

Eine Einführung in die Melatonin-Hypothese

von Alexander Lerchl

Einleitung

Das Pinealorgan (*Epiphysis cerebri*)¹ produziert das Hormon Melatonin im allgemeinen in Abhängigkeit vom Licht-Dunkelwechsel der Umgebung (Photoperiode). Die Hauptaufgabe des Pinealorgans ist es, die physikalischen Parameter Tageszeit und Jahreszeit in ein Hormonsignal umzuwandeln, das vom Organismus als endokriner „Zeitgeber“ interpretiert werden kann. Hierdurch wird es möglich, tageszeitliche (diurnale) als auch jahreszeitliche (saisonale) physiologische Prozesse mit der Außenwelt sinnvoll zu koordinieren. Da Melatonin fast ausschließlich während der Nacht produziert wird, bezeichnet man es häufig als „Hormon der Dunkelheit“ [1].

Ökologischer Hintergrund für die saisonale Anpassung ist die Tatsache, dass das Überleben von Nachkommen häufig nur dann gesichert ist, wenn diese zu einer bestimmten Jahreszeit geboren werden („saisonale Reproduktion“). Die tageszeitliche Synchronisation ist hingegen wichtig für eine ganze Reihe physiologischer Anpassungen (Kreislauf, Verdauung, Schlaf usw.).

Weitere Prozesse stehen möglicherweise ebenfalls unter einem gewissen Einfluss des Pinealorgans bzw. des Melatonins. So wird spekuliert, dass Alterungsvorgänge und die Entstehung von Krebs durch das Hormon verlangsamt oder sogar verhindert werden können.

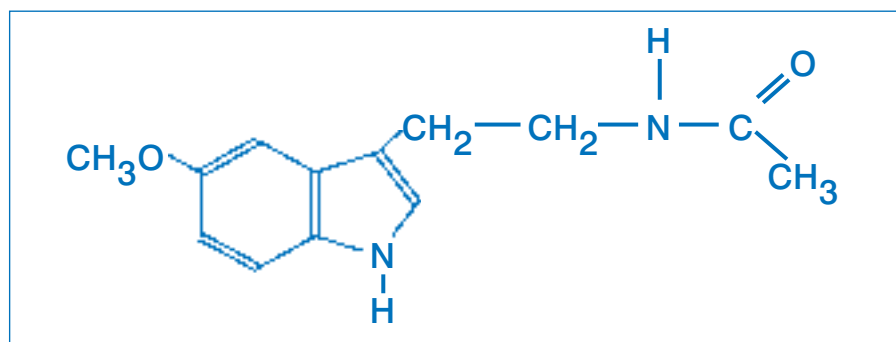


Abb. 1: Strukturformel von Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin)

Inhalt

FORSCHUNG

Eine Einführung in die Melatonin-Hypothese – Fortsetzung von S. 1

S. 2

STUDIEN

Langzeit-Exposition mit einem GSM-ähnlichen Signal (Mobilfunk). Die Entwicklung von DMBA-induzierten Brusttumoren in Ratten: Ergebnisse von drei aufeinanderfolgenden Studien

S. 8

FORSCHUNG

Beeinflussung der Funktion der Blut-Hirn-Schranke durch Elektromagnetische Felder (EMF)

S. 13

Embryonalentwicklung unter dem Einfluss hoch- und niederfrequenter elektromagnetischer Felder

