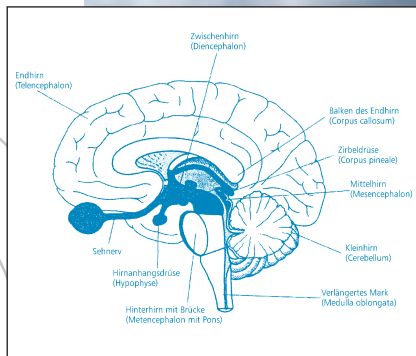


Edition Wissenschaft

Forschungsgemeinschaft Funk e. V. · G 14515 · Ausgabe Nr. 16 · Juni 2002



Prof. Dr. rer. nat. Alexander Lerchl

Die Melatonin-Hypothese. Eine Einführung.

Edition
Wissenschaft



Forschungsgemeinschaft Funk

Liebe Leserinnen und Leser,

in seiner zweiten Ausgabe – laufende Nummer 16 – nach der vierjährigen Pause befasst sich die Forschungsgemeinschaft Funk e.V. in der Reihe „Edition Wissenschaft“ mit der Melatonin-Hypothese.

Im „Newsletter“ Nr. 1/2002 der Forschungsgemeinschaft Funk war schon eine gekürzte Fassung dieser Ausarbeitung erschienen.

In einer Einführung zu dem Thema beschreibt der Autor Herr Prof. Dr. Alexander Lerchl die Bedeutung von Melatonin in hormoneller und physiologischer Hinsicht, unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses von elektromagnetischen Feldern. Ergänzt wird die Ausarbeitung durch ein sehr umfangreiches Literaturverzeichnis. Wir als FGF glauben, Ihnen mit dieser Einführung einen guten Überblick über den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft zum Thema „Melatonin“ zu liefern.

Mit freundlichen Grüßen

Gerd Friedrich

1. Einleitung	4
1.1. Vorbemerkungen	4
1.2. Historischer Überblick	5
1.3. Die Biochemie der Melatoninsynthese	7
1.4. Die Rhythmen der Melatoninsynthese	8
1.5. Licht während der Dunkelheit	9
2. Hormonelle Bedeutung von Melatonin	10
2.1. Pro- und antigonadotrophe Wirkungen	11
2.2. Melatonin und menschliche Pubertät	12
2.3. Melatonin und Hormonspiegel bei Erwachsenen	12
3. Physiologische Bedeutung von Melatonin	12
3.1. Temperatur-Regulation	12
3.2. Diurnale und circadiane Rhythmen	13
3.3. „Jet-Lag“	14
3.4. Melatonin als Onkostatikum	15
3.5. Melatonin als Radikalfänger	15
4. Wirkungen von Feldern auf das Pinealorgan	16
4.1. Magnetische Felder	16
4.2. Elektrische Felder	17
4.3. Elektromagnetische Felder	18
5. Die Melatonin-Hypothese	18
5.1. Epidemiologische Daten	18
5.2. Melatonin als Erklärung?	19
6. Zusammenfassung und Ausblick	19
7. Literatur	20

Prof. Dr.rer.nat. Alexander Lerchl

Die Melatonin-Hypothese. Eine Einführung.

1. Einleitung

1.1. Vorbemerkungen

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 beispielsweise 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.

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.

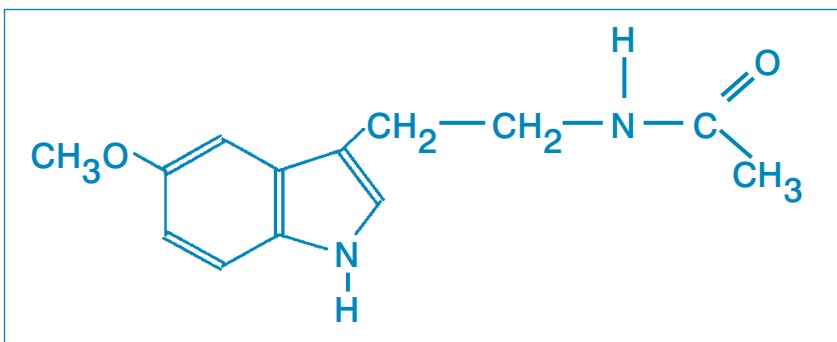


Abb. 1: Strukturformel von Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin)

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*.

1.2. Historischer Überblick

Bereits vor der modernen Zeitrechnung war die besondere Anatomie des Pinealorgans Gegenstand eingehender Betrachtungen und Spekulationen. Dem griechischen Philosophen Herophilos von Alexandria wird zugeschrieben, bereits um 330 v. Chr. eine erste zuverlässige anatomische Zuordnung der verschiedenen Regionen des Gehirns beschrieben zu haben. Aufgrund religiös begründeter Verbote waren Sektionen lange Zeit undurchführbar, so dass erst Galen (131-205) eine genaue Beschreibung des Pinealorgans lieferte. Rene Descartes sah in dem Pinealorgan den „Sitz der rationalen Seele“, da hier die Seele und der Körper vereint seien (Abb. 2). Auf die philosophischen Schwierigkeiten, die für diese Sichtweise letztlich verantwortlich sind, soll hier nicht weiter eingegangen werden. Es ist aber sicherlich wichtig gewesen, dass das Pinealorgan eines der wenigen unpaarigen (und daher besonders auffallenden) Bestandteile des Gehirns ist.

Ein erster großer Schritt in Richtung Aufklärung der Funktionen des Pinealorgans erfolgte 1917, als McCord und Allen Kaulquappen mit Rinderpinealorganen fütterten. Sie beobachteten daraufhin eine dramatische Aufhellung der Tiere, die auf einer Kontraktion der Melanophoren in der Haut beruhen [2]². Diese aufregende Arbeit, die sich außerdem durch sehr sorgfältige Zeichnungen und sprachliche Brillanz auszeichnet, blieb allerdings weitgehend unbeachtet.

Erst im Jahre 1954 wurde das moderne Kapitel der Physiologie des

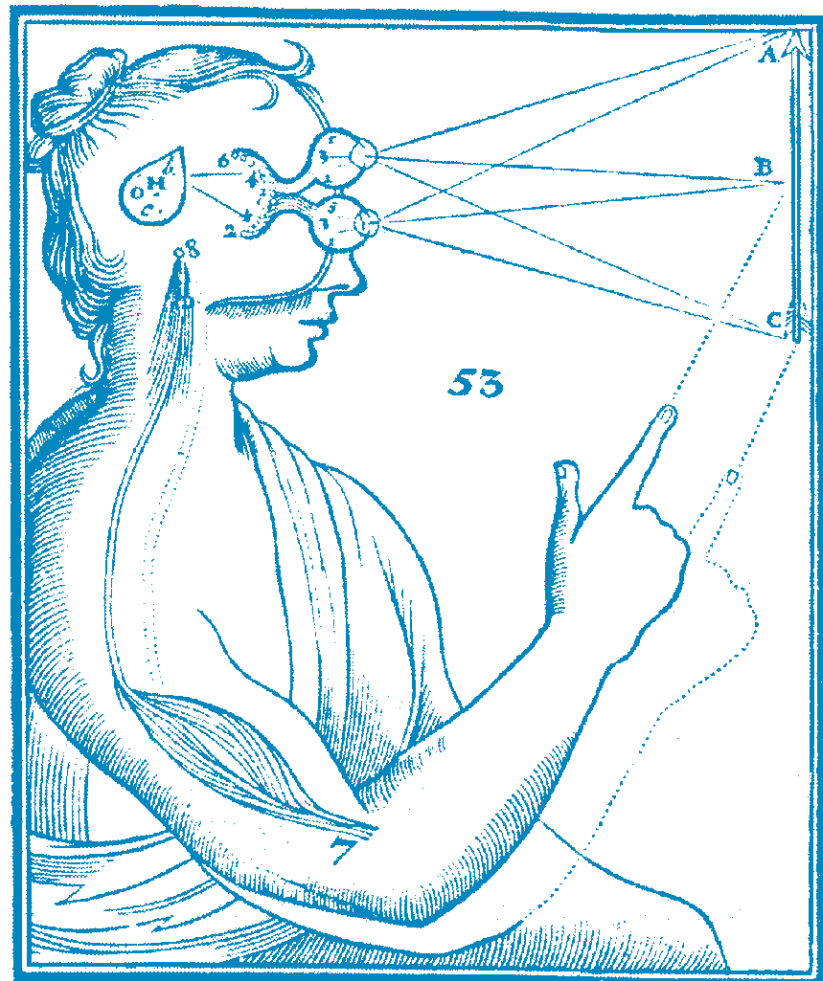


Abb.2: Das Pinealorgan, so sah und beschrieb es René Descartes (1596-1650), ist der „Sitz der rationalen Seele“ und damit die Verbindung zwischen Seele und Körper. In dieser Darstellung ist die Zapfenform des Pinealorgans ebenso zu erkennen wie eine Verbindung zwischen dem Chiasma opticum (Kreuzung der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

Pinealorgans endgültig aufgeschlagen, als Kitay und Altschule ein Buch mit dem Titel „The Pineal gland“ veröffentlichten. Hierin werden die meisten Arbeiten (ca. 1800) vorgestellt und diskutiert, die sich seit 1880 mit dem Pinealorgan beschäftigt hatten. Es kristallisierte sich heraus, dass das Pinealorgan möglicherweise an

- Gonadenfunktionen
- Pigmentation und
- Gehirnfunktionen (Verhalten)

beteiligt sein könnte. Wie wir wissen, sind alle drei Hypothesen für viele Tierarten weitgehend

zutreffend. Zunächst wiesen jedoch insbesondere klinische Befunde an Kindern mit Tumoren des Pinealorgans darauf hin, dass durch solche Erkrankungen entweder eine verzögerte (*Pubertas tarda*) oder eine vorzeitige Pubertät (*Pubertas praecox*) auftreten kann. Obwohl sich unsere Sichtweise dieser Befunde inzwischen gewandelt hat, wurden dennoch plausible Schlüsse

² Ein schöner Zufall ist, dass der benachbarte Artikel im selben Heft von Auswirkungen schnell wechselnder Magnetfelder auf visuelle Wahrnehmungen berichtet (Magnetophosphene).

Einleitung

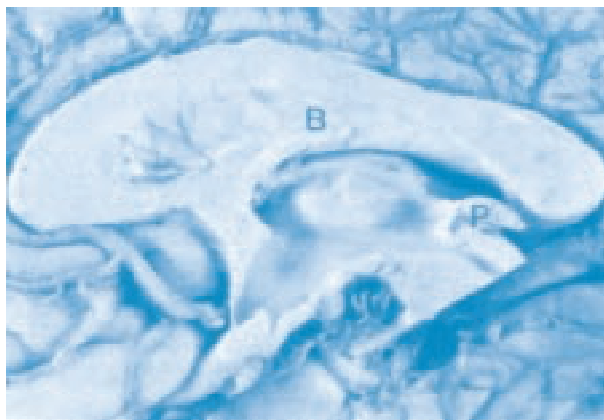


Abb. 3: Das menschliche Pinealorgan (P) in einem anatomischen Präparat (vgl. Schema auf der Titelseite).

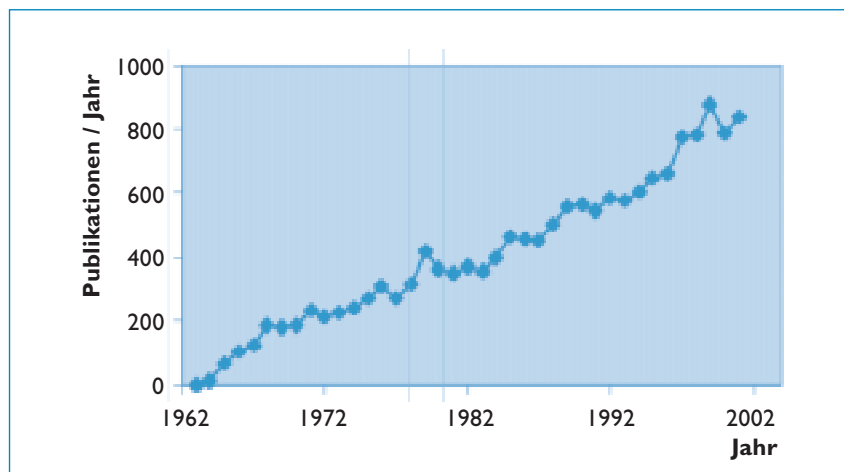


Abb.4: Anstieg der Publikationen mit dem Stichwort „Melatonin“ bzw. „Pineal“ von 1963 bis 2001. Daten aus der Datenbank MedLine®.

gezogen. Nachfolgende erste experimentelle Befunde an Ratten bestätigten diese theoretischen Befunde (Übersicht bei [3]). Unabhängig von dieser Entwicklung fing Aaron B. Lerner Anfang der fünfziger Jahre an, sich für den Stoff zu interessieren, der hinter den von McCord und Allen 1917 beobachteten Wirkungen von Rinderpinealorganen auf Kaulquappen stecken könnte. Zusammen mit Y. Takahashi entwickelten sie ab 1955 zunächst einen sog. Bioassay für das Vorhan-

densein von Melatonin, der auf einer Quantifizierung der Aufhellung von Froschhaut beruhte. Im Jahre 1956 stieß J.D. Case zu der Gruppe.

