

Melatonin

Aus Wikibooks



Dieses Buch steht im Regal Medizin.

Melatonin, das Hormon der Zirbeldrüse des Menschen "Drakula" unter den Hormonen

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung
- 2 Wirkungen des Melatonin beim Menschen
- 3 Besondere Wirkungen des Melatonins bei Tieren
- 4 Melatoninsynthese
- 5 NA-Rezeptoren und Melatoninsynthese
 - 5.1 Weitere bekannte Einflüsse auf die Melatoninsekretion
- 6 die Melatoninrezeptoren
- 7 Links

Einleitung

Das Hauptsekretionsprodukt der glandula pinealis, corpus pineale, Epiphyse, epiphysis cerebri, Zirbeldrüse oder einfach Zirbel ist das von dem amerikanischen Hautarzt Aaron Lerner 1958 gefundene Indolamin Melatonin, das über Serotonin aus der Aminosäure Tryptophan entsteht. Der Name Melatonin entstand wohl aus Mela, von griechisch schwarz und -tonin von der Eigenschaft des "Pinealisfaktors" Melatonin die Pigmentierung der Haut von Amphibien zur Aggregation von Melanin anzuregen. (-tonin vielleicht auch in Anlehnung an die Vorläufersubstanz Serotonin). Wahrscheinlich wurde der Begriff Melatonin im Jahre 1917 durch McCord und Allen erstmals erwähnt, möglicherweise aber erst ab 1958 durch A. Lerner. Das Hormon wird mit einem circadianen Rhythmus zyklisch in geringen Mengen ins Blut abgegeben, und "informiert" so den gesamten Körper über die aktuelle circadiane Phasenlage ("timing information" laut Reiter RJ). Möglicherweise wird auch ein geringer Teil über den Subarachnoidalraum oder den 3. Ventrikel in den Liquor abgegeben. Eine geringe extrapineale Melatoninproduktion findet sich auch in der Retina und im menschlichen Ziliarkörper (siehe Martin XD 1992). Melatonin übt in der Retina lokal einen Einfluss auf die Photorezeptoren aus (Cahill GM 1995). Melatonin wird auch in der Harderschen Drüse (einer besonderen Tränendrüse bei einigen Tieren) und den enterochromaffinen Zellen des Intestinums gebildet. Bei der Eidechse Iguana wurde auch eine geringe circadian-rhythmische Melatoninproduktion im Parietalorgan (3. Auge) mit anscheinend nur lokaler Bedeutung der Lichtadaptation nachgewiesen (Tosini, Menaker 1998 j neurosci). Bei der Ratte wurde festgestellt, dass auch in den SCN-Kerngebieten eine geringe Melatoninsynthese stattfindet. Zur Zeit wird vermutet, dass bei den Wirbeltieren alle Zellen mit Photorezeptor-Eigenschaften gleichzeitig rhythmische Melatoninproduzenten sind (Tosini, Menaker 1998).

Melatonin findet sich beim Menschen, bei Tieren, Pflanzen und sogar bei einzelligen und stammesgeschichtlich sehr alten Algen (3 Milliarden Jahre) zum Beispiel bei *Gonyaulax polyedra*. Die Melatoninsekretion erfolgt hauptsächlich während der Dunkelheit. Tagsüber wird kaum Melatonin gebildet. Auf Grund der unterschiedlichen Lichtverhältnisse während der Jahreszeiten, ergibt sich so neben der circadianen (täglichen) Rhythmik auch eine jährliche Rhythmik. Im Winter wird das Melatonin über einen längeren Zeitraum produziert und ins Blut abgegeben als im Sommer. Bojkowski und Arendt haben 1988 auf dem 52. Breitengrad keinen signifikanten Jahresrhythmus für den 24 Stunden 6-Hydroxymelatonin im Urin messen können. Trotzdem hat das Melatonin eine Funktion auch als circaanuales Hormon, mit einer anderen Sekretionsform im Winter als im Sommer. Säugetier-Pinealozyten haben offenbar ihre eigene zellulären circadiane Schrittmacherfunktion verloren, im Gegensatz zu den entsprechenden Zellen bei

anderen Wirbeltieren (Vögeln zum Beispiel). Das gleiche gilt für ihre Photorezeptorfunktion.

[Man könnte vielleicht sogar auch von einem "circamensilen" Rhythmus (zumindest bei der Frau) und einem "circavitalen" Rhythmus beim Menschen sprechen wenn man die unterschiedlichen Melatoninwerte zu bestimmten Lebensabschnitten betrachtet. Ob es einen "circalunaren" Rhythmus des Melatonin gibt ist unbekannt. Voll- und Neumond könnten einen Einfluss auf die lichtabhängige Freisetzung von Melatonin haben (Adey WR 1981, Wiltschko W 1983) Bei manchen Wassertieren wurde ein sog. tidaler, also gezeitenabhängiger Rhythmus (aber nicht des Melatonins) gefunden]

Die Körperkerntemperatur verändert sich dagegen bei tagesaktiven Tieren und dem Mensch genau andersherum als die Melatoninsekretion. Seit schon über 100 Jahren ist bekannt, dass unsere Temperatur tagsüber höher ist (um ca 0,5 Grad) als nachts (Strassman 1991). Die zentrale Steuerung der Körpertemperatur und die circadiane Rhythmik werden beide vom vorderen Zwischenhirn gesteuert, und zwar von den suprachiasmatischen Kernen SCN (circadiane Rhythmik) und dem vorderen Hypothalamus (präoptische Region POA). Ein derartiger circadianer Rhythmus der Melatoninkonzentration hat sich bis hinunter zu Einzellern gezeigt. Die typische kräftige Rhythmik der Melatoninkonzentration unterliegt beim Menschen einem altersbedingten Wandel. Bis zum 3. Lebensmonat wird kaum Melatonin gebildet. Danach steigen die Serummelatoninwerte an und es zeigt sich allmählich der circadiane Zyklus. Zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr werden die höchsten Melatoninkonzentrationen erreicht (Waldhauser 1998). Ältere Menschen zeigen nachts nicht mehr so hohe Melatoninwerte wie junge Menschen. Möglicherweise ist das auch der Grund für häufigere Klagen über Schlafstörungen bei älteren Menschen. Bei jungen Menschen beobachtet man einen etwa 12-fachen Anstieg der Melatoninwerte in der Nacht, während der Anstieg beim alten Menschen nur etwa dreifach ist (Igushi 1982). Auch Blinde zeigen oft die lichtabhängige circadian-rhythmische Melatoninsekretion. Möglicherweise sind die Photozeptoren die den retino-hypothalamischen Trakt beeinflussen nicht mit den Stäbchen und Zapfen identisch, mit denen wir sehen. Auch über eine extraokuläre Lichtwirkung auf Melatonin und Körpertemperatur wurde berichtet (Campbell). Eine chirurgische Entfernung der Zirbeldrüse (Pinealektomie) führt zum Verlust der rhythmisch-circadianen Melatoninkonzentrationen und des Melatonins selbst im Blut beim Menschen. Der circadiane Rhythmus der Melatoninwerte wird von gelegentlichen episodischen Melatoninpeaks überlagert, die die Melatoninkonzentration bis auf den doppelten Wert ansteigen lassen können. (Vaughan 1978, Weinberg 1979, Mullen 1981). Es wurden stündliche bis zweieinhalb minütige Intervalle beobachtet. Melatoninrezeptoren haben sich bis jetzt vor allem im SCN (nn suprachiasmatici) finden lassen, aber auch in der pars tuberalis der Hypophyse, den nn. paraventricularii des Thalamus und in der Area postrema. Die Rezeptorenzahl wird durch den Melatoninintiter negativ beeinflusst.

Pharmakokinetik: Halbwertszeit. Bei der Ratte ca 15 Min. Intravenös appliziertes Melatonin hat beim Menschen eine Halbwertszeit von 30 Sek - ca 6 Minuten. (Epstein FH new eng j med 1997). HWZ: 30 -50 Minuten nach oraler Gabe. Bioverfügbarkeit. ? (scheint gut zu sein)

Melatoninabbau/Ausscheidung. Das Melatonin wird in der Leber hauptsächlich zu 6-Sulphatoxymelatonin umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 20 bis 50 Minuten je nach Applikation. Bei der Ratte beträgt die Halbwertszeit etwa eine Viertelstunde.