S. 18

Neues aus der Wissenschaft

S. 21

INTERN

Mitgliederversammlung

S. 26

INTERNATIONAL

Eine neue COST-Aktion stellt sich vor: COST 281

S. 28

NACHRICHTEN

S. 32

IMPRESSUM

S. 32

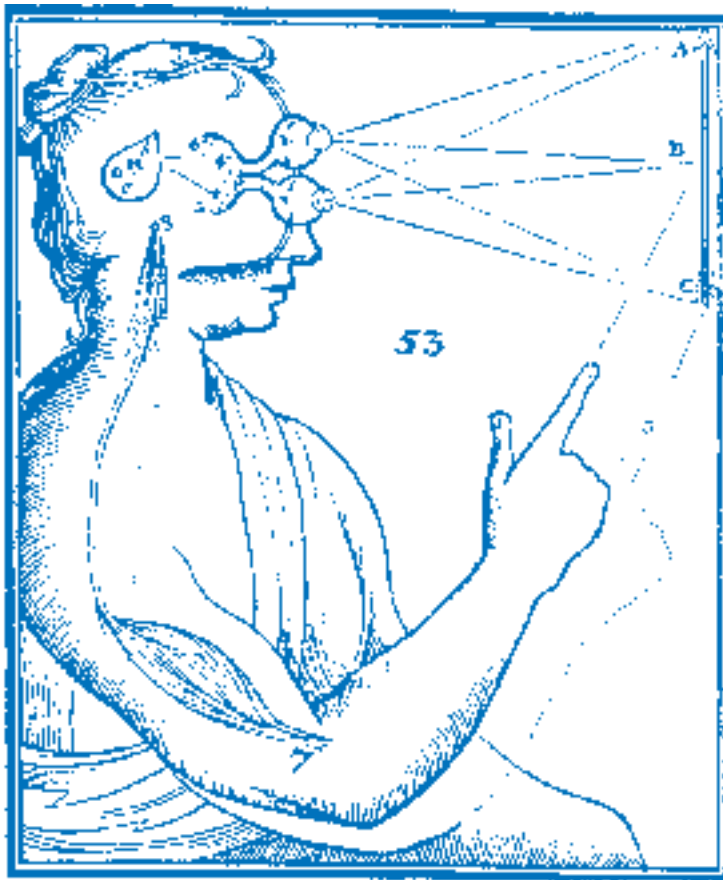


Abb.2: Das Pinealorgan, so sah und beschrieb es René Descartes (1596-1650), ist der „Sitz der rationalen Seele“ und damit die Verbindung zwischen Seele und Körper. In dieser Darstellung ist die Zapfenform des Pinealorgans ebenso zu erkennen wie eine Verbindung zwischen dem Chiasma opticum (Kreuzung der Sehnerven) und der Hormondrüse – eine erstaunliche Vorwegnahme heutiger Erkenntnis.

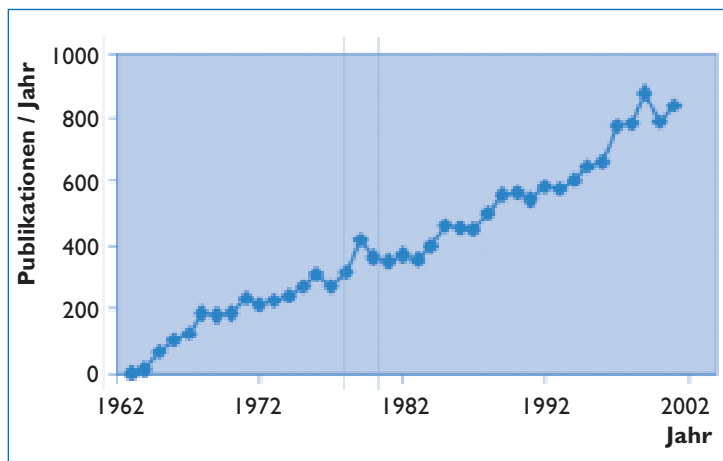


Abb.3: Anstieg der Publikationen mit dem Stichwort „Melatonin“ bzw. „Pineal“ von 1963 bis 2001. Daten aus der Datenbank MedLine®.

In der vorliegenden Schrift soll ein Überblick gegeben werden über die Synthese von Melatonin, die Wirkungen des Hormons und die nicht-photoperiodischen Einflussgrößen, unter denen es zu einer Behinderung der Bildung von Melatonin kommen kann. Insbesondere wird das Augenmerk auf die möglichen Auswirkungen schwacher elektrischer, magnetischer und elektromagnetischer Felder gelegt. Aufgrund der immer weiter ansteigenden Einzeldaten zum Thema kann diese Übersicht allerdings nicht komplett sein, da z.B. alleine in der Datenbank MedLine® über 16.000 Originalarbeiten zu finden sind. Andererseits sind die meisten hier umrissenen Sachverhalte notwendige Voraussetzung, um die derzeit geführte Diskussion um die „Melatonin-Hypothese“ als mögliche Erklärung der epidemiologischen Daten einordnen zu können.

Historischer Überblick

Anfang der fünfziger Jahre fing Aaron B. Lerner an, sich für den Stoff zu interessieren, der hinter den schon 1917 beobachteten Wirkungen von Rinderpinealorganen auf Kaulquappen (Aufhellung) stecken könnte. Zusammen mit Y. Takahashi entwickelten sie ab 1955 zunächst einen sog. Bioassay für das Vorhandensein von Melatonin, der auf einer Quantifizierung der Aufhellung von Froschhaut beruhte. Im Jahre 1956 stieß J.D. Case zu der Gruppe. Eine Woche vor Ablauf einer letzten „deadline“ kam Lerner plötzlich die Idee, dass es sich bei dem gesuchten Stoff um ein Methoxyderivat von Serotonin handelt (der Name für Melatonin erklärt sich aus den Wirkungen auf Melanophoren und der Tatsache, dass es ein Serotoninderivat ist). Innerhalb kürzester Zeit wurde Melatonin synthetisiert und die Annahme der chemischen Struktur somit bestätigt (Übersicht bei [2]).

Nach Aufklärung der enzymatischen Kaskade, die zur Bildung von Melatonin führt, wiesen Hoffman und Reiter 1965

nach, dass die durch kurze Photoperioden (tägliche Beleuchtungsdauer) induzierte Verringerung der Gonadengewichte von Hamstern durch Entfernung des Pinealorgans vollständig verhindert wird [3]. Wurtman und Axelrod schließlich formulierten zwei Gedanken, die der Pinealforschung wichtige Impulse verlieh. Zum einen sei das Pinealorgan ein „neuroendokriner Transducer“, also ein Organ mit einem neuronalen Input und einem endokrinen (hormonalen) Output. Zweitens sei Melatonin als Hormon anzusehen, das die Wirkungen der Photoperiode über das Blut vermittelt.

Seit diesen Pionierarbeiten sind sehr viele Erkenntnisse gewonnen worden, die sich um die Auswirkungen von Melatonin als Hormon drehen und die in der vorliegenden Arbeit behandelt werden. Eine unerwartete Entwicklung wurde in den achtziger und Anfang der neunziger Jahre eingeleitet, als gezeigt werden konnte, dass Melatonin eine „alte Erfindung“ der Evolution ist, nicht nur in Tieren, sondern in Pflanzen und Einzellern vorkommt und ein potenter Fänger für schädliche Sauerstoffradikale ist.