In einer unglaublichen Anstrengung wurden bis 1957 etwa 250.000 Pinealorgane von Rindern verarbeitet, ohne dass es jedoch zu einem entscheidenden Durchbruch kam, obwohl die Arbeiten bereits auf ein ungeladenes Indolderivat hinwiesen. 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 Serotonin-derivat ist). Innerhalb kürzester Zeit wurde Melatonin synthetisiert und die Annahme der chemischen Struktur somit bestätigt. Melatonin erwies sich als bis zu 100.000 mal stärker wirksam als Adrenalin und Acetylcholin (Übersicht bei [3]).

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 [4]. Vorher allerdings zeigten bereits Czyba et al., dass ein Antagonismus zwischen der Saisonalität und der Pinealfunktion besteht [5]. Aus unbekanntem Gründen, die jedoch wahrscheinlich mit der Tatsache zusammenhängen, dass Czybas Artikel in französischer Sprache verfasst war, wird diese Arbeit jedoch kaum erwähnt.

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 vermittele.

Seit diesen Pionierarbeiten sind sehr viele Erkenntnisse gewonnen wor-

den, 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 eingeläutet, als gezeigt werden konnte, dass

- Melatonin eine „alte Erfindung“ der Evolution ist
- Melatonin nicht nur in Tieren, sondern in Pflanzen und Einzellern vorkommt und
- Melatonin 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. 4).

1.3. Biochemie der Melatoninsynthese

In den Pinealozyten, der zellulären Einheit des Pinealorgans, findet die Synthese von Melatonin statt. Im allgemeinen steht die Bildung des Hormons unter der Kontrolle des Außenlichtes, indem dieses die Melatoninsynthese hemmt. Hier sind allerdings zwei grundsätzliche Unterschiede innerhalb der Wirbeltiere zu beachten: Während bei Säugern das Pinealorgan selbst nicht lichtempfindlich ist, ist bei Vögeln und insbesondere bei Reptilien und Nagern eine direkte Beeinflussung der Melatoninsynthese durch Außenlicht zu verzeichnen. Man kann bei diesen Tieren auch Photorezeptoren finden, die denen in der Retina ähneln [6]. Da bei Reptilien das unpaarige Pinealorgan bisweilen gut sichtbar und nur mit einer durchscheinenden Hautschicht

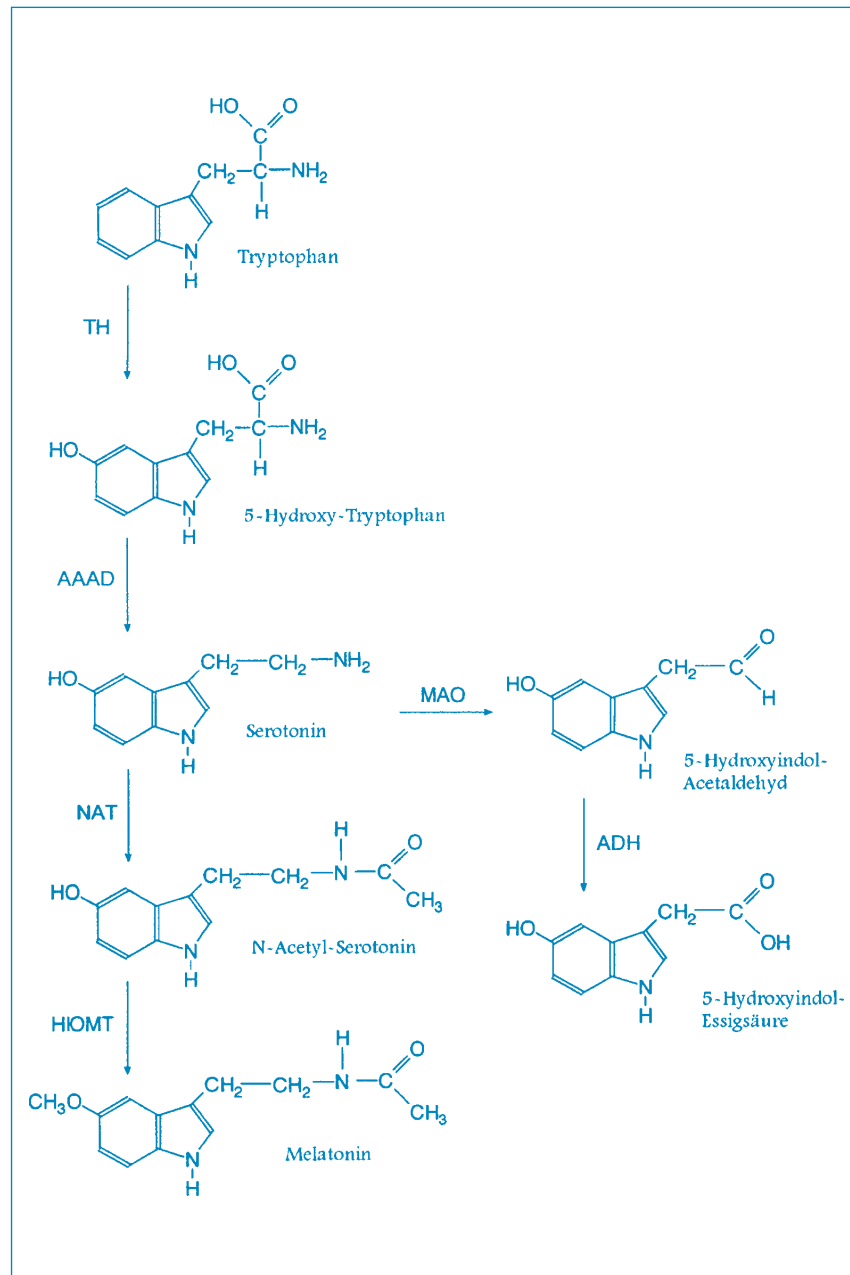


Abb. 5. Biosynthese von Melatonin. Ausgehend von der aktiven Aufnahme der Aminosäure Tryptophan aus dem Blut wird zunächst 5-Hydroxytryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase (TH) gebildet. Anschließend findet die Umwandlung in 5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin) durch das Enzym Aromatische Aminosäuredecarboxylase (AAD) statt. Der nächste Schritt, die Umwandlung von Serotonin in N-Acetylserotonin durch die N-Acetyl-Transferase (NAT) ist der limitierende Schritt der Melatoninsynthese. Schließlich erfolgt die Bildung von Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) durch das Enzym Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT). Serotonin kann außerdem durch die Monoaminoxidase (MAO) in 5-Hydroxyindol-Acetaldehyd und weiter in Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) durch die Aldehyd-Dehydrogenase umgewandelt werden.

Einleitung

versehen ist, bezeichnet man es auch als „dritte Auge“ [7].

Damit zusammenhängend ist ein weiterer Unterschied bedeutsam: Während isolierte Pinealorgane von Säugern ohne besondere Maßnahmen nicht in der Lage sind, von sich aus Melatonin zu produzieren, findet die Melatoninsynthese in isolierten Pinealorganen von Vögeln ohne äußere Stimuli statt, sofern kein Licht die Synthese unterdrückt. Man kann daher Vogelpinealorgane

über mehrere Tage in Kultur halten, wobei sie unter Dauerdunkel-Bedingungen rhythmisch Melatonin produzieren („Freilaufrythmik“ mit etwa 24 Stunden Periodenlänge). Isolierte Säugerpinealorgane hingegen brauchen immer einen pharmakologischen Stimulus, um zur Produktion von Melatonin angeregt zu werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im folgenden nur die Situation in den Pinealorganen von Säugern betrachtet.

1.4. Die Rhythmen der Melatoninsynthese

Die Synthese von Melatonin wird, wie bereits erwähnt, 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.

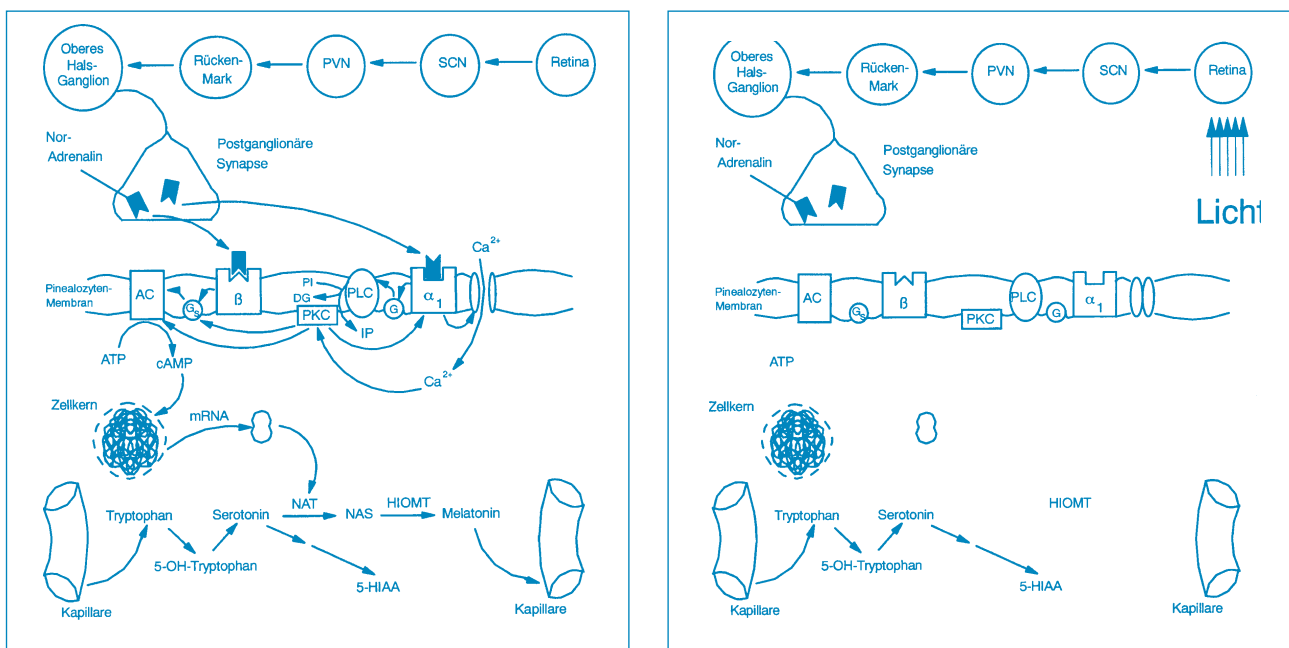


Abb. 6 (links): Die Regulation der Melatoninsynthese (schematisiert) im Pinealorgan von Säugern. Ohne die Bestrahlung der Retina durch Umgebungslicht (unter natürlichen Bedingungen also während der Nacht) kommt es zur Ausschüttung von Nordadrenalin aus den Synapsen postganglionärer Nerven. Hierdurch werden zwei Typen von adrenergen Rezeptoren aktiviert. Die Aktivierung der β -adrenergen Rezeptoren führt dazu, dass stimulierende G-Proteine (G_s) aktiviert werden, die ihrerseits die Adenylatzyklase (AC) aktivieren. Unter dem Einfluss dieses membrangebundenen Enzyms kommt es zur Bildung von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP), dem klassischen „second messenger“ zellulärer Signalkaskaden. Hierdurch wird die de-novo Synthese der RNA für die N-Acetyltransferase initiiert; dieses Enzym ist der limitierende Faktor der Melatoninsynthese. Ein weiterer durch Noradrenalin vermittelter Prozess ist die Stimulation von α -adrenergen Rezeptoren. Diese öffnen einerseits membrangebundene Ca^{2+} -Kanäle, während andererseits die Proteinlipase C (PLC) aktiviert wird. Dieses Enzym führt zur Bildung von Inositoltriphosphat, das seinerseits wiederum zur Ausschüttung von Ca^{2+} aus intrazellulären Ca^{2+} -Speichern führt. Außerdem bewirkt die Aktivierung der α -adrenergen Rezeptoren einen synergistischen Effekt auf die β -adrenergen Rezeptoren über die Proteinkinase C. Sonstige Abkürzungen s. Abb. 5. Nach [8].