Typische Melatoninkonzentrationen beim Menschen: (1 pg = 0,000000000001 Gramm)

Kind: bis etwa 300 pg/ml nachts

junger Erwachsener: 10 - 40 pg/ml am Tag und etwa 60 - 120 pg/ml nachts

ältere Menschen: 20 - 50 pg/ml nachts

Unerwünschte Wirkungen des Melatonin als Pharmakon. Melatonin wird als körpereigenes Hormon, das auch nicht patentierbar ist, gut vertragen. Dosen bis 300 Gramm/Tag wurden bei Selbstversuchen und

Studien recht gut vertragen. Dabei blieben dann die Melatoninwerte über 24 Stunden lang erhöht. Heutige Melatonindosen liegen aber eher im unteren mg-Bereich und gehen sogar herunter bis auf 0,1 mg/die. Bei diesen Werten ist immer noch eine deutliche Wirkung zu beobachten. Nach Gabe des Melatonin gehen dann die Konzentrationen kurzzeitig hoch, um bald wieder abzufallen. Gaben von Melatonin von 0,1 mg führen zu (kurzzeitigen) Konzentrationen, wie sie bei Gesunden gefunden werden können.

Beobachtete unerwünschte Wirkungen: Hypothermie, Schläfrigkeit-Benommenheit am Tage, verlängerte Reaktionszeit, Hautrötungen, Bauchkrämpfe, Sehstörungen, Kopfschmerzen (ähnlich der Migräne) und Durchfälle. Der Zeitpunkt der Melatoningaben zur Phasenlage, Dosierung, sowie Leber- und Nierenfunktion sind wichtig. In den USA ist Melatonin als Nichtpharmakon zugelassen und wird teilweise mit Benzodiazepinen zusammen in Tablettenform angeboten. Die genaue Dosis ist dort nicht immer genau erkennbar. In der Vergangenheit wurde nichtsynthetisches Melatonin aus Rinderepiphysen verwandt. In Europa scheint nur synthetisches (sicher BSE -freies) Melatonin verkauft zu werden.

Wirkungen des Melatonin beim Menschen

Die wichtigste Wirkung des Melatonins liegt in seinen hypnotischen, also schlaffördernden Eigenschaften und dem Einfluß des Melatonins auf verschobene Wach/Schlafrythmen wie sie vom jet lag oder von bestimmten Phasenverschiebungen mit Krankheitswert bekannt sind. So erhöht das Melatonin die Schlafeffizienz, und verkürzt die sleep latency (Zeit bis zum Einschlafen). Melatonin ist aber nicht mit einem üblichen Schlafmittel zu vergleichen. Der nächtliche Melatoninpeak scheint eine Art Triggerwirkung zu haben, die den Schlaf einleiten könnte. Waldhauser entdeckte 1990 dass Melatonin als Medikament die frühen Schlafphasen verkürzt, und den REM-Schlaf verlängert. Diese Wirkungen werden bereits heute durch Melatonin oder Melatoninanaloga therapeutisch genutzt. Es gibt auch die Hypothese, dass der durch den nächtlichen Anstieg des Melatoninspiegels ausgelöste Temperaturabfall (Hypothese) einer der Trigger für das Einschlafen sein könnte (Bubenik GA 1998 biol signals recept).

Das Melatonin gilt außerdem als der effektivste "Radikalen-Fänger" des Menschen, mit noch größerer Wirkung als das reduzierte Glutathion oder Vitamin E. Es ist sowohl im Fettgewebe als auch in wässriger Umgebung wirksam. Die Schutzwirkung gegen Radikale zeigt sich allerdings erst bei relativ hohen Blutkonzentrationen. Nicht nur Melatonin selbst ist wirksam gegen oxidativen Stress sondern auch die Vorläufersubstanz N-Acetyl-Serotonin. Die Wirkung des Melatonin zeigt sich zum Beispiel nach Bestrahlung mit ionisierender Strahlung, nach Safrol-Gabe (Ein Karzinogen), nach Paraquat-Gabe und dem leberschädlichen Tetrachlorit (Tetra). In diesem Zusammenhang soll Melatonin auch die Bildung des grauen Stars hemmen.

Das Hormon Melatonin hat eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem.

T-Helfer-Lymphozyten produzieren unter Melatonineinfluß mehr Interleukin 2 und Interleukin 4 (Maestroni GJ 1993), und Melatoninrezeptoren haben sich auf CD4+ Lymphozyten gefunden (aber nicht auf B-Lymphozyten). Melatonin könnte so einen Teil der das Immunsystem hemmenden Effekte des Stress kompensieren, da Melatonin unter Stress vermehrt ausgeschüttet wird. Melatonin erhöht die zytotoxische Wirkung der NK-Zellen (natural killer cells). Die immunsuppressiven Effekte des Kortisols können durch Melatonin wieder aufgehoben werden. Cardinali beschreibt 1998 (neuroendocrinolgy) dass Entzündungsparameter bei Mäusen mit Arthritis einem 24 Stunden Rhythmus folgen, der bei alten Mäusen weniger ausgeprägt als bei jungen Mäusen ist. Gleichzeitig beobachtete er dass eine Arthritis bei Mäusen zu einem Abfall des Melatonins führte. Die circadianen Schwankungen von Immunparametern könnten aber auch von der "locomotor-activity" abhängen, und bei nachtaktiven Tieren (die ja nachts auch maximale Melatoninwerte zeigen) andere Gipfelwerte zeigen wie tagaktive Tiere (Plytycz B 1997 arch immunol ther exp).

Melatonin hemmt die geschlechtliche Differenzierung vor der Geburt (daran gibt es heute kaum Zweifel), sowie die Fruchtbarkeit (in höheren Dosen) beim Erwachsenen. Daher ist es auch als Antikonzeptionsmittel

im Gespräch. Bei weiblichen Ratten scheint Melatonin auch einen Effekt auf die LH Sekretion zu haben. Störung des regelmäßigen Melatoninsekretionsrhythmus scheint die Eireifung zu beeinflussen und damit die Fruchtbarkeit bei der Ratte herabzusetzen (Walker RF 1982 und Blandon RU 1939). Beim Menschen wird eine geringe Melatoninspiegelabsenkung um den 12. Tag des Zyklus der Frau gefunden (Arendt J 1978 neural transm, Hariharasubramanian N 1985). Aufgrund dieser Einflüsse auf die Fruchtbarkeit wurde im Zusammenhang mit der Epiphyse auch von der "Wächterin der Keuschheit" gesprochen.

Auch über eine krebshemmende Wirkung des Melatonins gibt es Berichte. Diese werden über die zellschützende Wirkungen (vor Radikalen), die immunstimulierende Wirkung und den antiproliferativen, antimitotischen Effekt des (hauptsächlich inhibierend wirkenden) Melatonins erklärt. Christian Bartsch erklärt sich diesen tumorhemmenden Effekt des Melatonins mit seiner Wirkung auf die Gonaden und ihre Hormonproduktion. Niedriges Melatonin könnte zu desynchronisierten endokrinen Rhythmen führen und zu einer Entwicklung ultradianer Sekretionsrhythmen (Bartsch C 1985 j pineal res). Allerdings gibt es bis jetzt keinen Nachweis dass von außen zugeführtes Melatonin die Wahrscheinlichkeit für das Überleben von Krebspatienten erhöht. Allerdings könnte es ihre Überlebenszeit verlängern. Neben Melatonin gibt es weitere zytostatische Pinealisfaktoren die das Tumorwachstum hemmen (Shah PN 1983 cancer res). Die Substanzen liegen einerseits unter 500 Dalton (Bartsch H 1987 j neural transm) andererseits im Bereich 2000-6000 Dalton (Noteborn HPJM 1989 j pineal res). Diese noch unbekanntenen Faktoren zeigen ein circaanuales Wirkungsmaximum im August, wofür das Melatonin wiederum verantwortlich sein könnte (Bartsch H 1987 fundamentals and clinics in pineal res). Der Brustkrebs ist im Sommer häufiger als im Winter beobachtet worden, andererseits haben Frauen mit Brustkrebs eine gestörte Melatoninsekretion mit verringertem nächtlichen Anstieg und verschobener Phasenlage (Bartsch C 1981 j neural transm, Cohen M 1978 lancet). Dabei scheinen die verringerten Melatoninspiegel auch zusätzlich stadienabhängig sich zu verändern. Laut Christian Bartsch könnte beim Prostata- und beim Brustkrebs folgendes Sekretionsmuster des Melatonin als Zeichen einer Interaktion Tumor-Pinealis typisch sein:

- Anstieg des Melatonin in einer sehr frühen Phase der Erkrankung
- Abfall des Melatonin stadienabhängig und abhängig vom Wachstum des Tumors
- Wiederanstieg des Melatonin wenn es zu einem zweiten Wachstumsschub des Tumors kommt

Cohen vermutete einen Zusammenhang mit vermehrter Verkalkung der Zirbeldrüse, und meinte dass die Melatoninsekretionsstörung nur beim östrogenrezeptornegativen Brustkrebs zu beobachten sei. Auch beim Prostatakrebs kommt es zu einem Melatoninabfall um 60-70% und einem Abfall vom Stadium I bis III. In allen diesen Situationen scheint eine veränderte pineale Melatoninsekretion die Ursache zu sein. Allerdings gibt es auch Berichte über eine vermehrte Melatoninsekretion im Zusammenhang mit Krebs (Blask DE in Miles A 1988 Melatonin - clinical aspects). Möglicherweise wurde dabei aber nur das Tagesmelatonin untersucht bzw. die Therapie und besondere Beleuchtung außer Acht gelassen (Bartsch C).

Die von manchen Autoren behaupteten "Wundereigenschaften" haben sich beim Menschen bis jetzt noch nicht beweisen lassen. So wird dem Melatonin eine angebliche lebensverlängernde Wirkung zugeschrieben. Diese lebenszeitverlängernde Wirkung soll durch die Schutzwirkungen des Melatonins gegen Zellschäden entstehen, die ja eine Ursache (von mehreren) für die Zellalterung sind. Allerdings müsste dann ein Mensch Melatonin hochdosiert jeden Tag einnehmen (oder eine Retardform in anderen Intervallen), und das seit seiner Geburt für sein ganzes Leben! Dies hätte wahrscheinlich Folgen für die Fortpflanzungsfähigkeit, sexuelle Entwicklung und die circadianen Rhythmen des Individuums. Die Abnahme der Melatoninkonzentration mit dem Lebensalter ist die Folge und nicht die Ursache des Alterns. Denn die Zirbeldrüse des alten Menschen zeigt häufiger die Zeichen einer bindegewebigen Umwandlung und der Verkalkungsgrad nimmt bekannterweise mit dem Alter zu. Die "Zellschaden-Hypothese" des Alterns ist auch nur eine Hypothese unter vielen. Bei der Maus, der Fruchtfliege und vor allem dem Wurm *c. elegans* wurden Gene entdeckt, die das Altern beeinflussen und heute wird einer genetischen "Uhr" die unsere maximale Lebenserwartung bestimmen soll, die größte Rolle bei der Begrenzung der Lebenserwartung zugeschrieben. Neben den genetischen Ursachen des Alterns wird auch ein durch Mitochondrienschaden bedingter Effekt auf das Altern der Pinealiszellen angenommen: die geringere ATP-Produktion der

Mitochondrien in den Pinealozysten soll zu einer Zunahme der Konzentration von Pyrophosphat führen, was sich mit Kalzium verbindet und zur Bildung der Pinealisverkalkungen beitragen soll. Nach dieser Annahme müßte die Verkalkungen Ausdruck einer Alterung des Pinealozysten sein, mit wahrscheinlich verminderter Sekretion. Außerdem gibt es eine "Telomer-Hypothese" des Alterns, und eine interessante "Energie-Hypothese" des Alterns (warum lebt die "träge" Schildkröte etwa 150 Jahre, und die flinke Maus nur etwa 3 Jahre ? Dahinter scheint ein maximaler gesamter Energieumsatz pro Gramm Körpergewicht zu liegen, die für allen Lebewesen konstant ist. Da es in der Medizin/Biologie immer Ausnahmen von biologischen Gesetzen gibt - ist diese Beobachtung wohl nicht immer für exakt alle Tiere zutreffend) Aber zurück zum Melatonin: Fasten erhöht die Melatoninproduktion ebenfalls, und verlängert andererseits die Lebenserwartung, da hungernde Ratten länger leben. Nachts nimmt die Schmerzempfindung ab. Diese circadianen Schwankungen der Schmerzempfindung werden durch Opioidrezeptor (μ) Antagonisten durchbrochen (Ebadi M 1998 j pineal res). Allerdings ist Melatonin kein Schmerzmittel!

Melatonin wirkt sich auch auf den Hormonhaushalt aus. Beim Menschen ist eine Hemmung des STH beobachtet worden, während Prolaktin, LH und FSH offenbar nicht beeinflusst werden. Beim Hamster kommt es durch Melatonin zum Abfall von FSH, LH, Prolaktin, TSH, T₃, T₄, STH und auch von Somatostatin. Bei einigen Tieren führt Melatonin zur Gonadenatrophie. In Holland wurde eine tägliche 75 mg Melatoningabe zur Empfängnisverhütung erprobt, die zur Östrogenblockade führt. Vereinfacht kann abgenommen werden, dass das Melatonin eine inhibitorische Rolle für das gesamte endokrine System spielt (Wurtman RJ, Cardinali DP 1974 textbook of endocrinology). Dazu passt auch, dass die Pinealoektomie bei der Ratte dazu führt, dass Gonadensteroid, FSH und Prolaktinwerte ansteigen (Kamberi IA 1968). Im SCN führt Melatonin zu einer Herabsetzung der Vasopressinproduktion (Watanabe 1998 brain res).

Körperkerntemperatur: Melatoningaben am Tage erniedrigen die Körperkerntemperatur bei jungen Menschen (nicht bei Frauen in lutealen Menstruationsphase und bei alten Menschen) um etwa 0,3 - 0,4 Grad. In der Nacht erhöht zugeführtes Melatonin die Temperatur um etwa den gleichen Betrag (Cagnacci A 1997 j biol rhythms). Cagnacci ist der Meinung, dass das Melatonin über einen noch unbekanntem Mechanismus an der Regelung der Körpertemperatur beim Menschen beteiligt ist. Melatonin hat einen Einfluss auf die Wärmeabgabe des Körpers, vielleicht durch eine Beeinflussung der Durchblutung der Peripherie. Melatonin wirkt auch blutdrucksenkend.

Besondere Wirkungen des Melatonins bei Tieren

- Winterschlaf, braunes Fettgewebe (BAT),
- Hautfarbe und Fellfarbe: Schon relativ lange weiß man, dass das von der Zirbeldrüse gebildete Hormon Melatonin die Hautfarbe mancher Amphibien bleichen kann (blanching). Bei einigen Tieren kann man auch beobachten, dass sich tagsüber die Haut dunkler färbt, und nachts blasser wird. Bei Säugetieren hat das Melatonin keinen Einfluß auf die Melanozyten der Haut.
- Brutverhalten. Viele Tiere haben ein jahreszeitabhängiges Brutverhalten.
- Körpertemperatur: hohe Melatoningaben erniedrigen die Körpertemperatur (Rozenboim I 1998 Am j physiol). Melatonin führt beim Huhn zu vermehrter Wärmeabgabe durch verstärkte Verdunstung von Wasser auf der Haut.
- Förderung des Knochenwachstums bei der Ratte (Roth JA 1999).