Die wachsenden Erkenntnisse über diese Substanz spiegelt sich auch in der stetig anwachsenden Zahl an Publikationen wieder (Abb. 3).

Die Rhythmen der Melatoninsynthese

Die Synthese von Melatonin wird durch Licht unterdrückt. Damit kommt es zu einer hohen Melatoninsynthese während der Nacht und zu kaum meßbaren Werten am Tag. Diese Unterschiede sind für die tageszeitlichen physiologischen Parameter verantwortlich, die unter der Kontrolle von Melatonin stehen.

Da die tägliche Beleuchtungsdauer allerdings von der Jahreszeit abhängt (außer in äquatorialen Gebieten), verändert sich die Melatoninsynthesedauer entsprechend. Dieses allgemeine Prinzip ist maßgeblich für die saisonal unterschiedlichen

physiologischen Vorgänge verantwortlich [4-10]. Auch beim Menschen ist eine Abhängigkeit der Melatoninsynthese von der Jahreszeit zu beobachten [11].

Licht während der Dunkelheit

Unter natürlichen Bedingungen wird es kaum zu einer erheblichen Lichtexposition während der normalen Nacht kommen. Die Reaktionen auf einen künstlichen Lichtpuls oder einen längere Beleuchtung während der Nacht führen dazu, dass die Synthese von Melatonin unterdrückt oder vermindert wird. Die hierfür erforderlichen Lichtintensitäten sind jedoch sehr verschieden. So sind die meist nachtaktiven Nager am empfindlichsten (etwa 1 lux; [12; 13]). Beim Menschen dagegen sind wesentlich höhere Beleuchtungsstärken erforderlich (je nach Untersuchung von 200 bis ca. 2000 lux; Übersicht bei [14]).

Als Beispiel für die Wirkungen von nächtlicher Lichtexpositionen sei eine Studie in Menschen gezeigt (Abb. 4). Verschiedene Lichtintensitäten bewirken eine unterschiedlich deutliche Supprimierung der Melatoninsynthese.

Eine Besonderheit konnte bei Dsungarischen Hamstern beobachtet werden: Werden Tiere einem einminütigen Lichtpuls während der Nacht ausgesetzt, reagieren sie mit dem bereits aus vorherigen Studien bekannten Zusammenbruch der Melatoninsynthese. Werden die Tiere jedoch demselben Lichtpuls ausgesetzt und erst in der darauffolgenden Nacht die Melatoninwerte untersucht, so zeigt sich ein fast identischer Kurvenverlauf: Die Melatoninsynthese bricht zum selben Zeitpunkt zusammen [16].

Aus diesem Ergebnis folgt die wichtige Erkenntnis, dass das Melatonin-generierende System offenbar ein „Gedächtnis“ hat, ein Umstand, dem für die weitere Diskussion Bedeutung zukommt, da auch Beeinflussungen durch künstliche möglicherweise längerfristige Auswirkungen haben können.

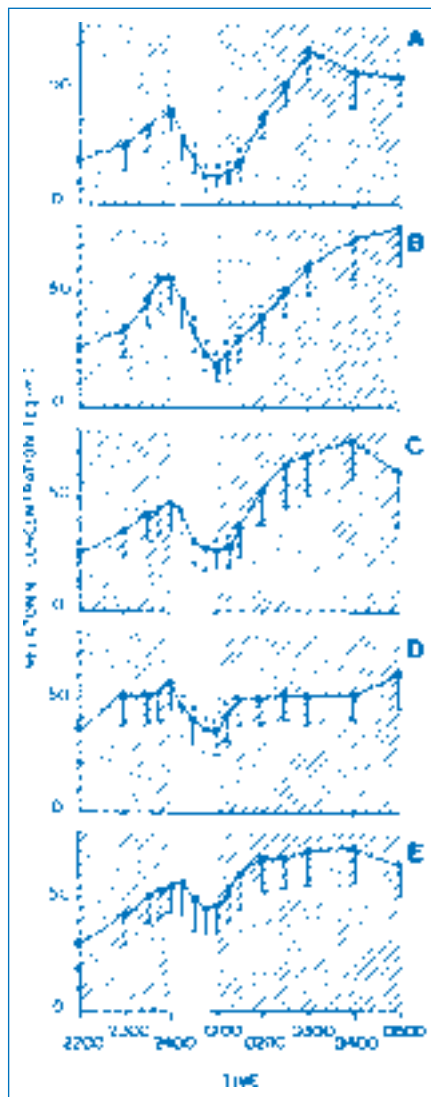


Abb. 4: Unterdrückung der Melatonin synthese in Menschen durch verschieden starke Beleuchtungen während der Nacht. Die hellen Areale geben die Uhrzeit an, zu denen die Lichtquellen eingeschaltet wurden. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen jeweils 2 Wochen. A: 3000 lux; B: 1000 lux; C: 500 lux; D: 350 lux; E: 200 lux. Bereits ab 350 lux ist eine signifikante Abnahme der Melatoninbildung zu erkennen, Nach [15].