Abb. 7 (rechts): Unter dem Einfluss von Licht wird kein Melatonin in den Pinealorganen gebildet, da die Bildung des Schlüsselenzyms N-Acetyltransferase (NAT) vollständig unterdrückt wird. Abkürzungen wie in Abb. 5 und 6.

Da die tägliche Beleuchtungsdauer allerdings von der Jahreszeit abhängt (außer in äquatorialen Gebieten), verändert sich die Melatoninsynthesedauer entsprechend (Abb. 8). Dieses allgemeine Prinzip ist maßgeblich für die saisonal unterschiedlichen physiologischen Vorgänge verantwortlich [9-15]. Auch beim Menschen ist eine Abhängigkeit der Melatoninsynthese von der Jahreszeit zu beobachten [16].

Allerdings ist es nicht so, dass bei Fehlen von Licht („Dauerdunkel“) die Melatoninsynthese über längere Zeit immer auf Hochtouren läuft. Vielmehr kommt es zur Ausprägung der endogenen Rhythmik der Melatoninbildung („innere Uhr“). In Abb. 9 ist dieser Sachverhalt dargestellt.

1.5. Licht während der Dunkelheit

Unter natürlichen Bedingungen wird es kaum zu einer erheblichen Lichtexposition während der normalen Nacht kommen (Ausnahmen könnten allenfalls Blitze sein). 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, betrachtet man die verschiedenen Tierarten. So sind die meist nachtaktiven Nagetiere am empfindlichsten (etwa 1 lux; [17; 18]), aber auch tagaktive Ziegen sind mit ca. 3 lux ebenfalls recht empfindlich. Beim Menschen dagegen sind wesentlich höhere Beleuchtungsstärken erforderlich (je nach Untersuchung von 200 bis ca. 2000 lux; Übersicht bei

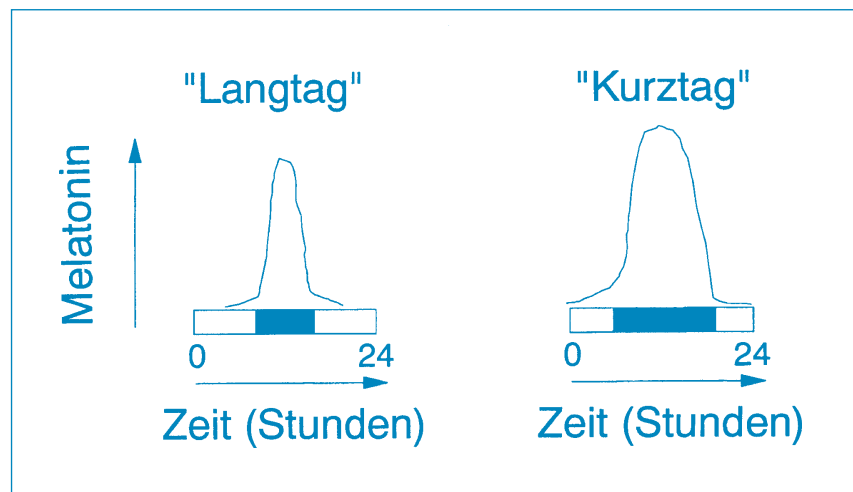


Abb. 8: Abhängigkeit der Dauer der Melatoninsynthese von der täglichen Beleuchtungsdauer (Photoperiode). Unter langen Photoperioden (Sommer) kommt es zu einer kurzen nächtlichen Synthese des Hormons, während die Bildung von Melatonin in kurzen Photoperioden deutlich verlängert ist. Außerdem ist davon auszugehen, dass auch die Amplitude der Melatoninsynthese unter kurzen Photoperioden erhöht ist. Die schwarzen Balken symbolisieren die Dunkelphasen.

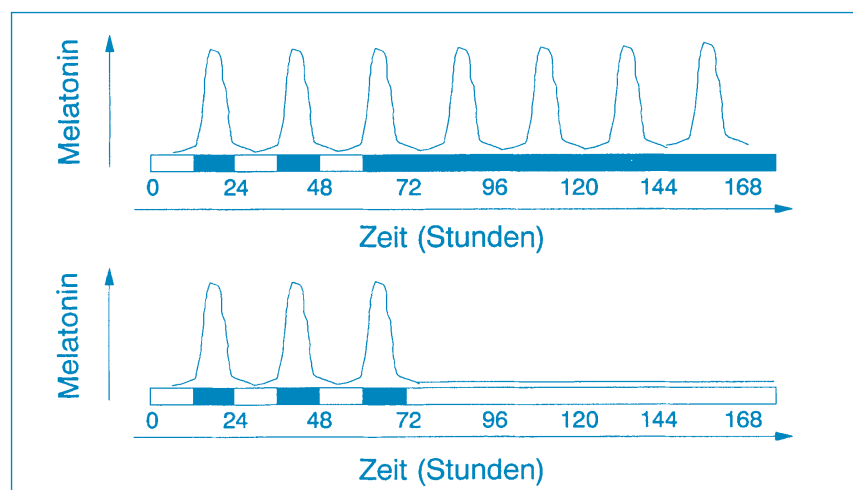


Abb. 9. Unter normalen Umständen ist die Synthese von Melatonin mit dem 24-stündigen Rhythmus der Umgebungsbeleuchtung gekoppelt (im gezeigten Beispiel bis 72 Stunden). Während im darauf folgenden „Dauerdunkel“ (oberes Teilbild) das Synthesemuster von Melatonin weiterhin zu beobachten ist, mit einer Periodenlänge von etwa 24 Stunden, unterdrückt Dauerlicht (unteres Teilbild) die Synthese nachhaltig.

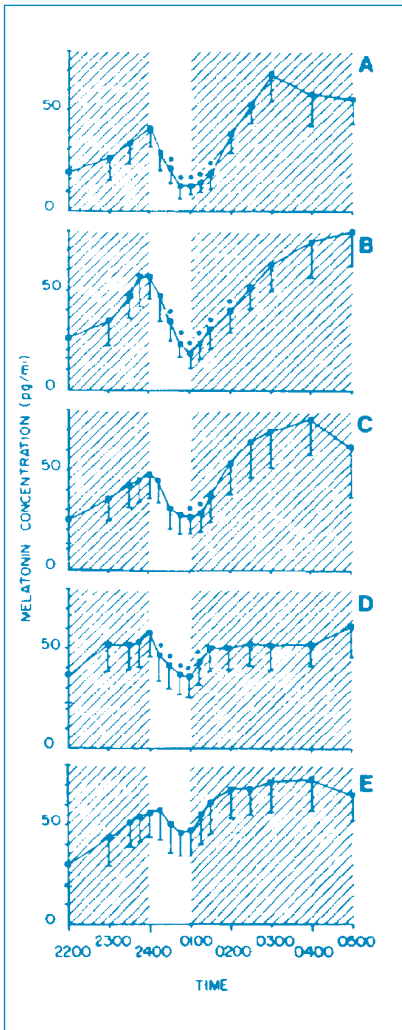


Abb. 10: Unterdrückung der Melatoninsynthese in Menschen durch verschieden starke Beleuchtungen während der Nacht. Die hellen Areale geben die Uhrzeit an, zu denen die Lichtquellen eingeschaltet wurden. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen jeweils 2 Wochen. A: 3000 lux; B: 1000 lux; c: 500 lux; D: 350 lux; E: 200 lux. Bereits ab 350 lux ist eine signifikante Abnahme der Melatoninbildung zu erkennen, Nach [22].

[19]). Interessanterweise reicht bei den bislang untersuchten Tieren Mondlicht nicht aus, um die Melatoninsynthese signifikant zu beeinträchtigen [20; 21].

Als Beispiel für die Wirkungen von nächtlicher Lichtexposition sei eine Studie in Menschen gezeigt (Abb. 10). Verschiedene Lichtintensitäten bewirken eine unterschiedlich deutliche Supprimierung der Melatoninsynthese.

Eine Besonderheit der Lichtexposition während der Nacht konnte bei Dsugarischen 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 getötet, so zeigt sich ein

fast identischer Kurvenverlauf: Die Melatoninsynthese bricht zum selben Zeitpunkt zusammen (Abb. 11; [23]).

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 Magnetfelder möglicherweise längerfristige Auswirkungen haben können.

2. 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 physiologi-

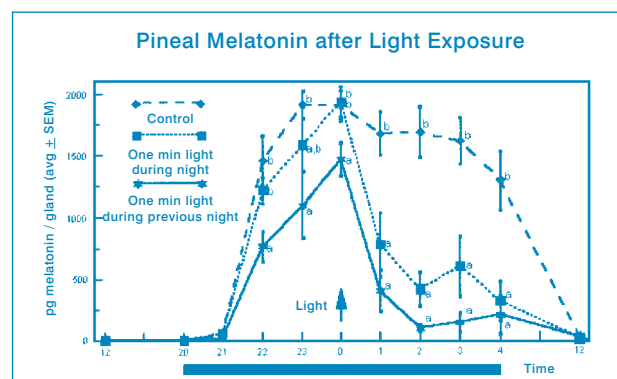


Abb. 11: Auswirkungen einer einminütigen Lichtexposition auf die Melatoninsynthese Dsugarischer Hamster. Während die Kontrollgruppe den normalen Verlauf des nächtlichen Anstiegs zeigt, reagieren die Hamster, die dem Lichtpuls ausgesetzt wurden, mit einem Zusammenbruch der Synthese des Hormons. Die dritte Gruppe schließlich wurde eine Nacht vorher demselben Lichtpuls ausgesetzt und reagierte sogar noch stärker als die akut exponierten Tiere. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, dass das melatoninbildende System eine gewisse Gedächtnisfunktion hat. Aus [23].

sche und andere endokrine Systeme an die Tages- bzw. Jahreszeit anzupassen. Besonders einleuchtend ist die Notwendigkeit einer jahreszeitlichen Synchronisation, wenn man an die Aufzucht von Jungtieren in gemäßigten und extremen Gebieten der Erde denkt. Hier ist es für das Überleben der Nachkommen unabdingbar, dass sie in einer Jahreszeit geboren werden, die optimal hinsichtlich ihrer Überlebenschancen ist. In erster Linie betrifft dies die Verfügbarkeit von Futter, das ja seinerseits nur zu bestimmten Jahreszeiten anzutreffen ist. Die günstigste Jahreszeit zur Geburt und Aufzucht ist somit der Frühling oder der frühe Sommer.

Die Konsequenz aus der Tatsache, dass verschiedene Tierarten unterschiedlich lange Tragzeiten haben (wenige Wochen bis etwa ein Jahr), ist nun, dass dem Zeit der Begattung entscheidende Bedeutung zukommt.

Durch die Interpretation der Photoperiode bzw. des Melatoninsignals kommt es also zu einer Synchronisation der Fortpflanzung mit der „richtigen“ Jahreszeit.

An dieser Stelle sei kurz erwähnt, warum gerade die Photoperiode häufig anderen „Zeitgebern“ vorgezogen wird (z.B. Temperaturschwankungen, Beleuchtungsstärke oder Niederschlagsmenge). Die photoperiodischen Schwankungen sind gegenüber allen anderen klimatischen Veränderungen hochpräzise (also verlässlich) und darüber hinaus seit Jahrmillionen unverändert.

2.1. 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“)³. Dennoch werden diese diametral unterschiedlichen Effekte von den Veränderungen der Melatoninsynthese verursacht.

Bekanntere Beispiele für „long-day breeder“ sind verschiedene Hamsterarten, Hasen, Igel, sowie einige Mäusearten, während als typische Vertreter der „short-day breeder“ zu nennen sind: Schafe, Füchse, einige Primaten- und Hirscharten. Für viele andere Arten hingegen sind entweder keine oder nur schwach ausgeprägten saisonalen Fluktuationen der Fortpflanzung bekannt, z.B. Katzen, Schweine, Meerschweinchen und einige Labornager. Eine Übersicht gibt [24].