Melatoninsynthese

Die meisten Angaben über die biochemischen Vorgänge bei der Melatoninsynthese stammen von Untersuchungen an Tieren, vor allem Ratten, Hühnern, Mäusen, Fischen und Affen. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Forschungsergebnisse nicht von einem Tier auf ein anderes problemlos übertragbar sind. Gerade zwischen Vögeln und Säugetieren haben sich Unterschiede gezeigt, aber auch manchmal innerhalb einer Spezies. Daher ist die Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen problematisch. Auch innerhalb einer Spezies gibt es Unterschiede, gerade bei Labortieren konnte dies gezeigt werden. Das Hormon Melatonin entsteht beim Menschen hauptsächlich in der Zirbeldrüse (glandula pinealis) dem

"photothermoendokrinen Transducer" des Menschen (Underwood 1990). Aber auch in der Retina wird Melatonin erzeugt, das aber wohl nur eine Bedeutung als Gewebshormon hat. Interessanterweise zeigt die Melatoninbildung in der Netzhaut von Mäusen eine eigene Rhythmik, die auch erhalten bleibt, wenn die Mäuse konstantem Licht ausgesetzt werden. Bei isolierten Netzhäuten konnte dieser Rhythmus bis zu vier Tage als gedämpfte Schwingung beobachtet werden, also mit abnehmender Amplitude (Tosini G 1998). Dies ist der einzige Fall eines "circadianen Uhrwerks" außerhalb der SCN-Kerngebieten bei Säugetieren. Im Gastrointestinaltrakt wird ebenfalls Melatonin gebildet, wenn auch nur in geringer Menge. Saarela S ist 1993 (life sci vol 54) der Meinung gewesen, das das im GI-Trakt gebildete Melatonin unter bestimmten Umständen die pineale Melatoninbildung übersteigen könnte. Die Melatoninsynthese verläuft zyklisch nach einem circadianen Rhythmus und wird durch Licht stark beeinflusst. Nachts kommt es bei Dunkelheit zu einem Maximum der Produktion. Etwa 5 Stunden nach Dunkelheit erreicht der Melatoninspiegel seinen Maximalwert. Nach anderen Angaben beginnt der Melatoninspiegel etwa gegen 21.00 bis 22.00 an zu steigen. (Bei älteren Menschen zu einem früheren Zeitpunkt) Interessanterweise ist der nächtliche Melatoninpeak nach einem Tag in hellem Licht besonders stark ausgeprägt (Park SJ 1999).

Bei allen untersuchten Wirbeltieren hat sich dieser circadiane Rhythmus der Melatoninbildung gezeigt. Die Produktion und Sekretion des Hormons steht unter der Kontrolle des circadianen Pacemakers SCN, über den noradrenerge Fasern die Zirbeldrüse erreichen und die Drüse über den augenblicklichen Helligkeitswert der Umwelt informieren. Der SCN erhält über den retino-hypothalamischen Trakt Afferenzen der Netzhaut. Während der Hellphase (also tagsüber) sind bestimmte Photorezeptoren der Netzhaut in einem hyperpolarisierten Zustand, was dazu führt dass der retinohypothalamische Trakt Neurone des SCN nicht erregen kann. Ab etwa 200-400 lux (Licht einer Leuchtstofflampe) beginnt die Melatoninsekretion abzusinken und ab etwa 600 lux beginnt die maximale Unterdrückung. Übliches Tageslicht kann Werte bis 10000 lux erreichen. Interessant ist die Feststellung, dass blaues Licht (509 nm Wellenlänge) beim Menschen am meisten die Melatoninplasmawerte senkte (Brainard 1985). Es wird in diesem Zusammenhang auch von einer retino-hypothalamischen Achse gesprochen (RHPA). Bei Vögeln wirkt Licht direkt auf die Zirbeldrüse und beeinflusst die Melatoninsekretion. Die circadian - rhythmische noradrenerge Innervation der Drüse bewirkt circadian - rhythmische Aktivitätsänderungen diverser Enzyme des Pinealocyten und beeinflusst damit die Melatoninproduktion erheblich. Neben diesem noradrenergen Einfluß gibt es noch einige andere Einflüsse auf die Melatoninsynthese. Bis jetzt hat sich für das Melatonin kein Speichermechanismus finden lassen. Da Melatonin die Zellmembran relativ ungehindert passiv überwinden kann, kann angenommen werden dass der extrazelluläre Melatoninspiegel die intrazelluläre Melatoninkonzentration widerspiegelt. Im Januar 1998 wurde eine doppelt-blind-Untersuchung veröffentlicht, die zu beweisen schien, dass es eine extraokuläre Beeinflussung der circadianen Melatoninrhythmik und auch der Temperaturrehythmik durch Licht gäbe (Campbell SS 1998 science). Bestrahlung der Kniekehle mit Licht zur Nachtzeit veränderte die Phasenlage sowohl der Melatoninsekretion wie auch die der Temperaturkurve. Die Ursachen dafür sind nicht bekannt. Campbell vermutet eine Wirkung über CO, NO oder das Hämoglobin. Möglicherweise hat diese Beobachtung etwas mit den im menschlichen nervus optikus (und in anderen Strukturen) gefundenen Cryptochromen zu tun, die circadiane Rhythmen beeinflussen können. Bei Bakterien sind diese Eiweiße als Photolysasen bekannt. Diese Photolysasen gehören zu den Enzymen die DNA-Schäden beheben können. Sie sind interessanterweise für blaues Licht empfindlich (UV-näher) was ihre Aktivität erhöht (Miyamoto 1998 poc natl acad sci). SW Lockley aus Guildford wiederholte diese Versuche und konnte allerdings keinen Einfluß der Beleuchtung der Kniekehle auf den Melatoninhaushalt finden (Lockley et al 1998 j clin endocrinol metab).

[Melatonin hatte in phylogenetischer Vorzeit wohl andere Aufgaben als heute. Wahrscheinlich war es zu Beginn nur ein Molekül mit Schutzwirkung vor den Schäden des Lichts. Später ein Signal für die Hellphase. Die Kontrolle des (Ur)Menschen über das Feuer ist ein Wendepunkt, so wie der heutige mitunter verschwenderische Umgang mit künstlichem hellem Licht ein weiterer (unter anderem) Wendepunkt ist, der die Wirkungen des Melatonins in einem anderen "Licht" für den Menschen erscheinen läßt. In Russland wird zur Zeit ein großer Spiegel am Mir-Raumschiff geplant, der das Sonnenlicht nachts auf Städte lenken soll, um die öffentliche Strassenbeleuchtung einzusparen (Projekt Snamja). Auch können wir beobachten dass unser Leben immer weniger traditionellen täglichen Rhythmen folgt]

Beim syrischen Hamster konnte im Jahre 1980 die Melatoninproduktion gemessen werden (Rollag et al). Tagsüber lag sie bei 1,6 pg/Min und stieg nachts auf 70 pg/Min. Die gesamte Menge des in 24 Stunden produzierten Melatonin lag bei 18 ng.

Tryptophan. Ausgangspunkt der Melatoninproduktion ist die Aminosäure L-Tryptophan, die aus dem Blut zur Zirbeldrüse gelangt, und dort von den melatoninproduzierenden Pinealozyten aufgenommen wird. Bei hohen Blutzuckerwerten wird vermehrt Tryptophan aus dem Blut aufgenommen. Durch (Insulinwirkung wird die Aufnahme von allen Aminosäuren mit Ausnahme des Tryptophan in die Körperzellen gefördert und es kommt zu einer vermehrten Freisetzung des an Transporteiuweise gebundenen Tryptophans) Dies führt zu höheren Tryptophanwerten im Blut und zu einer verbesserten Überwindung der Bluthirnschranke für das Tryptophan.

Es hat sich gezeigt, dass die Verfügbarkeit von Tryptophan sich bei der Ratte auf die Melatoninsekretion auswirkt (Sugden 1989, Huether 1992). Trotz hoher Tryptophanwerte in der Rattenzirbel ist das Enzym, das Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan umwandelt, nicht gesättigt. Beim Schaf hatte ein Tryptophan-loading allerdings keine Folgen. (gesättigt) Tryptophan scheint als einzige Aminosäure im Blut stark an Transportproteine gebunden zu sein. Angeblich soll etwa 90% des Tryptophan derartig gebunden sein, und nur 10% soll als freies Tryptophan vorliegen. (nach einer anderen Quelle 80%/20%). Die Aufnahme von Tryptophan ist wohl ein aktiver Prozess, der unter dem noradrenergen Einfluß auf Beta-Rezeptoren steht (Wurtmann 1969). Bei der Ratte sind die Tryptophanwerte zu Ende der Hellphase am höchsten. Beim Menschen können Tryptophangaben zu Müdigkeit führen.