Hormonelle Bedeutung von Melatonin

Wie bereits ausgeführt wurde, ist Melatonin als „Hormon der Dunkelheit“ das endokrine Korrelat der Photoperiode. Dieses Signal wird von vielen Tieren benutzt, um physiologische und andere endokrine Systeme an die Tages- bzw. Jahreszeit anzupassen. Durch die Interpretation der Photoperiode bzw. des Melatoninsignals kommt es also zu einer Synchronisation der Fortpflanzung mit der „richtigen“ Jahreszeit.

Pro- und antigonadotrophe Wirkungen: Man muss bei der Betrachtung der photoperiodischen Wirkungen zwischen zwei Arten der saisonalen Fortpflanzung unterscheiden: Im einen Fall reagieren die Tiere auf eine Verkürzung der Photoperiode mit einer erhöhten Paarungsbereitschaft (sog. „short-day breeder“), während im anderen Fall eine Verlängerung den gleichen Effekt hat („long-day breeder“)². Dennoch werden diese diametral unterschiedlichen Effekte von den Veränderungen der Melatoninsynthese verursacht. Eine Übersicht gibt [17]. Der Zielort für Melatonin ist wahrscheinlich eine Struktur innerhalb der Hypophyse, die *pars tuberalis*.

Melatonin und Hormonspiegel bei Erwachsenen: Es gibt eine Reihe von Hinweisen darauf, dass Melatonin in Menschen die Bildung oder die Funktionen anderer Hormone beeinflussen kann. Hierzu gehören Steroide (Östrogene, Testosteron, Progesteron), Prolaktin, Gonadotropine (LH und FSH) und Wachstumshormon (GH) (nach verschiedenen Autoren [18-36]). Insbesondere scheint eine Phasenbeziehung zwischen Melatonin einerseits und der Synthese von Prolaktin und Wachstumshormon zu bestehen. Inwieweit diese Beziehungen endokrinologisch relevant sind, ist im Moment noch nicht abzusehen.

Physiologische Bedeutung von Melatonin

Temperatur-Regulation: Die Rolle von Melatonin in der Thermoregulation sind schon relativ lange bekannt [37-40]. Auch

in Menschen hat Melatonin einen eindeutigen Einfluss auf die Körpertemperatur. Dies gilt sowohl für die natürlichen Bedingungen, unter denen die Synthese von Melatonin mit dem Verlauf der Temperatur invers korreliert ist und auch dann, wenn Melatonin exogen zugeführt wird: Hierdurch wird eine signifikante und reproduzierbare Absenkung der Körpertemperatur erreicht [41-45].

Diurnale Rhythmen: Unter „diurnalen“ Rhythmen versteht man solche zyklischen Veränderungen, die eine 24stündige Periodik unter einer festen Periodik des Zeitgebers zeigen, also z.B. der Schlaf-Wach-Rhythmus im normalen 24-stündigen Tag. Berühmt geworden sind die Experimente von Aschoff und Weber, bei denen Freiwillige über längere Zeit in Bunkern verbrachten und von allen äußeren Zeitgebern abgeschirmt waren (Übersichten siehe [46; 47]). Die meisten Menschen entwickeln unter solchen Versuchsbedingungen eine circadiane Rhythmik von etwa 25 Stunden, wobei nicht nur die Aktivitätsrhythmen, sondern auch die der Körpertemperatur und der Melatoninexkretion eine circadiane Periodik aufweisen [48].

Dass Melatonin an der Ausprägung diurnaler Rhythmen maßgeblich beteiligt wird, am Beispiel von blinden Menschen besonders deutlich. Ist diese Blindheit vollständig, können also nicht einmal Hell/Dunkel-Wechsel unterschieden werden, bilden diese Menschen einen freilaufenden Rhythmus aus, der ihr Wohlbefinden erheblich einschränkt, da ihr eigener Rhythmus in regelmäßigen Intervallen phasenverschoben zu den Außenbedingungen ist. Das bedeutet ganz konkret, dass diese Menschen häufig massive Schlafprobleme haben bzw. oft völlig übermüdet sind, wenn sie eigentlich wach sein sollten. Durch langfristige Untersuchungen ist bewiesen worden, dass auch die Melatoninrhythmen solcher Personen freilaufen und damit Ursache der Störungen sein könnten.

Hintergrund dieser Vermutung sind Experimente, die gezeigt haben, dass Mela-

Melatonin

tonin in der Lage ist, freilaufende Rhythmen von Ratten zu resynchronisieren ([49-51]). Dieser Befund ist dadurch zu erklären, dass Melatonin den Rhythmus seiner eigenen Synthese beeinflussen kann: Wie bereits erwähnt, steht die Synthese des Hormons normalerweise unter der Kontrolle des Außenlichts. Ohne einen solchen Zeitgeber bildet sich die circadiane Rhythmik aus. Die Spontanrhythmik wird durch die Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) verursacht, eine Ansammlung bestimmter Nervenzellen und der Sitz der inneren Uhr. Diese Nervenzellen haben spezifische Bindungsstellen für Melatonin und können daher durch Melatonin in ihrer Rhythmik beeinflusst werden. In den letzten Jahren ist Melatonin häufig benutzt worden, um die Probleme der Zeitverschiebungen durch Flüge über mehrere Zeitzonen („jet-lag“) zu verringern [44; 52-59]. Durch Einnahme von Melatonin wird, so die Vermutung, die innere Uhr im Nucleus suprachiasmaticus „verstellt“ und daher beschleunigt der neuen „richtigen“ Zeit angepaßt [60; 61].