Dass Menschen saisonale Zyklen der Fortpflanzung ausweisen, ist zweifelsfrei erwiesen, wenngleich sie gegenüber den oft drastischen Unterschieden bei Tieren relativ schwach ausgeprägt sind (etwa 10-20% um das jeweilige Jahresmittel). In einer großen globalen Studie konnten Roenneberg und Aschoff belegen, dass solche Trends bestehen, dass ihr Ausmaß vom Breitengrad und dass vielfach eine Phasenverschiebung dieser Rhyth-

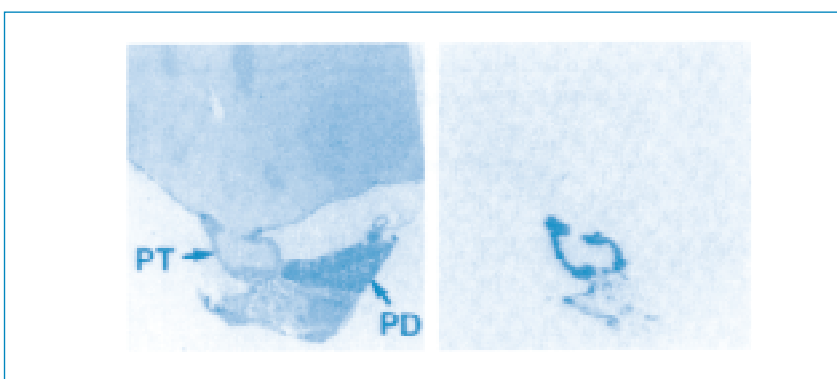


Abb. 12 Spezifische und hochkonzentrierte Bindungsstellen für Melatonin in der pars tuberalis (PT) der Hypophyse (Schaf). In der linken Teilabbildung ist eine histologische Färbung zu sehen, während die rechte Abbildung die Autoradiographie der selben Region zeigt (für diesen Zweck wurden zwei benachbarte Schnittpräparate verwandt; für die Autoradiographie wird der Schnitt mit radioaktiv markiertem Jod induziert, wodurch es zu einer Anreicherung bei Vorhandensein von Bindungsstellen kommt). Man erkennt deutlich, dass die pars tuberalis klar markiert ist, während die übrigen Gebiete nur schwache Markierung zeigen. PD, pars Displays.

³ Für beide englischsprachigen Begriffe gibt es keine allgemein anerkannte deutsche Übersetzung.

men zu beobachten ist [25]. Für Deutschland wurde eine entsprechende Phasenverschiebung durch eigene Arbeiten beschrieben [26].

Warum diese saisonalen Schwankungen bestehen und ob sie mit unterschiedlichen Melatoninprofilen erklärbar sind, ist hingegen bislang nicht klar. Es wird jedoch vermutet, dass die Phasenverschiebungen darauf hindeuten, dass ein bis dahin biologischer Rhythmus durch eine soziale Komponente überdeckt wurde. Es sei nochmals an die unterschiedlichen Melatoninprofile beim Menschen als Funktion der Jahreszeit hingewiesen [16].

Der Zielort für Melatonin ist wahrscheinlich eine Struktur innerhalb der Hypophyse (vgl. die Abbildung auf dem Deckblatt), die *pars tuberalis*.

2.2. Melatonin und menschliche Pubertät

Die genauen Mechanismen der Auslösung der Pubertät sind nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Die Reifung der Eierstöcke bzw. der Hoden wird durch die Sekretion der Hormone FSH (Follikel-Stimulierendes Hormon) bzw. LH (Luteinisierendes Hormon) aus der Hypophyse ausgelöst. Die Hypophysenfunktion ist ihrerseits von der Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus, einer zentralen Steuereinheit des Gehirns, abhängig. Wodurch aber die Funktion des Hypothalamus letztlich ausgelöst wird, ist nicht klar. Ein möglicher Kandidat ist Melatonin, da die nächtlichen Konzentrationen des Hormons insbesondere während der Pubertät stark abfallen. Daher,

so wird vermutet, hemmt hohes Melatonin die Hypothalamus-Funktionen.

Für diese Vermutung spricht, dass sehr niedrige Melatoninwerte bei Kindern mit vorzeitiger Pubertät (*Pubertas praecox*), sehr hohe dagegen bei Kindern mit verzögerter Pubertät (*Pubertas tarda*) gefunden werden. Eine generelle Bedeutung bei der Auslösung der Pubertät in normalen Kindern wird jedoch kontrovers diskutiert [27-35].

2.3. 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)
- Wachstumshormon (GH)

(nach verschiedenen Autoren [36-54]) 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.

Es wird verschiedentlich diskutiert, Melatonin, zusammen mit Gestagenen, als Kontrazeptivum („Pille“) einzusetzen [55-58]. Aufgrund der Nebenwirkungen von Melatonin (insbesondere Schlafinduktion, s.u.) wird diese mögliche Anwendung jedoch heute mit Skepsis betrachtet.

3. Physiologische Bedeutung von Melatonin

3.1. Temperatur-Regulation

Die Rolle von Melatonin in der Thermoregulation sind schon relativ lange bekannt [59-62]. Es wird überwiegend angenommen, dass die jahreszeitlichen physiologischen Anpassungen an das Nahrungsangebot über die jahreszeitlichen Schwankungen der Melatoninsynthese vermittelt werden. Hierzu gehört insbesondere, den eigenen Energieumsatz zu drosseln, um damit einer Verknappung an Nahrungsenergie zuvorzukommen.

Eine besondere Rolle spielt hierbei das braune Fettgewebe, dass bei einigen Nagerarten offenbar ausschließlich der Produktion von Wärme dient. Normalerweise dient Fett als Energiespeicher, indem es, wie normale Nahrung, bei Bedarf der Verdauung zugeführt wird. Braunes Fettgewebe jedoch produziert durch bestimmte biochemische Besonderheiten direkt Wärme; das durchströmende Blut wird wie in einem Durchlauferhitzer erwärmt. Melatonin hat auf dieses braune Fettgewebe einen stimulierenden Einfluss [63-66; 59; 60; 67-69]. Der Hauptvorteil dieser Art der Wärmegewinnung ist die direkte Umwandlung von gespeicherter Stoffwechselenergie in Wärme („non-shivering thermogenesis“). Im Gegensatz dazu ist die Wärmegewinnung durch Zittern („shivering thermogenesis“) eine indirekte und damit energievergeudende Art der Wärmeproduktion.

Außer bei Säuglingen spielt braunes Fettgewebe im Menschen nur eine untergeordnete Rolle. Dennoch 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, sondern auch dann, wenn Melatonin exogen zugeführt wird: Hierdurch wird eine signifikante und reproduzierbare Absenkung der Körpertemperatur erreicht [70-74].

3.2. Diurnale und circadiane 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. Von „circadianen“ Rhythmen spricht man nur dann, wenn ein Zeitgeber nicht vorhanden ist oder nicht erfasst werden kann, beispielsweise also unter konstanten Bedingungen. Dann bilden sich „freilaufende“ Rhythmen aus, die *in etwa* (daher *circa*) eine 24-stündige Periodik aufweisen. 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 [75; 76]. 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 Melatoninsekretion eine circadiane Periodik

aufweisen [77]. Diese Experimente haben unser Verständnis für die Struktur von inneren Rhythmen beim Menschen sehr erweitert und zeigen, dass endogene Rhythmen mit den Außenbedingungen synchronisiert werden müssen.

Dass Melatonin an der Ausprägung diurnaler Rhythmen maßgeblich beteiligt ist, 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 Melatonin in der Lage ist, freilaufende Rhythmen von Ratten zu resynchronisieren (Abb. 13 [78-80]). Dieser Befund ist dadurch zu erklären, dass Melatonin den Rhythmus seiner eigenen Synthese

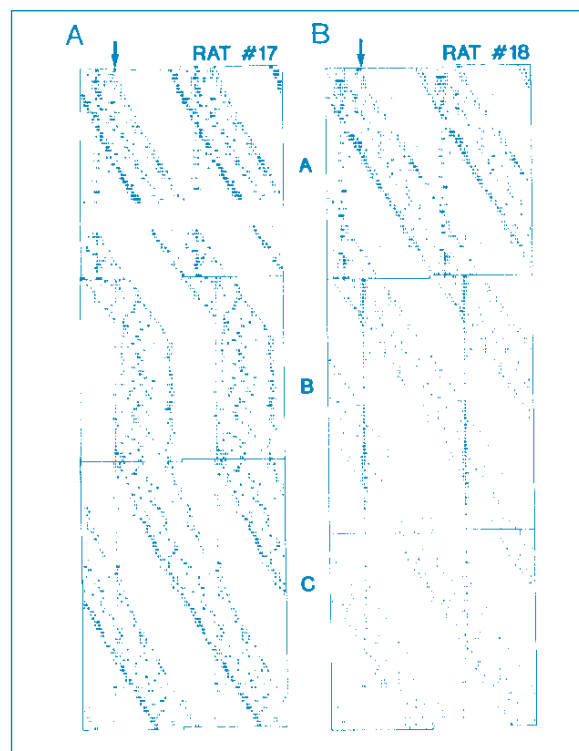


Abb. 13: Synchronisation der freilaufenden Aktivität von Ratten durch Melatonin. Während des Zeitraums A (60 Tage) fand keine Behandlung statt, während das Tier Nr. 17 im Abschnitt B täglich Melatonin-Injektionen zu einer bestimmten Tageszeit über mehrere Wochen erhielt und das Tier 18 als Placebo-behandelte Kontrolle diente. Abschnitt C zeigt wiederum die Freilaufrythmik nach Beendigung der Injektionen. Nach [81].

beeinflussen kann: Wie in Abb. 6 gezeigt, steht die Synthese des Hormons normalerweise unter der Kontrolle des Außenlichts. Ohne einen solchen Zeitgeber bildet sich die circadiane Rhythmik aus (Abb. 9). Die Spontanrhythmik wird durch die Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) verursacht, eine Ansammlung bestimmter Nervenzellen und der Sitz der inneren Uhr (Abb. 6). Diese Nervenzellen haben spezifische Bindungsstellen für Melatonin (Abb. 14) und können daher durch Melatonin in ihrer Rhythmik beeinflusst werden.

3.3. „Jet-Lag“

Reisende, die mehrere Zeitzonen überfliegen, kennen das Problem, sich an die neue Ortszeit gewöhnen zu müssen. Dabei sind Schlafstörungen, Verdauungsprobleme, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und

Mattigkeit häufige Symptome, die als „jet-lag“⁴ zusammengefasst werden. Ist man mehrere Tage in der neuen Zeitzone, verschwinden diese Symptome von selbst und stören einen Urlaub nur geringfügig. Anders dagegen ist die Situation für Vielflieger, die häufig nur einige Tage auf einem anderen Kontinent bleiben, um dann erneut einen Zeitzonenwechsel auf sich zu nehmen. Hier macht sich der jet-lag unangenehmer bemerkbar, da auch die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt ist.

Sorgfältig kontrollierte Untersuchungen haben inzwischen ergeben, dass exogenes Melatonin in der Lage ist, den jet-lag signifikant abzumildern [83; 84; 73; 85-90]. Durch Einnahme von Melatonin wird, so die Vermutung, die innere Uhr im Nucleus suprachiasmaticus „verstellt“ und daher beschleunigt der neuen „richtigen“ Zeit angepaßt [91].

⁴ Lag (engl.) = Verzögerung, „Nachlaufen“

3.4. 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 Wirkung, haben kann (Übersichten bei [92; 93]). Dies betrifft neben dem häufig untersuchten Brustkrebs und dem Melanom eine Reihe weiterer Krebsarten, u.a. Dickdarmkrebs [94], Lungenkrebs [93] und Leukämie [95]. 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 [96].

Diese Wirkungen treten nicht nur *in vivo*, sondern auch dann auf, wenn

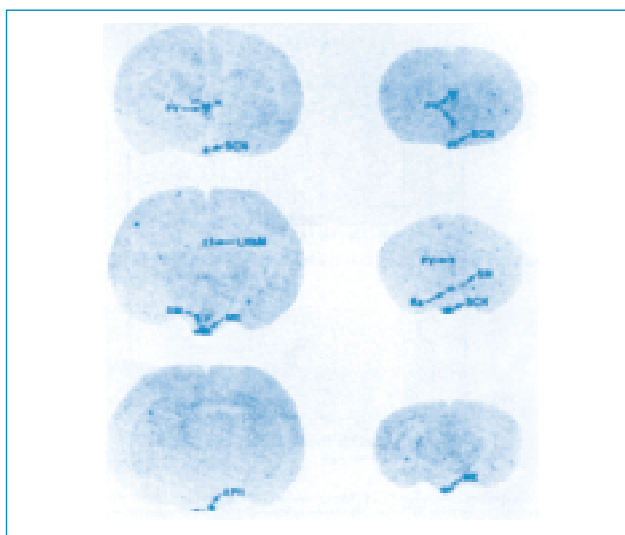


Abb. 14: Bindungsstellen (schwarze Bereiche) für Melatonin in beim Syrischen (Gold) Hamster (links) und beim Dsungarischen Hamster (rechts). Für die Synchronisation der diurnalen Rhythmen mit der Photoperiodik sind die Kerngebiete des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) entscheidend Nach [82].

