deutlich, dass wir über die Sinnhaftigkeit circannualler Rhythmen recht klare Vorstellungen haben, die Kenntnisse über den Ort der Generierung solcher niederfrequenten infradianen Rhythmen jedoch vergleichsweise gering sind, wenn wir den Vergleich mit unserem heutigen Kenntnisstand über die Generierung circadianer Rhythmen im Nucleus suprachiasmaticus zugrunde

legen. Im folgenden Vortrag von Elmar PESCHKE und Eckhard MÜHLBAUER (Halle/Saale) „Einfluss von Melatonin auf Sekretionsrhythmik und Signaltransduktionsprozesse der pankreatischen  $\beta$ -Zelle. Melatonin-Insulin-Interaktionen“ wurde auf ein Thema eingegangen, das auf Grund der ständig zunehmenden Diabeteserkrankungen von aktueller klinischer Bedeutung ist. Es konnte zusammenfassend festgestellt werden, dass die Insulinsekretion sowohl *in vivo* als auch *in vitro* einem circadianen Rhythmus folgt und dass sich Melatonin und Insulin gegenseitig antagonisieren. Durch den Vortrag von Rüdiger HARDELAND (Göttingen) „Über welche Mechanismen wirkt Melatonin protektiv gegenüber oxidativem Stress“ wurde ein Thema aufgegriffen, das nach wie vor von höchster Aktualität ist, zurückliegend jedoch oft durch Missverständnisse oder ungezügelter wissenschaftliche Leidenschaft überinterpretiert wurde. Gemeint sind solche Feststellungen wie: „Melatonin – das *Anti-aging*-Hormon“ und andere Waghalsigkeiten. HARDELAND, der auf den Gebieten Radikalchemie und oxidativer Stress international ausgewiesen ist, versteht es in hervorragend maßvoller Weise, die protektive Bedeutung von Melatonin gegenüber oxidativem Stress zu charakterisieren und Wunschdenken von gesicherten und belastbaren wissenschaftlichen Kenntnissen abzugrenzen. Mit diesem Vortrag wurde der überwiegend theoretische Grundlagen behandelnde Teil der Veranstaltung beendet.

Es schlossen sich drei weitere, klinisch fokussierte Vorträge an, die sich mit der Bedeutung von Melatonin und Licht im Zusammenhang mit Schlaf beschäftigten. Den ersten Vortrag dazu hielt Peter YOUNG (Münster) „Schlafen und Wachen: Erkenntnisse aus der Genetik der Rhythmusgene“. In diesem Beitrag wurde auf verschiedene Gene sowie Störungen circadianer Rhythmitäten im Zusammenhang mit vorverlagerten sowie verzögerten Schlafphasen, Schlafstörungen, Narkolepsie, Schlafwandeln und das Congenitale-Centrale-Hypoventilations-Syndrom eingegangen, ein wichtiger Beitrag, der die Bedeutung intakter Synchronisation circadianer Rhythmitäten für die Klinik und den medizinischen Alltag in den Vordergrund stellte. In dem Folgevortrag von Dieter KUNZ (Berlin) „Beeinflussung des circadianen Systems durch Melatonin und Licht“ wurde auf klinisch höchst aktuelle und praktisch orientierte Fragen der Bedeutung von Licht und Melatonin für den Menschen eingegangen. Dabei spielen Tageszeitpunkt und Lichtspektrale eine ganz entscheidende Rolle. Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass kurzwelliges (blauhaltiges) Licht, am Tag appliziert, die Leistungsfähigkeit verbessert. Im Gegensatz dazu kann vergleichbar kurzwelliges Licht, appliziert am Abend oder in der Nacht, einen negativen Einfluss auf den Schlaf entfalten, die Melatonin-ausschüttung unterdrücken, das Tumorrisiko erhöhen und die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms, ebenso wie Desynchronisationen infolge Schichtarbeit, erhöhen. Abendlicht sollte „unblau“ sein (Manuskript wurde nicht eingereicht). Der letzte Vortrag von Tilmann MÜLLER (Münster) „Diagnostik und Therapie chronobiologischer Störungen im schlafmedizinischen Alltag“ unterstrich noch einmal die große Bedeutung biologischer Rhythmen für therapeutische Interventionen bei Schlafstörungen. In diesem Vortrag wurde beklagt, dass die Berücksichtigung biologischer Rhythmen (beispielsweise Morgentyp „Lerchen“ oder Abendtyp „Eulen“) bislang in der Diagnostik und Therapie der primären Insomnie, einer der häufigsten Schlafstörungen, oft in sträflicher Weise vernachlässigt blieb.