Melatonin als Onkostatikum

Es ist bereits längere Zeit bekannt, dass das Pinealorgan *in vivo* einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum von Krebsgeschwüren, also eine onkostatistische Einfluss, haben kann (Übersichten bei [62; 63]). Dies betrifft neben dem häufig untersuchten Brustkrebs und dem Melanom eine Reihe weiterer Krebsarten, u.a. Dickdarmkrebs [64], Lungenkrebs [63] und Leukämie [65]. Unbekannt war lange Zeit, welche Ursache für diese Befunde verantwortlich ist. Inzwischen wird jedoch vermutet, dass den Eigenschaften von Melatonin als potenter Radikalfänger entscheidende Bedeutung zukommt (s. u.). Jedoch werden auch Peptide aus dem Pinealorgan diskutiert [66].

Diese Wirkungen treten nicht nur *in vivo*, sondern auch dann auf, wenn Krebszellen *in vitro* mit Melatonin behandelt werden [67]. Die Auswirkungen auf das Krebs-

wachstum sind mit bis zu 80% Wachstumsinhibition sehr deutlich.

Interessanterweise findet man hierbei häufig, dass Melatonin nur innerhalb eines Konzentrationsfensters wirkt, das in der selben Größenordnung liegt wie die Konzentration des Hormons im Blut während der Nacht (ca. 5×10^{-10} M). Außerdem gibt es Hinweise, dass eine kontinuierliche Anwesenheit von Melatonin weniger effektiv ist als eine solche, die die physiologischen Schwankungen nachahmt [68]. Inwieweit das Hormon allerdings eine feste Rolle bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen spielen kann, ist derzeit noch nicht abzusehen.

Melatonin als Radikalfänger

Eine unerwartete Überraschung war die Erkenntnis, dass Melatonin ein natürlicher und potenter Fänger für Sauerstoffradikale ist [69; 70]. Unter Radikalen versteht man Moleküle, die durch das Vorhandensein von ungepaarten Elektronen sehr reaktionsfreudig sind und leicht Verbindungen mit anderen Molekülen knüpfen können, wie das besonders schädliche Hydroxyl-Radikal (HO \cdot). Hierdurch kann es zu genetischen Veränderungen kommen, die ihrerseits die Ursache für bösartiges Gewebewachstum darstellen.

Melatonin ist in der Lage, diese Radikale zu vernichten. Die hierfür notwendigen Konzentrationen des Hormons sind wesentlich geringer als die bekannter Antioxidantien wie z.B. Glutathion. Es konnte neben der künstlichen Verabreichung relativ hoher Dosen von Melatonin darüber hinaus gezeigt werden, dass auch physiologische Melatoninkonzentrationen in der Lage sind, die schädlichen Wirkungen bestimmter HO \cdot -bildender Substanzen erheblich abzuschwächen [69; 71-74]. Für die antioxidativen Wirkungen von Melatonin ist von erheblicher Bedeutung, dass das Hormon als extrem lipophile Substanz die Blut/Hirn-Schranke problemlos passiert und sich überdies in Nervenzellen anreichert. Zusammengenommen wird daher vermutet,

dass Melatonin insbesondere als Schutzsubstanz für das Nervensystem von Bedeutung ist [75].

Besonders interessant ist, dass Melatonin auch in Einzellern produziert wird, wie erstmals 1991 berichtet wurde [76]. In den untersuchten Dinoflagellaten *Gonyaulax polyedra* wurde aber nicht nur Melatonin gefunden, sondern auch ein deutlicher Tagesgang mit hohen Werten während der Nacht identifiziert. Aus den genannten Befunden wird der Schluss gezogen, dass Melatonin möglicherweise sehr früh im Laufe der Evolution „erfunden“ worden ist, wobei möglicherweise die antioxidativen Eigenschaften des Moleküls ein entscheidender Selektionsvorteil war.

Wirkungen von Feldern auf das Pinealorgan

Magnetische Felder: Der erste Bericht über Wirkungen schwacher Magnetfelder stammt von Semm und Kollegen [77]. Neurophysiologische Untersuchungen an Pinealorganen hatten ergeben, dass sich die Aktivität (Feuerrate) verringerte, wenn ein künstliches statisches Magnetfeld eingeschaltet wurde. Die eingesetzte Flussdichte war in der Größenordnung des Erdmagnetfeldes (ca. 35 μ Tesla). Es wurde argumentiert, dass diese Beeinflussung Teil des biologischen Kompasses sein könnte, für dessen Existenz zahlreiche, für die biophysikalische Erklärung jedoch kaum Belege zu finden sind. Da das Pinealorgan für die zeitliche Organisation eines Organismus wichtig ist, so der weitere Gedankengang, könne eine Beeinflussung durch Magnetfelder auf eine räumlich/zeitliche Orientierung hindeuten.