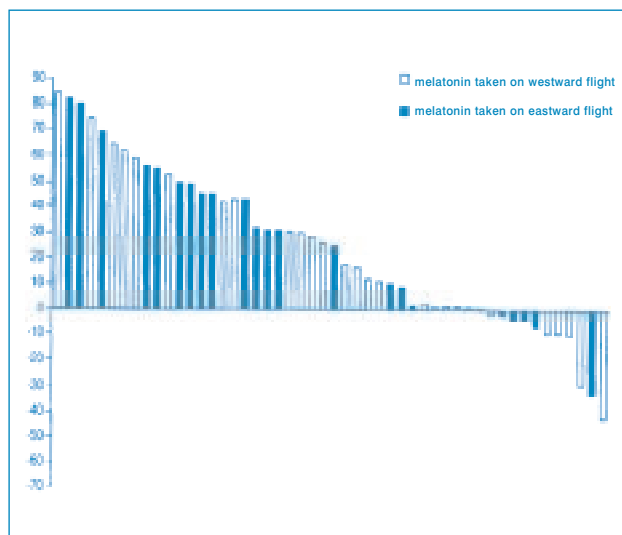


Abb 15: Subjektiv empfundene Verbesserungen (positive Werte) bzw. Verschlechterungen (negative Werte) des jet-lags durch Einnahme von Melatonin in einem Doppelblind-Versuch. Die Passagiere flogen entweder von den USA nach Australien (ostwärts) oder auf der umgekehrten Route westwärts. In beiden Fällen ist die Verbesserung durch Melatonin hochsignifikant. Nach [81].

Krebszellen *in vitro* mit Melatonin behandelt werden (Abb. 16; [97]). Die Auswirkungen auf das Krebswachstum 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 [98].

Das Feld der onkostatistischen Wirkungen des Pinealhormons ist eines der aktuellsten Gebiete der Melatoninforschung und wird entsprechend vorangetrieben. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bereits eine Reihe von Melatonin-

Analoga entwickelt worden sind, um die Wirkungen von Melatonin zu verstärken [99]. Inwieweit das Hormon allerdings eine feste Rolle bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen spielen kann, ist derzeit noch nicht abzusehen.

3.5. Melatonin als Radikalfänger

Eine unerwartete Überraschung ist die Erkenntnis, dass Melatonin ein natürlicher und potenter Fänger für Sauerstoffradikale ist [100; 101]. Unter Radikalen versteht man Moleküle, die durch das Vorhandensein von ungepaarten Elektronen sehr reaktionsfreudig sind und leicht Verbindungen mit anderen Molekülen knüpfen können. Hierdurch kann es zu genetischen Veränderungen kommen, die ihrerseits die Ursache für bösartiges Gewebewachstum

darstellen. In Abb. 17 ist dargestellt, wie das besonders schädliche Hydroxyl-Radikal (HO) gebildet wird.

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-bildender Substanzen erheblich abzuschwächen [103-106; 101]. 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

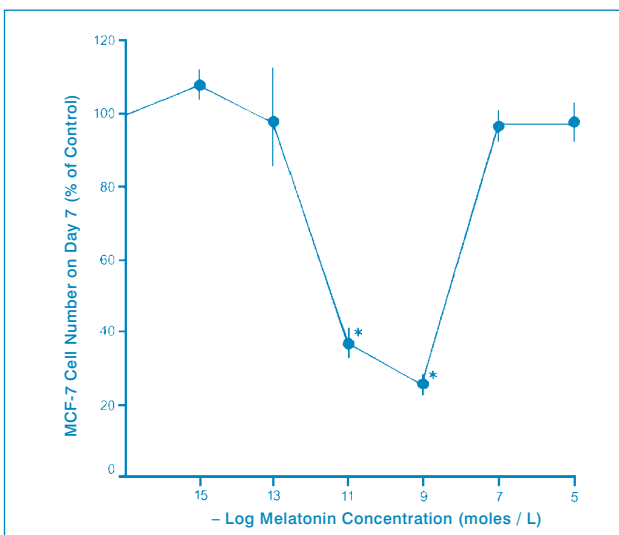


Abb. 16. Wachstumshemmung von MCF7-Zellen unter dem Einfluß von Melatonin. Dieser Zelltyp ist ein vielbenutztes Modell für die Erforschung von Lungenkrebs. Aus [97].

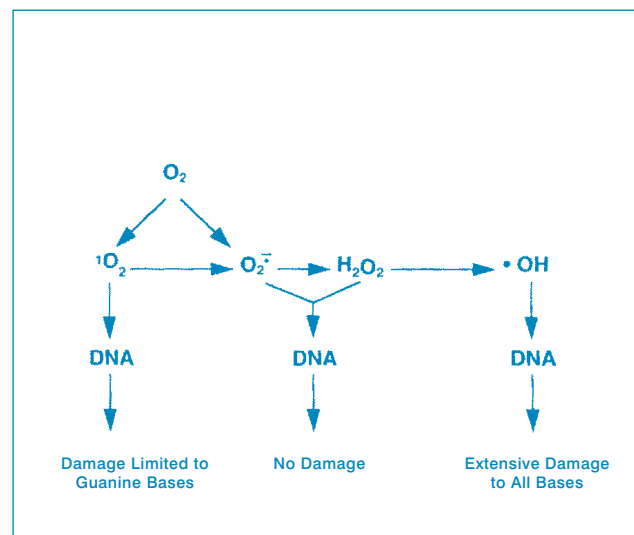


Abb. 17. Bildung des besonders aggressiven Hydroxyl-Radikals (HO) aus Sauerstoff. Diese Moleküle sind extrem reaktionsfreudig und können insbesondere Schäden an der DNA verursachen Nach [102].

insbesondere als Schutzsubstanz für das Nervensystem von Bedeutung ist [102].

Ebenfalls zunächst überraschend war der Befund, dass Melatonin nicht nur im Pinealorgan von Wirbeltieren produziert wird, sondern offensichtlich eine „alte Erfindung“ der Evolution ist. Man fand Melatonin und die dazugehörigen Enzyme u.a. in der Retina [107], im Darm [108], in Insektenköpfen und -hämolymphe [109], Insektenaugen [110] und sogar in Pflanzen [111; 112].

Besonders interessant ist, dass Melatonin auch in Einzellern produziert wird, wie erstmals 1991 berichtet wurde [113]. 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.

4. Wirkungen von Feldern auf das Pinealorgan

4. 1. Magnetische Felder

Der erste Bericht über Wirkungen schwacher Magnetfelder stammt von Semm und Kollegen [114]. Neurophysiologische Untersuchungen an Pinealorganen von Meerschweinchen 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 wurde in keiner der Arbeiten erwähnt, inwieweit Induktionseffekte verhindert wurden. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass Luftspulen⁵ z. T. hohe Induktionswerte aufweisen und dass diese Induktionen unerwünschte Wirkungen haben können. So kommt es bei einem unkontrollierten Ausschalten einer Spule in der Regel zu sehr schnellen Änderungen des Magnetfeldes, die nur durch eine antiparallel zum Stromfluss geschaltete Freilaufdiode verhindert werden können. Insofern ist nicht auszuschließen, dass nicht das Magnetfeld als solches, sondern Induktionsströme, verursacht durch schnelle Magnetfeldänderungen, für die beobachteten Effekte verantwortlich sein könnten. Doch zunächst zurück zu den Folgeexperimenten:

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 [115-129]. Es fanden sich überwiegend Verringerungen der Melatoninsynthese und verringerte Aktivitäten der N-Acetyltransferase. Bemerkenswerte Einzelresultate sind der Befund, dass die Wirkungen der Felder offenbar auf der Ebene der Zellmembran stattfindet (Unterdrückung der cAMP-Werte; [126]) und das Ergebnis, dass die Unterdrückung von Melatonin durch Magnetfelder offenbar an das Vorhandensein [121] bzw. eine gewisse Beleuchtung der Retina gekoppelt ist [123].

Eine Arbeit von Khoory [130] 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 eigene Arbeiten, in denen Mäuse und Ratten schnell wechselnden Magnetfeldern ausgesetzt wurden [131; 132]. Nur schnelle Änderungen führten zu einer Abnahme der Melatoninsynthese, während langsame Änderungen

⁵ In der Regel werden für Versuche mit Niederfrequenz sog. Helmholtz-Spulen verwendet, die zufriedenstellend homogene Magnetfelder produzieren.

keinerlei Auswirkungen hatten. Übersichten zu diesem Thema finden sich bei [133-136].

Neuere eigene Arbeiten haben sich mit der Möglichkeit befasst, dass Magnetfelder direkten Einfluss auf die Melatonin synthese in isolierten Pinealorganen ausüben. Hierzu werden Pinealorgane Dsungarischer Hamster in spezielle Kammern verbracht, die mit Pufferlösung durchspült werden (Abb. 18).

Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass schwache Magnetfelder ($16^{2/3}$ bzw. 50 Hz, $86 \mu\text{Tesla}$) einen hemmenden Einfluss auf die Melatonin synthese haben [137]. Allerdings stellte sich heraus, dass signifikante Ergebnisse nur dann erhalten wurden, wenn die Einzeler-



Abb. 18: 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 [137].

gebnisse (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.

Eine weitere Versuchsserie hatte zum Thema, inwieweit eine längerfristige Exposition mit Magnetfeldern (50 Hz) zu einer Veränderung der Entwicklung bei Dsungarischen Hamstern führt, die zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns noch nicht erwachsen waren. Als laufender Kontrollparameter diente das Körpergewicht, während am Ende der Exposition die Zellzusammensetzung der Hoden durch flowzytometrische Methoden analysiert und die Melatoninwerte ermittelt wurden. Es zeigte sich, dass trotz relativ hoher Flussdichte ($450 \mu\text{Tesla}$) eine Exposition mit *sinusförmigem* Magnetfeld praktisch keine Auswirkungen hatte. Anders dagegen die Situation bei Exposition mit *Rechteckfeldern* gleicher Frequenz und vergleichbarer Flussdichte: Hier kam es zu einer signifikanten Verzögerung der Körpergewichtszunahme sowie zur deutlichen Stimulationseffekten auf die Hodenzellen. Die Melatoninwerte in den Pinealorganen waren in beiden Versuchen unverändert, wohingegen die Konzentrationen von Melatonin im Serum durch die Rechteck-Exposition signifikant *anstieg* [138]. Dieser überraschende Befund könnte darauf hindeuten, dass die Hamster auf eine längerfristige Exposition mit einer Zunahme der Melatonin synthese reagieren (im Sinne einer kompensatorischen Reaktion).

Die Ergebnisse zur Wirkung niederfrequenter Magnetfelder sind sehr heterogen: die Untersuchungen zu

Magnetfeldern (meistens 60 Hz) am Arbeitsplatz („occupational exposure“) zeigten sowohl erniedrigte Melatoninwerte [139-142] als auch keinerlei Effekte [143]. Untersuchungen von Pflüger [144] ergaben, dass die Exkretion von 6-Hydroxy-Melatonininsulfat 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 [145; 146]. Auch eine jüngst erschienene Arbeit mit vielen untersuchten Personen zur möglichen Beeinflussung durch häusliche Exposition („residential exposure“) ergab keine Hinweise für eine Verringerung der Melatonin synthese [147].

Auch die Untersuchungen unter definierten Laborbedingungen im niederfrequenten Bereich ergeben kein einheitliches Bild, da sowohl verringerte als auch unveränderte Melatoninwerte gefunden wurden [148-158].

4.2. Elektrische Felder

Die mögliche Beeinflussung des Pinealorgans durch magnetische Felder ist ebenfalls seit längerer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [159-162; 135; 163-171]. 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.

4.3. Elektromagnetische Felder

Für elektromagnetische Felder⁶ 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 Exponierung 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 [172-175].

Angesichts der diffusen Befürchtungen in der Bevölkerung einerseits und der zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten andererseits (z.B. [176]) ist eine gründliche Untersuchung dieses Themas jedoch dringend erforderlich.

5. Die Melatonin-Hypothese

Der Begriff der „Melatonin-Hypothese“ geht auf eine Arbeit von Stevens zurück [177]. 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 [178]).

Inzwischen ist diese Theorie verfeinert bzw. abgewandelt worden. Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur östrogenabhängige Tumoren von Magnetfeldern beeinflusst werden (Übersichten bei [179; 180; 178; 181; 165; 182; 183]). Ein 1997 erschienenes Buch zum Thema befasst sich mit dieser Thematik ausführlich [184]. Weitere Übersichten finden sich bei [185; 186].

5. 1. Epidemiologische Daten

Eine Reihe von Untersuchungen befasste sich mit den möglichen Auswirkungen künstlicher Felder auf die Gesundheit (z. B. [187-190; 177; 191; 182; 183; 176; 192; 136]). 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 Brustkrebsrisi-

ko zusammen und kommt zu dem Schluss, dass ein insgesamt leicht, aber signifikant erhöhtes Risiko sowohl für Frauen als auch für Männer besteht [193].

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. Für Aussagen hinsichtlich potentieller Gesundheitsgefahren sind die Fallzahlen jedoch zu gering.