Den Hauptvorträgen schloss sich eine lebendige engagierte Diskussion an, die an thematischen ergänzenden Postern fortgesetzt wurde.

Im Einzelnen wurden die Vorträge der haleschen Arbeitsgruppe durch Poster ergänzt, die sich mit dem wechselseitigen Einfluss von Melatonin und Insulin beschäftigten und der Bedeutung von Melatoninrezeptoren in der pankreatischen  $\beta$ -Zelle nachgingen. Dazu gehörten

die Poster von Elke ALBRECHT et al. „Einfluss des humanen MT2-Rezeptors auf die Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zelle“ sowie das Poster von Ina BÄHR et al. „Charakterisierung von Melatonin-Rezeptoren (MT1 und MT2) im Pankreas von Ratte und Mensch“. Signalkaskaden sowie Uhrengene der pankreatischen  $\beta$ -Zelle wurden in Postern von Eckard MÜHLBAUER et al. „Melatoninwirkungen auf die Insulinsekretion werden über cAMP-, cGMP- und IP3-Kaskaden vermittelt“ sowie „Untersuchungen zur Expression von Uhrengenen im Pankreas der Ratte“ vorgestellt und diskutiert. Mit Fragen des Calciumstoffwechsels und Calcium-bindenden Proteinen in der Insel befassten sich die Poster von Ivonne BAZWINSKY-WUTSCHKE et al. „Spezifische Calciumsignalkomponenten der pankreatischen Insel unter dem Einfluss von Melatonin“ sowie von Sabine WOLGAST und Elmar PESCHKE: „Calcium-Imaging mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie in INS1-Insulinomazellen“. Über die Generierung von Insulinrhythmen in der pankreatischen Insel gab das Poster von Elmar PESCHKE und Dorothee PESCHKE Auskunft: „Die Insulinsekretion isolierter pankreatischer Ratten-Inseln erfolgt circadian-rhythmisch.“ Die sehr klinisch fokussierten Poster von Kathleen HOFMANN et al. „Melatonin-Insulin-Interaktionen bei Typ-1-diabetischen Ratten“ sowie Elmar PESCHKE et al. „Melatonin-Insulin-Interaktionen bei Typ-2-diabetischen Ratten und Patienten“ informierten über den gegenwärtigen Wissensstand zum Einfluss von Melatonin für die Insulinsekretion und mögliche Bedeutung für die Diabetogenese. Mit dem Poster von Ina BÄHR et al. „Einfluss von Melatonin auf die Glukagon-produzierende  $\alpha$ -Zelle des endokrinen Pankreas“ wurde festgestellt, dass Melatonin nicht nur hemmenden Einfluss auf die Insulinsekretion, sondern auch steigenden Einfluss auf die Glukagon-Sekretion der pankreatischen Maus-Insel nimmt.

Der Vortrag von Stephan STEINLECHNER über infradiane Rhythmen, insbesondere circannuale Rhythmen, wurde durch Poster seiner Arbeitsgruppe in Hannover begleitet, die sich zum einen mit Photoperiodismus beschäftigten: Ines PETRI et al. „Photoperiodische Reaktionen werden beim Dsugarischen Zwerghamster (*Phodopus sungorus*) durch freiwilliges Laufen modifiziert“ und andererseits Wege der Synchronisation zwischen Neuronen, Astrozyten und Tanyzyten im Hypothalamus analysierten: Mathei BOLBOREA et al. „Morphologie der Tanyzyten und die Expression zellulärer Adhäsionsmoleküle wird durch die Photoperiode reguliert“ sowie von Esther LIPOKATIC-TAKACS et al. „Mögliche Wege der Kommunikation und Synchronisation zwischen Neuronen und Astrozyten im Suprachiasmatischen Nucleus von *Phodopus sungorus*“.

Schließlich wurde der Vortrag von Peter YOUNG, der sich mit Rhythmusgenen und ihrer Bedeutung für die Schlaforschung beschäftigte, von einem Poster seiner Arbeitsgruppe begleitet: Julian P. LIPPERT et al. „Expression circadianer Rhythmikgene in dermalen Fibroblasten von Patienten mit idiopathischer Hypersomnie und gesunden Kontrollprobanden“.