Leider waren die Expositionsbedingungen hier, wie auch in vielen weiteren Experimenten, schlecht charakterisiert bzw. unzureichend beschrieben. Insbesondere ist nicht auszuschließen, dass nicht das Magnetfeld als solches, sondern Induktionsströme, verursacht durch schnelle Magnetfeldänderungen, für die beobachteten Effekte verantwortlich sein könnten. Angeregt

durch die Arbeit von Semm wurden viele Experimente durchgeführt, die sich mit den Auswirkungen von schwachen Magnetfeldern auf die Funktion des Pinealorgans, insbesondere im Hinblick auf die Synthese von Melatonin, befassten [78-92]. Es fanden sich überwiegend Verringerungen der Melatoninsynthese und verringerte Aktivitäten der N-Acetyltransferase.

Eine Arbeit von Khoory [93] zeigte, dass die lokale Kompensation des Erdmagnetfeldes keinerlei Wirkungen auf die Synthese von Melatonin hatte. Dieser Befund ist insofern von zentralem Interesse, als ein biologisches „Pineal-Kompass-System“ eine solche Veränderung ebenfalls registrieren und entsprechend reagieren müsste bzw. dass nicht das Magnetfeld als solches, sondern dessen zeitliche Veränderungen für die veröffentlichten Befunde verantwortlich sind.

Bestätigt wurde dieser Verdacht durch Arbeiten, in denen Mäuse und Ratten schnell wechselnden Magnetfeldern ausgesetzt wurden [94; 95]. Nur schnelle Änderungen führten zu einer Abnahme der Melatoninsynthese, während langsame Änderungen keinerlei Auswirkungen hatten. Übersichten zu diesem Thema finden sich bei [96-99].



Abb. 5: Versuchskammern zur direkten Exposition von Pinealorganen durch schwache Magnetfelder. In jede Kammer werden Pinealorgane erwachsener Dsungarischer Hamster eingesetzt und mit Puffer überspült (perifundiert). Im Eluat wird anschließend Melatonin bestimmt. Zur Produktion von Melatonin ist es nötig, die Organe pharmakologisch zu stimulieren. Aus [100].

Neuere Arbeiten haben sich mit der Möglichkeit befasst, dass Magnetfelder direkten Einfluss auf die Melatoninsynthese in isolierten Pinealorganen ausüben. Hierzu werden Pinealorgane Dsungarischer Hamster in spezielle Kammern verbracht, die mit Pufferlösung durchspült werden (Abb. 5).

Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass schwache Magnetfelder ($16^{2/3}$ bzw. 50 Hz, 86 μ Tesla) einen hemmenden Einfluss auf die Melatoninsynthese haben [100]. Allerdings stellte sich heraus, dass signifikante Ergebnisse nur dann erhalten wurden, wenn die Einzelergebnisse (jeweils 4 Experimente pro Frequenz) zusammen betrachtet wurden. Dieses Ergebnis ist für die generelle Bedeutung der Varianzen zwischen Experimenten bedeutsam, wie sie noch diskutiert werden.

Die Ergebnisse zur Wirkung niederfrequenter Magnetfelder sind insgesamt sehr heterogen: die Untersuchungen zu Magnetfeldern (meistens 60 Hz) am Arbeitsplatz („occupational exposure“) zeigten sowohl erniedrigte Melatoninwerte [101-104] als auch keinerlei Effekte [105]. Untersuchungen von Pflüger [106] ergaben, dass die Exkretion von 6-Hydroxy-Melatoninsulfat bei Führern von E-Loks gegenüber Kontrollpersonen signifikant reduziert war. Von großem Interesse in amerikanischen Fachkreisen sind Studien zur möglichen Melatoninbeeinflussung durch elektrische Heizdecken. Die überwiegende Anzahl der hierzu durchgeführten Studien zeigten aber keine negativen Auswirkungen (siehe [107; 108]). Auch eine jüngst erschienene Arbeit mit vielen untersuchten Personen zur möglichen Beeinflussung durch häusliche Exposition („residential exposure“) ergab keine Hinweise für eine Verringerung der Melatoninsynthese [109].

Auch die Untersuchungen unter definierten Laborbedingungen im niederfrequenten Bereich ergeben kein einheitliches Bild, da sowohl verringerte als auch unveränderte Melatoninwerte gefunden wurden [110-120].

Elektrische Felder: Die mögliche Beeinflussung des Pinealorgans durch magnetische Felder ist ebenfalls seit längerer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [98; 121-133]. Ebenso wie bei den möglichen Auswirkungen der Exposition mit magnetischen Feldern fehlt auch für elektrische Felder eine plausible Erklärung für die beobachteten Effekte. Angemerkt sei hier, dass viele Organismen über eine ausgesprochen hohe Empfindlichkeit gegenüber elektrischen Feldern verfügen, die in der Größenordnung um 10^{-7} V m⁻¹ liegt und vor allem zur Ortung anderer Lebewesen (Partner- bzw. Beutesuche) dient. Insofern überrascht eine biologische Wirkung weitaus höherer Feldstärken grundsätzlich nicht, wenngleich sich hieraus natürlich keinerlei Risikoabschätzungen ableiten lassen.

Elektromagnetische Felder: Für elektromagnetische Felder³ existieren derzeit relativ wenige veröffentlichte Untersuchungen bezüglich ihrer Wirkungen auf die Melatoninsynthese. Dieser Umstand dürfte vor allem technische Ursachen haben, da eine definierte und kontrollierte Exposition mit hochfrequenten Feldern nicht nur apparativ, sondern vor allem von Seiten der theoretischen Elektrotechnik erheblichen Aufwand erfordert. Die Feldverteilungen und damit die absorbierten Energiewerte sind nur durch aufwändige Rechenoperationen zu ermitteln, die eine autarke Bearbeitung des Themas durch ein einzelnes Labor fast unmöglich machen. An dieser Stelle sind interdisziplinäre Kooperationen unumgänglich. Die bis jetzt veröffentlichten Studien haben jedenfalls keinen Hinweis für eine Unterdrückung der Melatoninsynthese erbracht [134-137].