⁶ Unter elektromagnetischen Feldern versteht man hochfrequente Felder, bei denen sich die magnetischen und die elektrischen Komponenten nicht mehr trennen lassen (ca. > 30 kHz).

5.2. Melatonin als Erklärung?

Die Melatonin-Hypothese lässt sich experimentell überprüfen. In den vergangenen Jahren wurde von der Arbeitsgruppe um Löscher überprüft, ob Magnetfelder (50 Hz, 1 – 100 μ Tesla) dazu führen, dass durch DMBA (7,12-Dimethylbenz(a) – Anthrazen) verursachter Brustkrebs bei Ratten häufiger auftritt bzw. sich schneller ausbreitet [194; 180; 195; 178; 196-198]. In diesem Modell wird weiblichen Ratten eine zeitlich verteilte Dosis von DMBA verabreicht, die in etwa 50% der Tiere Tumore am Brustdrüsengewebe verursacht. Zusätzlich werden die Tiere entweder exponiert oder scheinexponiert. Während der Exposition erfolgt die Palpation (Abtastung) der Tiere, nach 3 Monaten die Tötung der Tiere. Eine genaue pathologische Untersuchung schließt sich an. Da die Tiere während der Nacht getötet werden, kann 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 [199]. Diese Befunde werden als erster greifbarer Hinweis betrachtet, dass in einem geeigneten Tiermodell schwache Magnetfelder das Auftreten von induziertem Brustkrebs verstärken kann [195; 178; 200; 201]. In den USA wurden diese Studien mit erheblichem Aufwand wiederholt, allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen [202]. Diese Unterschiede können u.a. in den untersuchten Tieren (unterschiedliche Zuchtlinien), unterschiedlicher Ernährung und

unterschiedlicher Krebsentstehungsraten begründet sein. Neuere Studien zeigen überdies, dass Wiederholungsexperimente zur Wirkung auf Melatonin zu insgesamt sehr unterschiedlichen Resultaten führt [137; 200; 203].

6. 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

ohnein bestehenden thermischen Rauschens zu verursachen ($E \mu$ kT). Nichtlineare Systeme werden daher zunehmend als mögliche Erklärungsversuche formuliert [204-206].

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 Absorber 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 Kopfpattie 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 realen und potentiellen 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.

7. Literatur

1. REITER RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 79:C153-158.
2. MCCORD CP, ALLEN FP. Evidences associating pineal function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 1917; 23:207-243.
3. BRAINARD GC. Pineal research: the decade of transformation. *J Neural Transm Suppl* 1978;3-10.
4. HOFFMAN RA, REITER RJ. Influence of compensatory mechanisms and the pineal gland on dark-induced gonadal atrophy in male hamsters. *Nature* 1965; 207:658-659.
5. CZYBA JC, GIROD C, DURAND N. Sur l'antagonisme épiphysio-hypophysaire et les variations saisonnières de la spermatogénèse chez la hamster dore (*Mesocricetus auratus*). *C R Soc Biol (Paris)* 1964; 158:742-744.
6. OKSCHE A. [Extraretinal photoreceptors in the pineal body of birds]. *Arch Anat Histol Embryol* 1968; 51:495-507.
7. BOOTH FM. The human pineal gland: a review of the „third eye“ and the effect of light. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987; 15:329-336.
8. REITER RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12:151-180.
9. BARTNESS TJ, GOLDMAN BD. Peak duration of serum melatonin and short-day responses in adult Siberian hamsters. *Am J Physiol* 1988; 255:R812-822.
10. BITTMAN EL, KARSCH FJ. Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory day length in the ewe. *Biol Reprod* 1984; 30:585-593.
11. CARTER DS, GOLDMAN BD. Antigonadal effects of timed melatonin infusion in pinealectomized male Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*): duration is the critical parameter. *Endocrinology* 1983; 113:1261-1267.
12. DOWELL SF, LYNCH GR. Duration of the melatonin pulse in the hypothalamus controls testicular function in pinealectomized mice (*Peromyscus leucopus*). *Biol Reprod* 1987; 36:1095-1101.
13. MCCONNELL SJ, TYNDALE-BISCOE CH, HINDS LA. Change in duration of elevated concentrations of melatonin is the major factor in photoperiod response of the tammar, *Macropus eugenii*. *J Reprod Fertil* 1986; 77:623-632.
14. PICAZO RA, LINCOLN GA. Light control of the duration of the daily melatonin signal under long and short days in the Soay ram. Role of inhibition and entrainment. *J Biol Rhythms* 1995; 10:55-63.
15. REITER RJ. The melatonin message: duration versus coincidence hypotheses. *Life Sci* 1987; 40:2119-2131.
16. ILLNEROVA H, ZVOLSKY P, VANECEK J. The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain Res* 1985; 328:186-189.
17. BRAINARD GC, RICHARDSON BA, PETERBORGH LJ, et al. The effect of different light intensities on pineal melatonin content. *Brain Res* 1982; 233:75-81.
18. MCCORMACK CE. Illuminance threshold for maintenance of testes in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) is higher in continuous light than in long photoperiods. *J Biol Rhythms* 1990; 5:107-118.
19. TRINDER J, ARMSTRONG SM, O'BRIEN C, et al. Inhibition of melatonin secretion onset by low levels of illumination. *J Sleep Res* 1996; 5:77-82.
20. BRAINARD GC, RICHARDSON BA, HURLBUT EC, et al. The influence of various irradiances of artificial light, twilight, and moonlight on the suppression of pineal melatonin content in the Syrian hamster. *J Pineal Res* 1984; 1:105-119.
21. NURNBERGER F, JOSHI BN, HEINZELLER T, et al. Responsiveness of pineal N-acetyltransferase and melatonin in the cotton rat exposed to either artificial or natural light at night. *J Pineal Res* 1985; 2:375-386.
22. MCINTYRE IM, NORMAN TR, BURROWS GD, et al. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989; 6:149-156.
23. LERCHL A. Sustained response of pineal melatonin synthesis to a single one-minute light pulse during night in Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Neurosci Lett* 1995; 198:65-67.
24. GOLDMAN BD, NELSON RJ. (1993). Melatonin and seasonality in mammals. In *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications* (Yu, H. S. & Reiter, R. J., eds.), pp. 226-252. CRC, Boca Raton.
25. ROENNEBERG T, ASCHOFF J. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J Biol Rhythms* 1990; 5:195-216.
26. LERCHL A, SIMONI M, NIESCHLAG E. Changes in seasonality of birth rates in Germany from 1951 to 1990. *Naturwissenschaften* 1993; 80:516-518.
27. ARENDT J, LABIB MH, BOJKOWSKI C, et al. Rapid decrease in melatonin production during successful treatment of delayed puberty. *Lancet* 1989; 1:1326.
28. CAVALLO A. Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res* 1993; 15:115-121.
29. COMMENTZ JC, HELMKE K. Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 1995; 44:271-275.
30. EHRENKRANZ JR, TAMARKIN L, COMITE F, et al. Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:307-310.
31. WALDHAUSER F, BOEPPLE PA, SCHEMPER M, et al. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:793-796.
32. WALDHAUSER F, DIETZEL M. Daily and annual rhythms in human melatonin secretion: role in puberty control. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 453:205-214.
33. WALDHAUSER F, EHRHART B, FORSTER E. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia* 1993; 49:671-681.
34. WALDHAUSER F, STEGER H. Changes in melatonin secretion with age and pubescence. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21:183-197.
35. WALDHAUSER F, WEISZENBACHER G, FRISCH H, et al. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984; 1:362-365.
36. BRUN J, CLAUSTRAT B, DAVID M. Urinary melatonin, LH, oestradiol, progesterone excretion during the menstrual cycle or in women taking oral contraceptives. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116:145-149.
37. GUPTA D. The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21:217-232.
38. KAUPPILA A, KIVELA A, PAKARINEN A, et al. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:823-828.
39. KIVELA A, KAUPPILA A, YLOSTALO P, et al. Seasonal, menstrual and circadian secretions of melatonin, gonadotropins and prolactin in women. *Acta Physiol Scand* 1988; 132:321-327.
40. LERCHL A, PARTSCH CJ, NIESCHLAG E. Circadian and ultradian variations of pituitary and pineal hormones in normal men: evidence for a link between melatonin, gonadotropin, and prolactin secretion. *J Pineal Res* 1995; 18:41-48.
41. MALLO C, ZAIDAN R, FAURE A, et al. Effects of a four-day nocturnal melatonin treatment on the 24 h plasma melatonin, cortisol and prolactin profiles in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 119:474-480.
42. MCINTYRE IM, NORMAN TR, BURROWS GD, et al. Melatonin, cortisol and prolactin response to acute nocturnal light exposure in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17:243-248.
43. OKATANI Y, SAGARA Y. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhoea: relation to endogenous oestrogen concentration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:763-770.
44. OZATA M, BULUR M, BINGOL N, et al. Daytime plasma melatonin levels in male hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1877-1881.
45. PENNY R, GOEBELSMANN U. Effect of estradiol on plasma melatonin levels. *J Endocrinol Invest* 1984; 7:55-57.
46. PETERBORGH LJ, THALEN BE, KJELLMAN BF, et al. Effect of melatonin replacement on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin. *Brain Res Bull* 1991; 27:181-185.
47. RAO ML, MAGER T. Influence of the pineal gland on pituitary function in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12:141-147.
48. RONNBERG L, KAUPPILA A, LEPPALUOTO J, et al. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:492-496.
49. SCHULZ P, CHARDON F, DEGLI AGOSTI R, et al. Parallel nocturnal secretion of melatonin and testosterone in the plasma of normal men. *J Pineal Res* 1995; 19:16-22.
50. TOUITOU Y, BENOIT O, FORET J, et al. Effects of a two-hour early awakening and of bright light exposure on plasma patterns of cortisol, melatonin, prolactin and testosterone in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126:201-205.
51. VALCAVI R, ZINI M, MAESTRONI GJ, et al. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:193-199.
52. WEBLEY GE, LUCK MR. Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro. *J Reprod Fertil* 1986; 78:711-717.
53. WEBLEY GE, LUCK MR, HEARN JP. Stimulation of progesterone secretion by cultured human granulosa cells with melatonin and catecholamines. *J Reprod Fertil* 1988; 84:669-677.