Insgesamt war die Tagung ein großer Erfolg, zu dem die Veranstalter, Referenten und mehr als 150 Teilnehmer aus dem In- und Ausland beigetragen haben. Mit dieser Tagung wurden jahrzehntelange Traditionen halescher Chronobiologie fortgesetzt, die durch das Leopoldina-Symposium „Die Zeit und das Leben“, organisiert von Heinz VON MAYERSBACH (Hannover), Joachim-Hermann SCHARF (Halle) und Bernhard HASSENSTEIN (Freiburg/Br.), im Jahre 1975 einen denkwürdigen Anfang genommen hat. Dem *Director Ephemeridum* der Akademie, Joachim-Hermann SCHARF, ist der vorliegende Band zu seinem 90. Geburtstag am 7. November 2011 in Verehrung gewidmet.



## Literatur

- ARENDDT, J.: Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *New Engl. J. Med.* *343*, 1114–1116 (2000)
- ARENDDT, J., and SKENE, D. J.: Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* *9*, 25–39 (2005)
- DODT, E.: Vergleichende Physiologie der lichtempfindlichen Wirbeltier-Epiphyse. *Nova Acta Leopoldina NF 31*, 219–235 (1966)
- LERNER, A. B., CASE, J. D., and HEINZELMAN, R. V.: Structure of melatonin. *J. Amer. Chem. Soc.* *81*, 6084–6092 (1959)
- LERNER, A. B., CASE, J. D., TAKAHASHI, Y., LEE, T. H., and MORI, W.: Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Amer. Chem. Soc.* *80*, 2587 (1958)
- MOORE, R. Y., and LENN, N. J.: A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* *146*, 1–14 (1972)
- PESCHKE, E.: Über den phylogenetischen Funktionswandel des Pinealorgans und seine Bedeutung für die Insulinsekretion bei Mammalia. *Sitzungsberichte Sächs. Akad. Wiss. Leipzig, Math-nat. Klasse*, *129/3*, 34 S., 22 Abb. Stuttgart, Leipzig: S. Hirzel 2004
- REITER, R. J.: The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* *49*, 654–664 (1993)
- REITER, R. J., TAN, D. X., and MALDONADO, M. D.: Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J. Pineal Res.* *39*, 215–216 (2005)
- REITER, R. J., TAN, D. X., MANCHESTER, L. C., and EL-SAWI, M. R.: Melatonin reduces oxidant damage and promotes mitochondrial respiration: implications for aging. *Ann. New York Acad. Sci.* *959*, 238–250 (2002)
- REITER, R. J., TAN, D. X., MANCHESTER, L. C., and TAMURA, H.: Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage. *J. Physiol. Pharmacol.* *58* (Suppl 6), 5–22 (2007)
- REITER, R. J., TAN, D. X., JOU, M. J., KORKMAZ, A., MANCHESTER, L. C., and PAREDES, S. D.: Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. *Neuro-Endocrinol. Lett.* *29*, 391–398 (2008)
- REPPERT, S. M.: Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Rhythms* *12*, 528–531 (1997)
- REPPERT, S. M., WEAVER, D. R., CASSONE, V. M., GODSON, C., and KOLAKOWSKI, L. F. Jr.: Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain. *Neuron* *15*, 1003–1015 (1995a)
- REPPERT, S. M., GODSON, C., MAHLE, C. D., WEAVER, D. R., SLAUGENHAUPT, S. A., and GUSELLA, J. F.: Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *92*, 8734–8738 (1995b)
- REUSS, S.: Components and connections of the circadian timing system in mammals. *Cell Tissue Res.* *285*, 353–378 (1996)
- ROTSCHUH, K. E.: René Descartes: Über den Menschen (1632) sowie Beschreibung des menschlichen Körpers (1648). Nach der ersten französischen Ausgabe von 1664 übersetzt und mit einer historischen Einleitung und Anmerkungen versehen von Karl E. Rotschuh. Heidelberg: Lambert Schneider 1969
- STEHLE, J. H., und KORF, H. W.: Neuroendokrine Signaltransduktion: Das Pinealorgan als Modell für cAMP-modulierte Genexpression. *Neuroforum* *4*, 13–22 (1996)
- UECK, M.: Morphologie und Physiologie des Pinealorgans in der Evolution der Wirbeltiere. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* 51–80. Stuttgart: Gustav Fischer 1982

Prof. Dr. Elmar PESCHKE  
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 Institut für Anatomie und Zellbiologie  
 Große Steinstraße 52  
 06097 Halle (Saale)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Tel.: +49 345 5571709  
 Fax: +49 345 5574053  
 E-Mail: elmar.peschke@medizin.uni-halle.de