Angesichts der diffusen Befürchtungen in der Bevölkerung einerseits und der zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten andererseits (z.B. [138]) ist eine gründliche Untersuchung dieses Themas jedoch dringend erforderlich.

Die Melatonin-Hypothese

Der Begriff der „Melatonin-Hypothese“ geht auf eine Arbeit von Stevens zurück [139]. In ihr wird die Vermutung geäußert, dass schwache Magnetfelder zunächst zu einer verringerten Melatoninsynthese führen, die ihrerseits zu gesteigerten Produktionen von Östrogenen aus den Ovarien bzw. Prolaktin aus der Hypophyse führt. Dies führt wiederum zu einer erhöhten Zellteilungsrate bestimmter Zellen im Brustgewebe und zu veränderten Antworten dieser Zellen auf Karzinogene. Letztlich führen diese Vorgänge zu einem erhöhten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Übersicht bei [140]).

Inzwischen ist diese Theorie verfeinert bzw. abgewandelt worden. Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur östrogenabhängige Tumoren von Magnetfeldern beeinflusst werden (Übersichten bei [127; 140-145]). Ein 1997 erschienenes Buch zum Thema befasst sich mit dieser Thematik ausführlich [146]. Weitere Übersichten finden sich bei [147; 148].

Epidemiologische Daten: Eine Reihe von Untersuchungen befasste sich mit den möglichen Auswirkungen künstlicher Felder auf die Gesundheit (z. B. [99; 138; 139; 144; 145; 149-154]). Dabei wurden in den meisten Fällen niederfrequente Felder (50 bzw. 60 Hz) untersucht. In einer guten Übersicht fasst Erren die bis dahin verfügbaren Daten zu Brustkrebsrisiko zusammen und kommt zu dem Schluss, dass ein insgesamt leicht, aber signifikant erhöhtes Risiko sowohl für Frauen als auch für Männer besteht [155].

Ständiges Problem von retrospektiven epidemiologischen Studien ist die Tatsache, dass eine tatsächliche Feststellung der Exposition zu Feldern nur indirekt möglich ist, z.B. über Vergleichsmessungen, Anordnung der Kabel im Haus oder in der Umgebung („wiring code“) oder Zugehörigkeit zu einer bestimmten Berufsgruppe. Weiterhin sind soziologische (z.B. Einkünfte, Wohnlage) und medizinisch relevante

Faktoren (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum) oft an die Exposition gekoppelt („confounding factors“) und schwer eindeutig voneinander zu trennen. Hilfreich könnten daher prospektive Studien sein, die eine Exposition aktuell messen. Hierzu sind bereits Geräte auf dem Markt, die zumindest im niederfrequenten Bereich einige Aussagen über tatsächliche Expositionen erlauben.

Melatonin als Erklärung?

Die Melatonin-Hypothese lässt sich experimentell untersuchen. In den vergangenen Jahren wurde von der Arbeitsgruppe um Löscher überprüft, ob Magnetfelder (50 Hz, 1 – 100 µTesla) dazu führen, dass durch DMBA (7,12-Dimethylbenz(a) - Anthrazen) verursachter Brustkrebs bei Ratten häufiger auftrat bzw. sich schneller ausbreitete [140; 142; 156-160]. In diesem Modell wurde weiblichen Ratten eine zeitlich verteilte Dosis von DMBA verabreicht, die in etwa 50% der Tiere Tumore am Brustdrüsengewebe verursachte. Zusätzlich wurden die Tiere entweder exponiert oder scheinexponiert. Während der Exposition erfolgte die Palpation (Abtastung), nach 3 Monaten die Tötung der Tiere. Eine genaue pathologische Untersuchung schloss sich an. Da die Tiere während der Nacht getötet wurden, konnte Melatonin in den Pinealorganen und im Serum bestimmt werden.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine flussdichtenabhängige Suppression der Melatoninsynthese sowie eine fast lineare Beziehung zwischen Flussdichte und vermehrtem Auftreten von Geschwüren [161]. Diese Befunde werden als erster greifbarer Hinweis betrachtet, dass in einem geeigneten Tiermodell schwache Magnetfelder das Auftreten von induziertem Brustkrebs verstärken kann (Promotion) [140; 157; 162; 163]. In den USA wurden diese Studien mit erheblichem Aufwand wiederholt, allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen [164]. Diese Unterschiede können u.a. in den untersuchten Tieren (unterschied-

liche Zuchtlinien), unterschiedlicher Ernährung und unterschiedlicher Krebsentstehungsraten begründet sein. Neuere Studien zeigen überdies, dass Wiederholungsexperimente zur Wirkung auf Melatonin zu insgesamt sehr unterschiedlichen Resultaten führen [100; 162; 165].