54. YIE SM, BROWN GM, LIU GY, et al. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production. *Hum Reprod* 1995; 10:50-55.
55. COHEN M, SMALL RA, BRZEZINSKI A. Hypotheses: melatonin/steroid combination contraceptives will prevent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 33:257-264.
56. GARCIA-PATTERSON A, PUIG-DOMINGO M, WEBB SM. Thirty years of human pineal research: do we know its clinical relevance? *J Pineal Res* 1996; 20:1-6.
57. SILMAN RE. Melatonin: a contraceptive for the nineties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49:3-9.
58. VOORDOUW BC, EUSER R, VERDONK RE, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:108-117.
59. HELDMAIER G, HOFFMANN K. Melatonin stimulates growth of brown adipose tissue. *Nature* 1974; 247:224-225.
60. HELDMAIER G, STEINLECHNER S, RAFAEL J, et al. Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue. *Science* 1981; 212:917-919.
61. SAARELA S, HELDMAIER G. Effect of photoperiod and melatonin on cold resistance, thermoregulation and shivering/nonshivering thermogenesis in Japanese quail. *J Comp Physiol [B]* 1987; 157:625-633.
62. STEINLECHNER S, HELDMAIER G. Role of photoperiod and melatonin in seasonal acclimatization of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Int J Biometeorol* 1982; 26:329-337.
63. ANDREWS RV, BELKNAP RW. Metabolic and thermoregulatory effects of photoperiod and melatonin on *Peromyscus maniculatus* acclimatization. *Comp Biochem Physiol A* 1985; 82:725-729.
64. BARTNESS TJ, WADE GN. Body weight, food intake and energy regulation in exercising and melatonin-treated Siberian hamsters. *Physiol Behav* 1985; 35:805-808.
65. BARTNESS TJ, WADE GN. Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9:599-612.
66. GUERRERO JM, SANTANA C, REITER RJ. Type II thyroxine 5'-deiodinase activity in the rat brown adipose tissue, pineal gland, Harderian gland, and cerebral cortex: effect of acute cold exposure and lack of relationship to pineal melatonin synthesis. *J Pineal Res* 1990; 9:159-166.
67. PUIG-DOMINGO M, GUERRERO JM, MENENDEZ-PELAEZ A, et al. Melatonin specifically stimulates type-II thyroxine 5'-deiodination in brown adipose tissue of Syrian hamsters. *J Endocrinol* 1989; 122:553-556.
68. SINNAMON WB, PIVORUN EB. Melatonin induces hypertrophy of brown adipose tissue in *Spermophilus tridecemlineatus*. *Cryobiology* 1981; 18:603-607.
69. VISWANATHAN M, HISSA R, GEORGE JC. Effects of short photoperiod and melatonin treatment on thermogenesis in the Syrian hamster. *J Pineal Res* 1986; 3:311-321.
70. CAGNACCI A, SOLDANI R, ROMAGNOLLO C, et al. Melatonin-induced decrease of body temperature in women: a threshold event. *Neuroendocrinology* 1994; 60:549-552.
71. CAGNACCI A, SOLDANI R, YEN SS. Hypothermic effect of melatonin and nocturnal core body temperature decline are reduced in aged women. *J Appl Physiol* 1995; 78:314-317.
72. DEACON S, ARENDT J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res* 1995; 688:77-85.
73. DEACON S, ENGLISH J, ARENDT J. Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neurosci Lett* 1994; 178:32-34.
74. LAAKSO ML, PORKKA-HEISKANEN T, ALILA A, et al. Twenty-four-hour rhythms in relation to the natural photoperiod: a field study in humans. *J Biol Rhythms* 1994; 9:283-293.
75. WEVER RA. Characteristics of circadian rhythms in human functions. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21:323-373.
76. WEVER RA. Light effects on human circadian rhythms: a review of recent Andechs experiments. *J Biol Rhythms* 1989; 4:161-185.
77. MIDDLETON B, ARENDT J, STONE BM. Human circadian rhythms in constant dim light (8 lux) with knowledge of clock time. *J Sleep Res* 1996; 5:69-76.
78. ARMSTRONG SM, CASSONE VM, CHESWORTH MJ, et al. Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21:375-394.
79. ARMSTRONG SM, REDMAN J. Melatonin administration: effects on rodent circadian rhythms. *Ciba Found Symp* 1985; 117:188-207.
80. REDMAN J, ARMSTRONG S, NG KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 1983; 219:1089-1091.
81. ARMSTRONG S, REDMAN J. (1993). Melatonin and circadian rhythmicity. In *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications* (Yu, H. S. & Reiter, R. J., eds.), pp. 187-224. CRC, Boca Rato.
82. WEAVER DR, RIVKEES SA, REPERT SM. Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci* 1989; 9:2581-2590.
83. COMPERATORE CA, KRUEGER GP. Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies. *Occup Med* 1990; 5:323-341.
84. COMPERATORE CA, LIEBERMAN HR, KIRBY AW, et al. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:520-524.
85. PAULSON E. Travel statement on jet lag. *Cmaj* 1996; 155:61-66.
86. PETRIE K, DAWSON AG, THOMPSON L, et al. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993; 33:526-530.
87. REDFERN P, MINORS D, WATERHOUSE J. Circadian rhythms, jet lag, and chronobiotics: an overview. *Chronobiol Int* 1994; 11:253-265.
88. REDFERN PH. Can pharmacological agents be used effectively in the alleviation of jet-lag? *Drugs* 1992; 43:146-153.
89. SKENE DJ, DEACON S, ARENDT J. Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1996; 56:359-362.
90. TUROW V. Melatonin for insomnia and jet lag. *Pediatrics* 1996; 97:439.
91. LEWY AJ, SACK RL, BLOOD ML, et al. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. *Ciba Found Symp* 1995; 183:303-317; discussion 317-321.
92. BLASK DE. (1993). Melatonin in oncology. In *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications* (Yu, H. S. & Reiter, R. J., eds.), pp. 447-475. CRC, Boca Raton.
93. CONTI A, MAESTRONI GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res* 1995; 19:103-110.
94. BARNI S, LISSONI P, CAZZANIGA M, et al. A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates. *Oncology* 1995; 52:243-245.
95. DILMAN VM, ANISIMOV VN, OSTROUMOVA MN, et al. Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract. *Oncology* 1979; 36:274-280.
96. BARTSCH H, BARTSCH C, SIMON WE, et al. Antitumor activity of the pineal gland: effect of unidentified substances versus the effect of melatonin. *Oncology* 1992; 49:27-30.
97. HILL SM, BLASK DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res* 1988; 48:6121-6126.
98. COS S, SANCHEZ-BARCELO EJ. Differences between pulsatile or continuous exposure to melatonin on MCF-7 human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 1994; 85:105-109.
99. YING SW, RUSAK B, DELAGRANGE P, et al. Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur J Pharmacol* 1996; 296:33-42.
100. POEGGELER B, REITER RJ, TAN DX, et al. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14:151-168.
101. TAN DX, POEGGELER B, REITER RJ, et al. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett* 1993; 70:65-71.
102. REITER RJ. (1997). Melatonin biosynthesis, regulation, and effects. In *The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and Use of Electric Power* (Stevens, R. G., Wilson, B. W. & Anderson, L. E., eds.), pp. 25-48. Batelle, Columbus.
103. REITER RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16:383-415.
104. REITER RJ. The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage. *Neurochem Int* 1995; 27:453-460.
105. REITER RJ, MELCHIORRI D, SEWERYNEK E, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995; 18:1-11.
106. TAN D, REITER RJ, CHEN LD, et al. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole. *Carcinogenesis* 1994; 15:215-218.
107. ZAWILSKA JB. Melatonin in vertebrate retina: biosynthesis, receptors and functions. *Pol J Pharmacol Pharm* 1992; 44:627-654.
108. BUBENIK GA. Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy. *Horm Res* 1980; 12:313-323.
109. ITOH MT, HATTORI A, NOMURA T, et al. Melatonin and arylalkylamine N-acetyltransferase activity in the silkworm, *Bombyx mori*. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 115:59-64.

110. VIVIEN-ROELS B, PEVET P, BECK O, et al. Identification of melatonin in the compound eyes of an insect, the locust (*Locusta migratoria*), by radioimmunoassay and gas chromatography-mass spectrometry. *Neurosci Lett* 1984; 49:153-157.
111. DUBBELS R, REITER RJ, KLENKE E, et al. Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pineal Res* 1995; 18:28-31.
112. HATTORI A, MIGITAKA H, IIGO M, et al. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35:627-634.
113. POEGGELER B, BALZER I, HARDELAND R, et al. Pineal hormone melatonin oscillates also in a unicellular, the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra*. *Naturwissenschaften* 1991; 78:268-269.
114. SEMM P, SCHNEIDER T, VOLLRATH L. Effects of an earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells. *Nature* 1980; 288:607-608.
115. BARDASANO JL, BUJAN J. Pineal cells with multipolar spindles in chicken embryos exposed to magnetic fields. II. Quantitative study. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1986; 100:545-551.
116. BARDASANO JL, MEYER AJ, PICAZO L. Pineal cells with multipolar spindles—first trials. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1986; 100:85-92.
117. CREMER-BARTELS G, KRAUSE K, KUCHLE HJ. Influence of low magnetic-field-strength variations on the retina and pineal gland of quail and humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220:248-252.
118. DEMAINE C, SEMM P. The avian pineal gland as an independent magnetic sensor. *Neurosci Lett* 1985; 62:119-122.
119. OLCESE J, REUSS S. Magnetic field effects on pineal gland melatonin synthesis: comparative studies on albino and pigmented rodents. *Brain Res* 1986; 369:365-368.
120. OLCESE J, REUSS S, STEHLE J, et al. Responses of the mammalian retina to experimental alteration of the ambient magnetic field. *Brain Res* 1988; 448:325-330.
121. OLCESE J, REUSS S, VOLLRATH L. Evidence for the involvement of the visual system in mediating magnetic field effects on pineal melatonin synthesis in the rat. *Brain Res* 1985; 333:382-384.
122. OSSENKOPP KP, KAVALIERS M, PRATO FS, et al. Exposure to nuclear magnetic resonance imaging procedure attenuates morphine-induced analgesia in mice. *Life Sci* 1985; 37:1507-1514.
123. REUSS S, OLCESE J. Magnetic field effects on the rat pineal gland: role of retinal activation by light. *Neurosci Lett* 1986; 64:97-101.
124. REUSS S, SEMM P. Effects of an earth-strength magnetic field on pineal melatonin synthesis in pigeons. *Naturwissenschaften* 1987; 74:38-39.
125. REUSS S, SEMM P, VOLLRATH L. Different types of magnetically sensitive cells in the rat pineal gland. *Neurosci Lett* 1983; 40:23-26.
126. RUDOLPH K, WIRZ-JUSTICE A, KRAUCHI K, et al. Static magnetic fields decrease nocturnal pineal cAMP in the rat. *Brain Res* 1988; 446:159-160.
127. SEMM P. The magnetic detection system of the pigeon: involvement of pineal and retinal photoreceptors and the vestibular system. *Prog Clin Biol Res* 1988; 257:47-61.
128. STEHLE J, REUSS S, SCHRODER H, et al. Magnetic field effects on pineal N-acetyltransferase activity and melatonin content in the gerbil—role of pigmentation and sex. *Physiol Behav* 1988; 44:91-94.
129. WELKER HA, SEMM P, WILLIG RP, et al. Effects of an artificial magnetic field on serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content of the rat pineal gland. *Exp Brain Res* 1983; 50:426-432.
130. KHOORY R. Compensation of the natural magnetic field does not alter N-acetyltransferase activity and melatonin content of rat pineal gland. *Neurosci Lett* 1987; 76:215-220.
131. LERCHL A, NONAKA KO, REITER RJ. Pineal gland „magnetosensitivity“ to static magnetic fields is a consequence of induced electric currents (eddy currents). *J Pineal Res* 1991; 10:109-116.
132. LERCHL A, NONAKA KO, STOKKAN KA, et al. Marked rapid alterations in nocturnal pineal serotonin metabolism in mice and rats exposed to weak intermittent magnetic fields. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:102-108.
133. REITER RJ, LERCHL A. (1993). Regulation of mammalian pineal melatonin production by the electromagnet spectrum. In *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications* (Yu, H. S. & Reiter, R. J., eds.), pp. 107-127. CRC, Boca Raton.
134. REITER RJ, RICHARDSON BA. Magnetic field effects on pineal indoleamine metabolism and possible biological consequences. *Faseb J* 1992; 6:2283-2287.
135. RICHARDSON BA, YAGA K, REITER RJ, et al. Pulsed static magnetic field effects on in-vitro pineal indoleamine metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1137:59-64.
136. WOOD AW. Possible health effects of 50/60Hz electric and magnetic fields: review of proposed mechanisms. *Australas Phys Eng Sci Med* 1993; 16:1-21.
137. BRENDL H, NIEHAUS M, LERCHL A. Direct suppressive effects of weak magnetic fields (50 Hz and 16 2/3 Hz) on melatonin synthesis in the pineal gland of Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). *J Pineal Res* 2000; 29:228-233.
138. NIEHAUS M, BRUGGEMEYER H, BEHRE HM, et al. Growth retardation, testicular stimulation, and increased melatonin synthesis by weak magnetic fields (50 Hz) in Djungarian hamsters, *Phodopus sungorus*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234:707-711.
139. BURCH JB, REIF JS, NOONAN CW, et al. Melatonin metabolite levels in workers exposed to 60-Hz magnetic fields: work in substations and with 3-phase conductors. *J Occup Environ Med* 2000; 42:136-142.
140. BURCH JB, REIF JS, YOST MG, et al. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:183-189.
141. BURCH JB, REIF JS, YOST MG, et al. Reduced excretion of a melatonin metabolite in workers exposed to 60 Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1999; 150:27-36.
142. JUUTILAINEN J, STEVENS RG, ANDERSON LE, et al. Nocturnal 6-hydroxymelatonin sulfate excretion in female workers exposed to magnetic fields. *J Pineal Res* 2000; 28:97-104.
143. SELMAOUI B, LAMBROZO J, TOUITOU Y. Magnetic fields and pineal function in humans: evaluation of nocturnal acute exposure to extremely low frequency magnetic fields on serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms. *Life Sci* 1996; 58:1539-1549.
144. PFLUGER DH, MINDER CE. Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers. *J Pineal Res* 1996; 21:91-100.
145. HONG SC, KUROKAWA Y, KABUTO M, et al. Chronic exposure to ELF magnetic fields during night sleep with electric sheet: effects on diurnal melatonin rhythms in men. *Bioelectromagnetics* 2001; 22:138-143.
146. MCELROY JA, NEWCOMB PA, REMINGTON PL, et al. Electric blanket or mattress cover use and breast cancer incidence in women 50-79 years of age. *Epidemiology* 2001; 12:613-617.
147. DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 155:446-454.
148. DE BRUYN L, DE JAGER L, KUYL JM. The influence of long-term exposure of mice to randomly varied power frequency magnetic fields on their nocturnal melatonin secretion patterns. *Environ Res* 2001; 85:115-121.
149. GRAHAM C, COOK MR, GERKOVICH MM, et al. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environ Health Perspect* 2001; 109:501-507.
150. GRAHAM C, COOK MR, SASTRE A, et al. Multi-night exposure to 60 Hz magnetic fields: effects on melatonin and its enzymatic metabolite. *J Pineal Res* 2000; 28:1-8.
151. GRAHAM C, SASTRE A, COOK MR, et al. All-night exposure to EMF does not alter urinary melatonin, 6-OHMS or immune measures in older men and women. *J Pineal Res* 2001; 31:109-113.
152. HAUGSDAL B, TYNES T, ROTNES JS, et al. A single nocturnal exposure to 2-7 millitesla static magnetic fields does not inhibit the excretion of 6-sulfatoxymelatonin in healthy young men. *Bioelectromagnetics* 2001; 22:1-6.
153. KARASEK M, CZERNICKI J, WOLDANSKA-OKONSKA M, et al. Chronic exposure to 25-80-microT, 200-Hz magnetic field does not influence serum melatonin concentrations in patients with low back pain. *J Pineal Res* 2000; 29:81-85.
154. KARASEK M, WOLDANSKA-OKONSKA M, CZERNICKI J, et al. Chronic exposure to 2.9 mT, 40 Hz magnetic field reduces melatonin concentrations in humans. *J Pineal Res* 1998; 25:240-244.
155. LERCHL A, ZACHMANN A, ALI MA, et al. The effects of pulsing magnetic fields on pineal melatonin synthesis in a teleost fish (brook trout, *Salvelinus fontinalis*). *Neurosci Lett* 1998; 256:171-173.
156. LEVALLOIS P, DUMONT M, TOUITOU Y, et al. Effects of electric and magnetic fields from high-power lines on female urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin. *Am J Epidemiol* 2001; 154:601-609.
157. ROSEN LA, BARBER I, LYLE DB. A 0.5 G, 60 Hz magnetic field suppresses melatonin production in pinealocytes. *Bioelectromagnetics* 1998; 19:123-127.
158. WOOD AW, ARMSTRONG SM, SAIT ML, et al. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure. *J Pineal Res* 1998; 25:116-127.
159. GROTA LJ, REITER RJ, KENG P, et al. Electric field exposure alters serum melatonin but not pineal melatonin synthesis in male rats. *Bioelectromagnetics* 1994; 15:427-437.
160. LEE JM, JR., STORMSHAK F, THOMPSON JM, et al. Melatonin and puberty in female lambs exposed to EMF: a replicate study. *Bioelectromagnetics* 1995; 16:119-123.