TPH. Tryptophan wird im Zytoplasma der Pinealozyten zu 5-Hydroxytryptophan durch eine Tryptophanhydroxylase (TPH genannt) umgewandelt, die eine nächtliche Aktivitätssteigerung zeigt, die möglicherweise durch Noradrenalin (NA) vermittelt wird. Über eine Decarboxylase (Cofaktor ist Pyridoxalphosphat) entsteht aus 5-Hydroxytryptophan das Serotonin (5-Hydroxytryptamin 5-HT). In der glandula pinealis haben sich sehr hohe Serotoninkonzentrationen gefunden - höhere als in jedem anderen Gewebe. Möglicherweise wird ein Teil des Serotonins in zytoplasmatischen Vesikeln gespeichert. Daher wurde auch darüber spekuliert, ob die Pinealis als eine serotoninproduzierende Drüse anzusehen ist, da im Liquor circadian schwankende Serotoninwerte gefunden wurden (Garrick 1983). NA führt über eine Wirkung an Alpha1-Rezeptoren der Zellmembran zu einer Freisetzung von Serotonin aus der Zelle. Tagsüber werden höhere Serotoninwerte in der Rattenzirbeldrüse gefunden als in der Nacht (King 1984).

NAT/S-NAT/AA-NAT. Serotonin wird durch eine Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (NAT oder S-NAT oder auch AA-NAT bezeichnet) zu N-Acetylserotonin umgewandelt (NAS). Dieses Zwischenprodukt wird übrigens auch Normelatonin genannt und hat wie Melatonin antioxidative Schutzwirkungen (Lezoualch F 1998 j pineal res). Das Enzym NAT wurde sowohl in der Pinealis als auch in der Retina gefunden. Dieser biochemische Schritt ist durch NA stark steuerbar. Das Enzym NAT ist das am meisten die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmende Enzym der ganzen Melatoninsynthese. Die Enzymaktivität kann durch gleichzeitige (sog. chemisches AND gating) Stimulation von Alpha1- und Beta1-Rezeptoren der Zellmembran durch NA oder noradrenerge Agonisten auf das 100-fache gesteigert werden. (Mongolische Wüstenrennmaus: nur 5-fach) Daher ist eine genauere Betrachtung der Beeinflussung dieses Enzyms durch Catecholamine an den entsprechenden Rezeptoren angezeigt. Für eine ausreichende Erhöhung der NAT-Aktivität ist eine Erhöhung des intrazellulären Ca⁺⁺ notwendig (Zatz,Romero 1978).

HIOMT. Das Endprodukt Melatonin entsteht aus N-Acetylserotonin durch Hydroxyindol-O-Metyltransferase (HIOMT). Die Aktivität dieses Enzyms unterliegt ebenfalls einem circadianen Rhythmus mit nächtlichem Maximum, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei NAT (Ribelayga C 1997). Aber es wurden zusätzlich sehr langsame Aktivitätsänderungen über Tage oder Wochen beschrieben. Konstantes Licht über längere Zeit oder Unterbrechung der Innervation der Zirbeldrüse führten nach 3 Wochen zu einem Rückgang der Enzymaktivität um 70%. Bis um 40% ließ sich HIOMT durch das Neuropeptid Y (NPY) in seiner Aktivität steigern, was zu einem Anstieg des Melatonin führt. Nach Injektion von NPY (tagsüber) erhöht sich auch die NAT-Aktivität bei der Ratte.

Das Enzym HIOMT ist übrigens einem Enzym (DMPM) der Bakterie *Rhodobacter capsulatus* sehr ähnlich (Lacalle RA 1991 gene). DMPM verstärkt bei dieser Bakterie die Photosynthese bei Dämmerlicht.

NA-Rezeptoren und Melatoninsynthese

1. Beta-adrenerge Steuerung der NAT. Untersuchungen über mRNA für Beta1-Rezeptoren der Ratte haben gezeigt, dass die höchsten Konzentrationen im Gehirn in der Zirbeldrüse zu finden sind (Möller 1997). In der Autoradiographie zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung über das ganze Organ, mit unterschiedlicher Konzentration in einzelnen Zellen. Die mRNA Konzentration für Beta1-Rezeptoren zeigte bei Ratten einen circadianen Rhythmus, mit einem Maximum zum Zenith der Dunkelphase. Die Beta1-Rezeptorendichte der Zellmembran des Pinealozyten unterliegt einem circadianen Rhythmus, mit einer Zunahme zu Beginn der Dunkelphase (oder Ende der Hellphase). Die Rezeptorenzahl nimmt nach längerer Dunkelheit (mehrere Stunden) bzw nach längerer Einwirkzeit von Beta-Agonisten wieder ab (Pangerl 1990). Die Aktivität der S-NAT ist während der Hellphase sehr gering, und nimmt nach Beta-Rezeptorstimulation stark zu. Die adrenergern Nervenendigungen, die in der Pinealis vor allem in der Umgebung der Kapillaren, aber auch zwischen den melatoninproduzierenden Pinealozyten gefunden werden, setzen während der Dunkelphase NA frei, das sowohl an Beta- wie auch an Alpha-Rezeptoren bindet. Über zwischengeschaltete regulierende G(s)-Proteine wird nach Stimulation der Beta-Rezeptoren die Adenylatzyklase der Zellmembran aktiviert, was zu einer Zunahme an cAMP im Zytoplasma um das 7-10-fache führt (Ho 1989). Bei der Ratte wird nach 10 Minuten der NA-Freisetzung ein cAMP-Maximum erreicht, dem sodann ein langsamer cAMP-Abfall folgt. D.h. es kommt zu einem vorübergehenden cAMP-Peak. Der cAMP-Anstieg bestimmt die Aktivierung der NAT. Es kommt zu einer Aktivierung einer cAMP-abhängigen Proteinkinase. Zusätzlich initiiert der cAMP-Anstieg eine mRNA, die für die NAT-Aktivität wichtig ist. Ob diese mRNA für die SNAT oder für ein regulierendes Protein kodiert ist nicht bekannt. Interessant ist, das nach dem cAMP-Peak Zeitpunkt auch die dann auf einen niedrigeren Wert sich einpegelnden cAMP-Werte ausreichen, um die NAT aktiv zu halten. Möglicherweise steckt in dem kurzzeitig hohen cAMP-Wert eine Art Information, die einen bestimmten Transskriptionsprozess startet, der für die Aktivierung der NAT wichtig ist. Hohe cAMP-Werte führen auch zu einer Zunahme der Phosphodiesterase nach mehreren Stunden. (selbstlimitierender Effekt) Ältere Menschen, bei denen auch geringere circadiane Schwankungen der Melatoninsekretion beobachtet werden, zeigen eine Abnahme der Beta-Rezeptoren mit dem Alter (Reiter 1992 bioessays).

2. Alpha1-adrenerge Steuerung der NAT. Neben der Beta-adrenergen Innervation ist auch eine Alpha1-adrenerge Stimulation der NAT bekannt. Die Rezeptorendichte ist ähnlich hoch wie die der Beta-Rezeptoren. Es hat sich gezeigt, dass die alleinige Stimulation der Alpha1-Rezeptoren zu keinem Anstieg weder von cAMP, NAT oder Melatonin führt (Vanecek J,Sugden SS 1985). Vielmehr wird die gleichzeitige Stimulation der Alpha1-Rezeptoren die Wirkung am Beta-Rezeptor stark potenziert, und zwar um das ca 100-fache bei Anwesenheit von freiem Ca⁺⁺. Bei diesem Prozess spielt Proteinkinase C (PKC), eine Ca⁺⁺ abhängige Proteinkinase, eine wichtige Rolle. Alpha1-Agonisten führen zu einer raschen Translokation von PKC aus dem Zytoplasma zur Zellmembran, und es ist bekannt, dass PKC nur membrangebunden aktiv ist. Außerdem führt eine Alpha1-adrenerge Stimulation zu einer Zunahme an freiem Ca⁺⁺ im Zytoplasma. Möglicherweise hat die PKC aktivierenden Einfluß auf regulierende G(s)-Proteine oder die Adenylatzyklase durch einen Phosphorylierungsprozess. Neben diesem Beta-stimulierenden Effekt hat die PKC aber auch einen begrenzenden sozusagen limitierenden Effekt auf den Alpha1-Rezeptor zurück: es kommt zu einer Desensibilisierung des Alpha1-Rezeptors. Vielleicht ist das einer der Gründe für den Abfall des cAMP nach anfänglichem Anstieg. Nach Untersuchungen von Anthony Ho führt die noradrenerge Stimulation der Alpha1-Rezeptoren zu einem konzentrationsabhängigen intrazellulären pH-Anstieg durch Aktivierung der PKC. Neuroleptika hemmen die Alpha1-Rezeptoren (Hemmung von Calmodulin) und wirken daher melatoninsenkend (Ho 1991). Spätdyskinesien als Nebenwirkung einer Neuroleptikatherapie finden sich oft bei Menschen mit herabgesetzter Melatoninproduktion.