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser kurzen Übersicht sollte gezeigt werden, dass das Hormon Melatonin an einer Reihe physiologischer Funktionen beteiligt ist und möglicherweise durch Radikale verursachte Schäden verhindern kann. Andererseits wurde wiederholt gezeigt, dass magnetische bzw. elektrische Felder die Synthese von Melatonin unterdrücken können. Schließlich weisen eine Reihe epidemiologischer Daten darauf hin, dass die Exposition zu magnetischen, elektrischen und elektromagnetischen Feldern gesundheitliche Schäden verursachen können, wenngleich die absoluten Auswirkungen unterschiedlich diskutiert werden.

In der Melatonin-Hypothese werden diese drei Komplexe in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht. Zwar kann diese Theorie bislang nicht als bewiesen gelten, sie ist aber offenbar ausreichend fundiert, um als Begründung für verschiedene Forschungsvorhaben zu dienen.

Eines der größten Probleme in diesem Zusammenhang ist die bislang fehlende biologische Erklärung der Wirkungen schwacher Felder. Die übertragenen Energiemengen sind aus thermodynamischen Gründen viel zu gering, um eine signifikante Veränderung des ohnehin bestehenden thermischen Rauschens zu verursachen ($E \ll kT$). Nichtlineare Systeme werden daher zunehmend als mögliche Erklärungsversuche formuliert [166-168].

Die durch Mobiltelefone abgestrahlten Energien werden zu einem Teil (bis zu 50%, teilweise darüber) durch sie umgebendes biologisches Gewebe absorbiert, wobei insbesondere der Kopf und die Hand, die das Gerät hält, als unbeabsichtigte Absor-

ber fungieren. Die hierbei übertragenen Leistungen können ausreichen, um eine messbare Wirkung (Erwärmung) des Gewebes zu verursachen. Allerdings ist diese Erwärmung gering und stark von der Art und Ausrichtung der Antenne sowie von der Bauart des Mobiltelefons abhängig. Inzwischen sind Geräte erhältlich, die nur noch eine geringe Bestrahlung der Kopfpartie verursachen.

Aus den zuvor geschilderten Zusammenhängen ist es daher denkbar, dass das zentral im Gehirn lokalisierte Pinealorgan durch elektromagnetische Felder, die von Mobiltelefonen ausgehen, in seiner Funktion beeinträchtigt werden könnte. Zumindest ist ein solcher Zusammenhang konstruierbar und würde mutmaßlich zu einer Verunsicherung der Benutzer führen. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass präventive Forschungsarbeit geleistet wird, um mögliche Effekte von hochfrequenten Feldern auf die Melatoninsynthese aufzudecken oder auszuschließen. Hierdurch kann der Umgang mit einer relativ neuen, sehr attraktiven Technologie von unbegründeten Ängsten befreit oder die Betreiber rechtzeitig vor realen Gefahren gewarnt werden.

*Prof. Dr.rer.nat. Alexander Lerchl,
International University Bremen,
School of Engineering and Science*

Die gesamte Studie mit einem umfangreichen Literaturverzeichnis wird in Kürze bei der Forschungsgemeinschaft Funk in der Reihe „Edition Wissenschaft“ Ausgabe 16/2002 veröffentlicht.

¹ Das Pinealorgan der Wirbeltiere, auch als „Zirbeldrüse“ oder *Epiphysis cerebri* bezeichnet, entspringt ontogenetisch dem Zwischenhirn (daher *cerebri*) und ist anatomisch über ihm lokalisiert (daher *epiphysis*). Die an einen Pinienzapfen erinnernde Form schließlich erklärt das Wort *pinealis*.

² Für beide englischsprachigen Begriffe gibt es keine allgemein anerkannte deutsche Übersetzung.

³ Unter elektromagnetischen Feldern versteht man hochfrequente Felder, bei denen sich die magnetischen und die elektrischen Komponenten nicht mehr trennen lassen (ca. > 30 kHz). ■

Langzeit

mit einem DMBA-induzierten Brusttu

Einleitung

Bis zum Ende des Jahres 2000 gab es weltweit mehr als 200 Millionen Mobilfunknutzer. Der damit verbundene Anstieg an Emissionen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (EMF) hat zu Besorgnissen ob möglicher gesundheitlicher Gefahren geführt. Insbesondere eine Publikation von Repacholi et al. (1) nährte Zweifel an der Sicherheit der mobilen Telekommunikation. Die Autoren fanden eine verstärkte Entwicklung von genetisch bedingten Lymphomen in gentechnisch veränderten Mäusen, wenn diese HF-Feldern (900 MHz, gepulst mit 217 Hz) ausgesetzt wurden. Andere Studien fanden hingegen kaum bzw. keine Hinweise, dass die schwachen Felder des Mobilfunks eine karzinogene oder krebserregende Wirkung haben könnten (Review von Moulder et al. (2)). Da der Mobilfunk jedoch eine relativ neue technische Entwicklung ist und selbst ein geringfügiger krebserregender Effekt Tausende von Menschen treffen könnte, hat die WHO ein Internationales EMF-Projekt ins Leben gerufen, das weitere experimentelle und epidemiologische Studien vorsieht. Dazu zählen auch Untersuchungen an Tieren mit chemisch induzierten, also künstlich im Labor hervorgerufenen Tumoren, wie in dieser Arbeit durchgeführt.

Material und Methoden

– *Tiere und Krebsinduktion:*

Die Experimente waren vom Tierschutzkomitee des Regierungspräsidenten Tübingen