161. REITER RJ. Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin. *J Cell Biochem* 1993; 51:394-403.
162. REITER RJ. Reported biological consequences related to the suppression of melatonin by electric and magnetic field exposure. *Integr Physiol Behav Sci* 1995; 30:314-330.
163. ROGERS WR, REITER RJ, BARLOW-WALDEN L, et al. Regularly scheduled, daytime, slow-onset 60 Hz electric and magnetic field exposure does not depress serum melatonin concentration in nonhuman primates. *Bioelectromagnetics* 1995; Suppl 3:111-118.
164. ROGERS WR, REITER RJ, SMITH HD, et al. Rapid-onset/offset, variably scheduled 60 Hz electric and magnetic field exposure reduces nocturnal serum melatonin concentration in nonhuman primates. *Bioelectromagnetics* 1995; Suppl 3:119-122.
165. SALVATORE JR, WEITBERG AB, MEHTA S. Nonionizing electromagnetic fields and cancer: a review. *Oncology (Huntingt)* 1996; 10:563-570; discussion 573-564, 577-568.
166. WILSON BW. Chronic exposure to ELF fields may induce depression. *Bioelectromagnetics* 1988; 9:195-205.
167. WILSON BW, ANDERSON LE, HILTON DI, et al. Chronic exposure to 60-Hz electric fields: effects on pineal function in the rat. *Bioelectromagnetics* 1981; 2:371-380.
168. WILSON BW, CHESS EK, ANDERSON LE. 60-Hz electric-field effects on pineal melatonin rhythms: time course for onset and recovery. *Bioelectromagnetics* 1986; 7:239-242.
169. WILSON BW, STEVENS RG, ANDERSON LE. Neuroendocrine mediated effects of electromagnetic-field exposure: possible role of the pineal gland. *Life Sci* 1989; 45:1319-1332.
170. WILSON BW, WRIGHT CW, MORRIS JE, et al. Evidence for an effect of ELF electromagnetic fields on human pineal gland function. *J Pineal Res* 1990; 9:259-269.
171. ZATZ M, WEINSTOCK M. Electric field stimulation releases norepinephrine and cyclic GMP from the rat pineal gland. *Life Sci* 1978; 22:767-772.
172. DE SEZE R, AYOUB J, PERAY P, et al. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res* 1999; 27:237-242.
173. IMAIDA K, TAKI M, WATANABE S, et al. The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:995-1002.
174. MANN K, WAGNER P, BRUNN G, et al. Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system. *Neuroendocrinology* 1998; 67:139-144.
175. RADON K, PARERA D, ROSE DM, et al. No effects of pulsed radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of the immune system in man. *Bioelectromagnetics* 2001; 22:280-287.
176. TYNES T, HANNEVIK M, ANDERSEN A, et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 1996; 7:197-204.
177. STEVENS RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125:556-561.
178. LOSCHER W, MEVISSSEN M. (1997). Magnetic fields and breast cancer: experimental studies on the melatonin hypothesis. In *The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and Use of Electric Power* (Stevens, R. G., Wilson, B. W. & Anderson, L. E., eds.), pp. 555-584. Batelle, Columbus.
179. HOLMBERG B. Magnetic fields and cancer: animal and cellular evidence – an overview. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 2:63-67.
180. LIBURDY RP, LOSCHER W. (1997). Laboratory studies on extremely low frequency (50 / 60 Hz) magnetic fields and carcinogenesis. In *The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and Use of Electric Power* (Stevens, R. G., Wilson, B. W. & Anderson, L. E., eds.), pp. 585-667. Batelle, Columbus.
181. RONCO AL, HALBERG F. The pineal gland and cancer. *Anticancer Res* 1996; 16:2033-2039.
182. STEVENS RG, DAVIS S. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 1:135-140.
183. TYNES T. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Biomed Pharmacother* 1993; 47:425-427.
184. STEVENS RG, WILSON BW, ANDERSON LE, Eds. (1997). *The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and Use of Electric Power*. Columbus: Batelle.
185. BRAINARD GC, KAVET R, KHEIFETS LI. The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature. *J Pineal Res* 1999; 26:65-100.
186. CAPLAN LS, SCHOENFELD ER, O'LEARY ES, et al. Breast cancer and electromagnetic fields – a review. *Ann Epidemiol* 2000; 10:31-44.
187. HATCH M. The epidemiology of electric and magnetic field exposures in the power frequency range and reproductive outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6:198-214.
188. LOOMIS DP, SAVITZ DA, ANANTH CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:921-925.
189. MILLER RW. Nakahara memorial lecture. Rare events and cancer epidemiology. *Princess Takamatsu Symp* 1987; 18:3-12.
190. SAVITZ DA, PEARCE N, POOLE C. Update on methodological issues in the epidemiology of electromagnetic fields and cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:558-566.
191. STEVENS RG. Biologically based epidemiological studies of electric power and cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101 Suppl 4:93-100.
192. VENA JE, GRAHAM S, HELLMANN R, et al. Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134:180-185.
193. ERREN TC. (1997). Epidemiological studies of EMF and breast cancer risk: a biologically based overview. In *The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and Use of Electric Power* (Stevens, R. G., Wilson, B. W. & Anderson, L. E., eds.), pp. 701-735. Batelle, Columbus.
194. BAUM A, MEVISSSEN M, KAMINO K, et al. A histopathological study on alterations in DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats with 50 Hz, 100 μ T magnetic field exposure. *Carcinogenesis* 1995; 16:119-125.
195. LOSCHER W, MEVISSSEN M. Animal studies on the role of 50/60-Hertz magnetic fields in carcinogenesis. *Life Sci* 1994; 54:1531-1543.
196. LOSCHER W, WAHNSCHAFFE U, MEVISSSEN M, et al. Effects of weak alternating magnetic fields on nocturnal melatonin production and mammary carcinogenesis in rats. *Oncology* 1994; 51:288-295.
197. MEVISSSEN M, LERCHL A, LOSCHER W. Study on pineal function and DMBA-induced breast cancer formation in rats during exposure to a 100-mG, 50 Hz magnetic field. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48:169-185.
198. MEVISSSEN M, LERCHL A, SZAMEL M, et al. Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 microTesla magnetic field: effects on mammary tumor growth, melatonin levels, and T lymphocyte activation. *Carcinogenesis* 1996; 17:903-910.
199. LOSCHER W, MEVISSSEN M. Linear relationship between flux density and tumor co-promoting effect of prolonged magnetic field exposure in a breast cancer model. *Cancer Lett* 1995; 96:175-180.
200. LOSCHER W, MEVISSSEN M, LERCHL A. Exposure of female rats to a 100-microT 50 Hz magnetic field does not induce consistent changes in nocturnal levels of melatonin. *Radiat Res* 1998; 150:557-567.
201. THUN-BATTERSBY S, MEVISSSEN M, LOSCHER W. Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-microTesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59:3627-3633.
202. ANDERSON LE, MORRIS JE, SASSER LB, et al. Effects of 50- or 60-hertz, 100 microT magnetic field exposure in the DMBA mammary cancer model in Sprague-Dawley rats: possible explanations for different results from two laboratories. *Environ Health Perspect* 2000; 108:797-802.
203. REITER RJ, TAN DX, POEGGELER B, et al. Inconsistent suppression of nocturnal pineal melatonin synthesis and serum melatonin levels in rats exposed to pulsed DC magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1998; 19:318-329.
204. EICHWALD C, KAISER F. Model for receptor-controlled cytosolic calcium oscillations and for external influences on the signal pathway. *Biophys J* 1993; 65:2047-2058.
205. EICHWALD C, KAISER F. Model for external influences on cellular signal transduction pathways including cytosolic calcium oscillations. *Bioelectromagnetics* 1995; 16:75-85.
206. GRUNDLER W, KAISER F, KEILMANN F, et al. Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems. *Naturwissenschaften* 1992; 79:551-559.

Dr. Alexander Lerchl,
 Professor of Biology
 International University Bremen
 School of Engineering and Science
 Campus Ring 1
 D-28759 Bremen
 Tel.: ++(49) 421 / 200 3241
 Fax: ++(49) 421 / 200 49 3241
 E-Mail: a.lerchl@iu-bremen.de
<http://www.iu-bremen.de>

The Melatonin Hypothesis – An Introduction

This article focuses on the effects of melatonin, a substance secreted by the pineal gland, on physiological functions, its ability to scavenge oxygen-derived radicals, and especially on the involvement of this substance in possible adverse effects of electric, magnetic, and electromagnetic fields. By using epidemiological methods, it has been frequently reported that those anthropogenic fields may have adverse health effects, whereas the impact of those fields on the general population is still a matter of controversy.

The so-called melatonin hypothesis tries to put these different issues into context. Although this theory is not yet proven, numerous investigations used it as their rationale.

One of the major problems in this context is the still missing, commonly accepted mechanisms by which weak fields are able to interact with biological systems since the energy transmitted seems to be too low in comparison to the thermal noise. Non-linear mechanisms are therefore discussed as possible alternative explanations.

The energy released by mobile phones is partially (up to 50 %) absorbed by surrounding tissues, especially in the head and the hand of the user. These fields, unlike those from base stations, are able to cause increased tissue temperatures, whereas the absolute values of temperature increase depends largely on the type of tissue, the antenna configuration, and the habits of the user. Meanwhile, mobile phones are available which prevent this temperature increase by special designs.

Based on the aforementioned reasons it is possible that the synthesis of melatonin from the pineal gland, which is located in the brain, is affected by electromagnetic fields originating from mobile phones. Thus, research is needed to investigate this possibility to either prove or refute this hypothesis. The results of these experiments may serve as helpful arguments both for the users and for the mobile phone industry with respect to fears from electromagnetic fields, and safety regulations, respectively.

Impressum

Edition Wissenschaft der FGF e. V.

Herausgeber: Forschungsgemeinschaft Funk e. V., Rathausgasse 11a,
D-53111 Bonn, Telefon: 0228 / 72 62 2-0, Telefax: 0228 / 72 62 21 1
E-Mail: info@fgf.de, <http://www.fgf.de>

Redaktion: Gerd Friedrich (verantw.), Gudrun Westendörpf

Layout: setz it. Richert GmbH, Sankt Augustin

Die vorliegende Studie wurde im Auftrag der Forschungsgemeinschaft Funk e. V. durchgeführt. Die Berichte geben die Meinungen der Autoren wieder und stellen daher nicht unbedingt auch die Meinung der FGF dar.