VIP. Das vasoaktive Protein VIP ist eine Substanz, die ebenfalls die Aktivität der NAT (bei der Ratte zumindest) beeinflusst. Es findet sich in Nervenendigungen innerhalb der Pinealis, und VIP-Rezeptoren

finden sich auf der Zellmembran des Pinealozyten. VIP führt zu einem raschen Anstieg des cAMP. Der VIP-Rezeptor ist ebenfalls über ein G(s)-Protein an eine Adenylatzyklase gekoppelt. (Bei Vögeln hemmt übrigens Noradrenalin die Melatoninbildung.)

Weitere bekannte Einflüsse auf die Melatoninsekretion

Auch Alpha2-Rezeptoren beeinflussen die Melatoninsynthese. Die Alpha2-Rezeptoren finden sich als Autorezeptoren präsynaptisch auf den Nervenendigungen in der Zirbeldrüse. Über die α_2 -Rezeptoren erfolgt ein "negativer feedback" für die Noradrenalinfreisetzung. (Langer 1980, Pelayo 1977). Der α_2 Agonist Clonidin hemmt denn auch die Melatoninbildung. Coffein hemmt die Melatoninbildung sehr stark während der Dunkelheit. Die Wirkung ist vergleichbar mit hellem Licht in der Dunkelphase, und ist additiv zum Lichteinfluss (Wright KP 1997 brain res). Die Wirkung wird entweder (oder gleichzeitig) durch eine Wirkung an Adenosinrezeptoren des Typs A2b und der Phosphodiesterase erzielt. Beim Menschen scheint Coffein übrigens die Pupillengröße nicht zu beeinflussen.

Stress, wie beispielsweise starke körperliche Anstrengung, erhöht die Melatoninsynthese um das 2-3 fache. Nach einem 20 Km Lauf wurden bei Versuchspersonen etwa doppelt bis dreifach so hohe Melatoninwerte gefunden (bei gleichem Hämatokritwert). Es wird vermutet, dass hier die massive Ausschüttung von Catecholaminen die Ursache ist. Auch Stress bei Versuchstieren (Kältereiz, sehr enger Bewegungsspielraum usw) führt zu einer Zunahme der Melatoninwerte. [Ich finde diese Versuche sehr bedenklich] Merkwürdigerweise wird in manchen Büchern und Publikationen über Melatonin behauptet dass Stress die Melatoninfreisetzung hemmen würde. Allerdings werden für diese Hypothese nie genaue Quellenangaben gemacht.

Auch Fasten (niedriger Kaloriengehalt der Nahrung) erhöht das Melatonin, vor allem das extrapineal gebildete (Rubenik 1992 j pin res, Stokkan 1991). Interessanterweise verlängert das Fasten auch die Lebenserwartung. Bei der Anorexia nervosa wird vermutet, dass die typische Art sich zu ernähren die Empfindlichkeit für Melatonin verändert (Reiter RJ 1988). Noradrenalin führt zu einem verstärkten Ca^{++} -Influx, sowie zu einer Freisetzung von intrazellulär gespeichertem Ca^{++} (Saez JC 1994), was die Produktion von Melatonin ankurbelt. GABA dämpft die NAT-Aktivität bei der Kuh und dem Schaf. VIP vasoaktives intestinales Peptid erhöht die NAT-Aktivität. Prostaglandine der E und F Reihe beeinflussen die NA-Empfindlichkeit bei der Kuh. Der ovarielle Zyklus beeinflusst offenbar ebenfalls die Melatoninrhythmik. Um den Ovulationszeitpunkt herum finden sich etwas niedrigere Werte. Hormone: Das CRF vermindert bei gesunden Probanden den Melatoninspiegel.

Genetik: Beim Hamster ist ein Gen (tau) bekannt, das sowohl die retinale als auch die pineale Rhythmik der Melatoninsynthese beeinflusst, sodass vermutet werden kann dass sich für beide Gewebe ein ähnlicher oder gleicher molekularer Mechanismus verbirgt (Tosini G 1998 brain res, Ralph MR 1990 science). (siehe: Genetik circadianer Rhythmen) Melatonin und Magnetfelder. Plötzliche Magnetfeldwechsel (plötzliche Flussdichteschwankungen) auch geringer Intensität über mehrere Stunden andauernd, führen zu einer Herabsetzung der NAT-Aktivität und der Melatoninsekretion in der Nacht. Mit einer Wirkung ab 1-10 Mikrot Tesla muß gerechnet werden. Magnetfeldfreie Räume sind dagegen als künstliche, vom Menschen geschaffene Räume anzusehen. Nähere Einzelheiten: Epiphyse, Melatonin und Magnetfelder.

Melatoninabbau/Ausscheidung. Alle Einflüsse, die den Melatoninabbau oder auch die Ausscheidung hemmen, erhöhen die Melatoninkonzentration. Dazu gehört zum Beispiel die Leberzirrhose. Das Melatonin wird in der Leber hauptsächlich zu 6-Sulphatoxymelatonin umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden.

Calcium: Spannungsgesteuerte Calciumkanäle (VDCC) des L-Typs beeinflussen bei Hühnern die Melatoninsekretion. Das Altern. Bei alten Ratten hat sich in der Dunkelheit eine geringere NAT-Aktivität gezeigt als bei jungen Ratten (Reiter 1981). Die NAT-Aktivität am Tage war aber bei jungen wie bei alten Ratten ähnlich hoch. Alte Ratten haben weniger Beta-Rezeptoren auf ihren Pinealozyten. Lebenslanges

Fasten hat bei Ratten dazu geführt, dass dieser Rückgang der Rezeptordichte teilweise verhindert werden konnte (Reiter 1992 bioessays). Auf alle anderen endokrinen Vorgänge des Menschen wirkt sich Fasten genau andersherum aus (Meites J 1990). Bei älteren Menschen verschiebt sich der Melatoninpeak zu einem früheren Zeitpunkt und ist "lockerer" an den Tag-Nacht Wechsel gekoppelt (Dijk DJ 1999).

Verkalkung der Zirbeldrüse (pineal calcification - PC) Es gibt eine Reihe von Hinweisen für eine Bedeutung des Verkalkungsgrades der Zirbeldrüse auf die Melatoninsekretion. Ob diese Verkalkungen (Azervuli, Konkremente, Hirnsand) zur Abnahme der Melatoninsekretion beitragen, bzw zur Störung der Rhythmik, ist noch nicht endgültig geklärt. Interessanterweise können diese Verkalkungen (zumindest bei meriones u.) wieder verschwinden, wenn die adrenerge Innervation der Zirbeldrüse unterbrochen wird (Champney 1985). Dieses deutet darauf hin dass sowohl die Bildung als auch der Abbau dieser Verkalkungen ein aktiver Prozess ist, der noradrenalinabhängig ist (Reiter RJ 1992 bioessays). Cohen und Kollegen vermuteten 1979, dass eine erhöhter Verkalkungsgrad der Zirbeldrüse die Melatoninsekretion herabsetzen könnte, was eine Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs spielen könnte (Cohen M 1979 lancet). Im Alter nimmt beim Menschen die Zahl der Verkalkungen innerhalb der Zirbeldrüse zu, dies kann auch bei der mongolischen Wüstenrennmaus (meriones unguiculatus) gut beobachtet werden. Gleichermassen verringert sich auch die Melatoninsekretion mit dem Alter, und die ausgesprochen deutliche circadiane Rhythmik wird schwächer. Dies passt gut zusammen. Es gibt jedoch auch Stimmen, die dem Verkalkungsgrad der Zirbeldrüse eine Bedeutung für die Melatoninsekretion absprechen (Vigh B 1998, Reiter RJ 1992 bioessays, Bojkowski/Arendt 1990 clin endocrinol, Commentz JC/Helmke 1981 acta endocr,).

Eine ganze Reihe von Medikamenten und anderen Wirkstoffen beeinflusst die Melatoninproduktion. Es muß beachtet werden, dass die Wirkung der einzelnen Medikamente spezies-abhängig ist, von der Dauer der Gabe und einer möglichen Vorerkrankung abhängt. Vom trizyklischen Antidepressivum Desipramin ist zum Beispiel bekannt dass seine Wirkung auf die Melatoninproduktion von den Dauer der Applikation abhängig ist. (so wie die Wirkung dieses Medikaments beim depressiv-kranken Mensch auch erst nach einiger Zeit einsetzt), akut gegebenes Desipramin scheint die Melatoninsekretion anzuheizen, während chronisch eingenommenes Desipramin über eine Downregulation von Beta-Rezeptoren entweder keinen Effekt oder sogar eine Hemmung bewirkt. (Die Wirkung bei Depressiven / Nichtdepressiven ist unterschiedlich !)

Für den Menschen können die Wirkprinzipien folgendermaßen beschrieben werden:

- Hemmung durch Beta1-Blockade
- Hemmung durch Alpha1-Blockade
- Hemmung durch Alpha2-Stimulation
- Steigerung durch Alpha2-Blockade
- Steigerung durch Noradrenalin uptake Inhibitoren
- Steigerung durch Phosphodiesterase - Hemmer

Medikamente die melatoninsenkend wirken: Betablocker: Atenolol Alprenolol Propranolol Metoprolol, Calciumkanalblocker wie Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Nimodipin (NAT-senkend).

Cyclooxygenasehemmer: Indomethazin hemmt NAT und Melatonin, Ibuprofen hemmt Melatoninbildung. Neuroleptika, Ethanol (Alkohol), Coffein (Kaffee, Cola), Glutamat, Benzodiazepine (?), trizyklische Antidepressiva (nicht immer), Clonidin als Alpha2 - Agonist. Prazosin hemmt die nächtliche Melatoninproduktion beim Schaf, während dieses Medikament bei der Ratte keine Wirkung hat. Neuroleptika.

Melatonin-Antagonist S22153. Nimodipin verstärkt die Hemmung der Melatoninsynthese durch Licht.

Substanzen und Medikamente die melatoninsteigernd wirken: Nahrungs-L-Tryptophan, Isoproterenol (Beta-Agonist) bei der Ratte, Isoprenalin als Beta1-Agonist steigert die NAT-Aktivität, L-DOPA, Adenosin, Tyramin (z.B. im Käse), Kokain, Lithium (TILAK Effekt ?). Phosphodiesterasehemmer Rolipram steigert die cAMP-Konzentrationen in der Nacht. Phenylephrin (Alpha1-Agonist) zusammen mit einem Beta-Agonist. MAO-Hemmer: MAO-A-Hemmer Chlorgylin wirkt wohl auf die MAO-A in den

Nervenendigungen und erhöht die Melatoninsekretion, während MAO-B-Hemmer Pargylin kaum Wirkung auf die Pinealozyten MAO-B hat. Tranylcypramin als unselektiver MAO-Hemmer erhöht das Melatonin. Der Serotonin-uptake-Hemmer Fluvoxamin. (Melatonin selbst ist wiederum ein MAO-Hemmer) Vitamin B6.

Krankheiten die Melatoninkonzentrationen beeinflussen. Bei der (hinteren) Uveitis mit Veränderungen an der Retina kommt es zu einer Verminderung der Melatoninwerte (Touitou Y 1986). Heroinabhängige haben normale Melatoninkonzentrationen. Aber Methadongaben erniedrigen das Melatonin. Naloxon erhöhte bei diesem Personenkreis die mittleren Serumwerte für Melatonin, was bei Nichtabhängigen nicht der Fall ist (Eposti D, Lissoni P Milano 1986 j neural transm). Die Alzheimersche Erkrankung geht mit einer Erniedrigung des Melatonins einher (Nair 1986). Beim Diabetes mit Neuropathie vegetativer Nervenzellen sind die 24-Stunden Melatoninwerte niedriger, und der nächtliche Peak ist abgeschwächt. Bei depressiven Menschen reagiert die Zirbeldrüse anders auf Licht und auf das trizyklische Antidepressivum Desipramin als bei nichtdepressiven Menschen (Checkley 1988). Bei der "major" Depression werden niedrigere Melatoninwerte beschrieben, die auch als Melatoninmangelsyndrom "low melatonin syndrome" beschrieben wurden (Kellner M 1997 neuroendocrinology). Die Leberzirrhose kann Melatoninwerte ansteigen lassen. Bei Pinealstumoren ist das Melatonin oft erhöht. Beim östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs der Frau ist das Melatonin erniedrigt. (Ursache oder Folge oder beides ?) Bei der Schizophrenie scheint das Melatonin erniedrigt zu sein (liegt das an den Neuroleptika ?). Bei Querschnittspatienten mit zervikaler Markdurchtrennung ist das Melatonin erniedrigt (Kneisley 1978). Cardinali beobachtete dass künstlich induzierte Entzündungen durch Freud'sches Adjuvant zu einem Abfall des Melatonin bei Mäusen führten. MacCann berichtet 1997 darüber, dass in der Zirbeldrüse und dem vorderen Anteil der Hypophyse im Falle von Entzündungen große Mengen an NO gebildet werden (NO-Synthetase NOS), die neurotoxisch wirken und zu degenerativen Veränderungen in den betroffenen Organen führen können (1997 exp gerontol). Chronisches Nierenversagen führte bei Tieren zu verminderten Melatoninwerten und zu einer Anämie (EPO-Mangel) (Vaziri ND 1996 kidney int). EPO-Gaben verbesserten die Anämie und normalisierten den Melatoninhaushalt.

Weitere Substanzen (Neurotransmitter), die die Melatoninsynthese beeinflussen bzw an ihr beteiligt sind

- PACAP (pituitary adelylate cyclase activating polypeptide) und CREB (cAMP response element binding protein)
- PMA (Phorbol 12-myristate 13-acetate ein PKC Aktivator)
- ICER (inducible cAMP early repressor) inhibiert die cAMP-Bildung mit maximaler mRNA-Expression zur Nacht (Stehle 1993).
- ICER beeinflusst die Melatoninbildung. Scheint Melatonin zum Ende der Dunkelphase zu hemmen.
- CREM (cAMP responsive element modulator)
- THAP (Thapsigargin)
- Somatostatin
- TRH
- AVP
- Acetylcholin
- Glukokortikoide
- Gamma Interferon und Interleukin 2 (Maestroni GJ 1993 j pineal res)
- CRF hemmt die Melatoninsekretion (Kellner M 1997 neuroendocrinol)
- Zucker: hohe Blutzuckerwerte erhöhen die Insulinproduktion, dies führt zur verstärkter Aufnahmen von Aminosäuren ins Zellinnere. Ausnahme: Tryptophan. Tryptophanwerte steigen so im Blut an und es kann dann besser die Blut-Hirnschranke überwinden. So bildet sich dann bei höheren Zuckerwerten auch mehr Serotonin (mit Auswirkungen auf die Psyche). Vielleicht gilt dies auch für Wein.

Nahrungsmittel und Heilpflanzen die besonders viel Melatonin enthalten: Tomaten, Gurken, Bananen, Rettich, Kiwis, Karotten und Nüssen. Um eine deutlich erkennbare Wirkung auf den Schlaf zu erzielen müssten allerdings Kilogramm-Mengen konsumiert werden. Um am Tage nächtliche Melatoninwerte zu erreichen müssten wir täglich eine Tonne Gurken oder 200 Kg Bananen oder 10 Kg Tomaten "essen".

Baldrianpräparate, Johanniskrautpräparate, Calendula (Ringelblume), Bärlauch, Lapacho und manche Heiltees sollen ebenfalls Melatonin enthalten. (Rolf Dubbels Uni Bremen).

die Melatoninrezeptoren

Allgemein kann festgestellt werden, dass das Melatonin ein Hormon mit eher hemmenden Einfluss ist. Über den genauen Mechanismus der Melatoninwirkung ist noch wenig bekannt. Alle bis jetzt bekannten Melatoninrezeptoren hemmen die cAMP-Bildung in der Zelle (Kokkola T 1998). Melatonin blockiert die Bildung von zytoplasmatischem cAMP, was zu einer Abnahme von mRNA für den Mel1a-Rezeptor führt. An den SCN Kerngebieten erzielt das Melatonin eine Herabsetzung des Stoffwechsels und der Proteinsynthese (Cassone 1987 neurosci lett). Ein "reset-ten" des circadianen SCN Rhythmus zeigt sich jedoch nur in zwei circadianen "Fenstern": nämlich zur Abenddämmerung und Morgendämmerung. Es besteht die Möglichkeit, dass das den SCN beeinflussende Melatonin retinalen Ursprungs ist, da es im Optikus und Chiasma gefunden wurde. Im Hypothalamus und der Netzhaut bewirkt das Melatonin eine verminderte Dopaminfreisetzung, die Ca^{++} abhängig ist. (Zisapel 1982). Bei der Ratte verändert Melatonin den Gefäßtonus über einen G-Protein vermittelten Mechanismus, der auch eine Rolle bei der Thermoregulation spielt. Auch vom Menschen ist bekannt, dass Melatonin eine blutdrucksenkende Wirkung hat.

Es wurden in der Literatur sowohl membrangebundene, zytosolische Rezeptoren als auch (umstrittene) Rezeptoren im Zellkern (Acuna Castroviejo 1994) mit Km Werten im nMol Bereich beschrieben. Die membrangebundenen Rezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein gebundenen Rezeptoren (GPCRs), man spricht hier auch von einem Rezeptorkomplex. Dabei sind die involvierten G-Proteine vom inhibitorischen Typ Gi. Pertussis-Toxin hebt die Melatoninwirkung auf, daher wird auch von pertussistoxinabhängigen G-Proteinen gesprochen. Genetisch werden 3 Subtypen des Melatoninrezeptors unterschieden. Zwei von ihnen fanden sich bei Säugetieren (Reppert SM 1996). Daneben gibt es auch eine ältere Unterteilung der Melatoninrezeptoren nach ihrer Melatoninaffinität. Bei der Suche nach Mel-Rezeptoren wurde häufig Melatonin mit radioaktivem 125 Jod benutzt, das sich in den chemischen Eigenschaften wenig vom Melatonin unterscheidet und eine hohe (radioaktive) Aktivität zeigt. Neben den typischen Anreicherungsstellen scheint Melatonin auch diffus im Gehirn verteilt vorzuliegen. Den Melatoninrezeptoren im Zellkern von vielen Zellen wird eine Schutzfunktion gegen die schädigenden Einflüsse von Radikalen zugeschrieben (Menendez-Pelaez, Reiter j pin res 1993). Die Affinität des Melatonins zu seinen Rezeptoren unterliegt einem circadianen Rhythmus (Morgan PJ 1989). Die Rezeptordichte schwankt ebenfalls und erreicht gegen 18.00 h ihr Maximum.

Die Hauptfundorte des Melatonins waren (siehe Morgan PJ 1989 und Kokkala T 1998):

Ratte

syr. Hamster

Schaf

Mensch SCN SCN SCN SCN PT PT PT temporale Großhirnrinde Area postrema präoptische Region
Hippocampus Kleinhirn Plexus corioideus Thalamus PT (?)

Commissura habenularum	Niere
Prostata	
Blutgefäße (Wand)	
Thymus (?)	

Deutlich ist zu erkennen, dass SCN (suprachiasmatisches Kerngebiet im vorderen Hypothalamus) und pars tuberalis der Hypophyse (PT) die häufigsten Fundstellen des Melatonins sind, wenngleich erkennbar ist, wie

speziesabhängig die Melatoninfundstellen im Gehirn sind. Möglicherweise finden sich kortikale Melatoninrezeptoren nur bei tagesaktiven Tieren (und Menschen), während sie bei nachtaktiven Tieren zu fehlen scheinen, die genauso wie die tagesaktiven Tiere nachts am meisten Melatonin produzieren.

Einteilung von Melatoninrezeptoren nach Affinität zu Melatonin (alte Einteilung) Mel-1 Rezeptor Mel-2 Rezeptor

Einteilung von Melatoninrezeptoren nach genetischer Herkunft Mel 1a Mensch, Ratte, Maus,Schaf,Schwein... Mel 1b Mensch, Ratte... Mel 1c Huhn,Zebrafisch (keine Säugetiere)

Der Mel 1a Rezeptor schlängelt sich 7 mal durch die Zellmembran und wurde bei den Säugetieren vor allem im SCN und der PT der Hypophyse gefunden. Er könnte eine Rolle bei der Steuerung circadianer Rhythmen und bei der Steuerung der Fortpflanzung dienen (Reppert SM neuron 1994). Mel1a-mRNA hat sich beim Menschen im gesamten Hirn und der Retina gefunden (Mazzucchelli C 1997 brain res). Das menschliche Mel1a Gen liegt auf dem Chromosom 4. mRNA für den Mel 1b Rezeptor wurde beim Menschen in der Retina, Hippocampus und dem gesamten Hirn gefunden. Im SCN fand er sich dagegen nicht. Das menschliche Gen für den 1b Rezeptor liegt auf Chromosom 11. (Reppert 1997 j biol rhythms)

Intrazelluläres Melatonin bindet an den Calmodulin-Ca⁺⁺-Komplex, (Benitez-King G 1993 experientia) was sich auf eine Enzymaktivierung auswirkt (Adenylatzyklase,Phosdiesterase).

Im Zellkern bindet Melatonin an einen (RZR) Retinoid-Z-Rezeptor a und b (Becker-Andre M 1994 j biol chem).

Links

Anatomie der Zirbeldrüse

Geschichte der Entdeckung von Zibeldrüse und Melatonin

Zirbeldrüse, Melatonin und elektromagnetische Felder

Letzte Änderung 15.10.99

Haftungsausschluss und allgemeiner Hinweis zu medizinischen Themen: Die hier dargestellten Inhalte dienen ausschließlich der neutralen Information und allgemeinen Weiterbildung. Sie stellen keine Empfehlung oder Bewerbung der beschriebenen oder erwähnten diagnostischen Methoden, Behandlungen oder Arzneimittel dar. Der Text erhebt weder einen Anspruch auf Vollständigkeit noch kann die Aktualität, Richtigkeit und Ausgewogenheit der dargebotenen Information garantiert werden. Der Text ersetzt keinesfalls die fachliche Beratung durch einen Arzt oder Apotheker und er darf nicht als Grundlage zur eigenständigen Diagnose und Beginn, Änderung oder Beendigung einer Behandlung von Krankheiten verwendet werden. Konsultieren Sie bei gesundheitlichen Fragen oder Beschwerden immer den Arzt Ihres Vertrauens! Wikibooks und Autoren übernehmen keine Haftung für Unannehmlichkeiten oder Schäden, die sich aus der Anwendung der hier dargestellten Information ergeben. Beachten Sie auch den Haftungsausschluss und dort insbesondere den wichtigen Hinweis für Beiträge im Bereich Gesundheit.

Von „<http://de.wikibooks.org/wiki/Melatonin>“

Kategorien: Buch | Medizin

- Diese Seite wurde zuletzt am 31. März 2008 um 22:39 Uhr geändert.
- Ihr Text steht unter der GNU-Lizenz für freie Dokumentation.