

Empfehlung des Robert Koch-Instituts

Melatonin in der umweltmedizinischen Diagnostik im Zusammenhang mit elektromagnetischen Feldern

Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

1 Einleitung

Von verschiedener Seite werden in jüngster Zeit sog. „umweltmedizinische Untersuchungen“ der Allgemeinbevölkerung zur Feststellung nachteiliger Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (Mobilfunk) propagiert. Hierzu gehören Blutbilduntersuchungen zur Erythropoese einschließlich der Geldrollenbildung von Erythrozyten [1] und die Melatoninbestimmung im Serum [2, 3].

Einflüsse auf das von der Epiphyse produzierte Neurohormon Melatonin werden seit einigen Jahren als mögliche Erklärung für biologische Wirkungen, verursacht durch niederfrequente elektromagnetische Felder (EMF), vermutet. Die von Stevens aufgestellte Melatoninhypothese besagt, dass durch niederfrequente EMF die nächtliche Melatoninbildung vermindert und dadurch die Entstehung von Krebserkrankungen begünstigt werden [4]. Als möglicher Wirkungsmechanismus werden die antioxidativen Eigenschaften von Melatonin und die vermehrte Bildung freier Radikale bei einer verminderten Bildung des Radikalfängers Melatonin angeführt. Tierexperimentell konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass durch EMF eine Hemmung des physiologischen Anstiegs der Melatoninkonzentration erfolgt [5], in anderen Studien wurde hingegen kein Einfluss festgestellt [6, 7, 8]. Ob diese Befunde auch für den Menschen gelten, ist unsicher. Die bisher vorliegenden Studien sprechen eher dagegen [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Die Melatoninhypothese, als Modell zur Erklärung der Ursachen biologischer Wirkungen von niederfrequenten EMF

und neuerdings von hochfrequenten Mobilfunkimpulsen (Mikrowellen) [18, 19], hat trotz dieser Unsicherheiten in letzter Zeit praktische Anwendung in der umweltmedizinischen Praxis gefunden [20]. Die Melatoninbestimmung im Serum oder Speichel oder die Analyse des Metaboliten 6-Hydroxy-Melatoninsulfat (6-OHMS, 6-Sulfatoxy-Melatonin) wird als biochemischer Parameter zur Diagnose empfohlen [21]. Bevölkerungsgruppen, die vermeintlich durch EMF gefährdet sind, werden bereits in Reihenuntersuchungen aufgefordert, ihre Melatoninspiegel untersuchen zu lassen [22].

Die RKI-Kommission nimmt im Folgenden zum diagnostischen Wert der Melatoninbestimmung in der Praxis bei umweltmedizinischen Fragestellungen im Zusammenhang mit hochfrequenten EMF in der Umwelt Stellung. Die Melatoninhypothese an sich ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme, diesbezüglich wird auf die Übersichtsarbeit von Wunstorff [23] und einschlägige Gutachten [24, 25, 26] verwiesen.

2 Physiologie von Melatonin

Das lipophile Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) wird in der Epiphyse aus Tryptophan über die Zwischenstufen 5-Hydroxytryptophan, Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und N-Acetylserotonin gebildet. Die Synthese und Sekretion von Melatonin in der Zirbeldrüse wird unabhängig vom Schlaf vor allem durch Licht und Dunkelheit gesteuert. Die Melatoninsekretion folgt einem circadianen Rhythmus mit einem Anstieg gegen 22 Uhr und einem Abfall ab ca. 6 Uhr. Sie ist am höchsten im Kindesalter und am niedrigsten im hohen Le-

bensalter. Die physiologische Bedeutung von Melatonin liegt in der Schlafinduktion, der Steuerung circadianer Rhythmen und der „inneren Uhr“. Neben solchen rezeptorvermittelten Wirkungsmechanismen sind auch Nicht-Rezeptor-assoziierte Wirkungen, z. B. als Radikalfänger, bekannt. Melatonin wird zudem extrapineal von den intestinalen enterochromaffinen Zellen gebildet. Bei restriktiver Ernährung (Fasten) oder erhöhter oraler Tryptophanzufuhr kann intestinal gebildetes Melatonin zu einer Erhöhung des Serummelatonins führen [27, 28]. Die Halbwertszeit von Melatonin im Serum liegt bei etwa 30 Minuten. Der Nachweis von Melatonin erfolgt im Serum oder Speichel mittels RIA oder ELISA. Alternativ kann auch das Melatoninabbauprodukt 6-Hydroxy-Melatoninsulfat (6-OHMS) im Urin untersucht werden, um auf die nächtliche Melatoninsekretion zu schließen [12, 29]. Melatonin ist ein stark wirkendes endogenes Antioxidans [30] aber selbst auch instabil gegenüber Oxidation im Reagenzglas (z.B. bei Hämolyse), sodass standardisierte Probenahmebedingungen unerlässlich sind, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen [31, 32, 33].

Die nächtlichen Serumkonzentrationen liegen um den Faktor 8–10 über den Tageswerten und betragen bei Kindern bis 300 pg/ml, bei jungen Erwachsenen ca. 50–120 pg/ml und bei alten Menschen 20–50 pg/ml gegenüber 10–40 pg/ml am Tag. Intraindividuell ist die circadiane Melatoninsekretion unter kontrollierten Bedingungen relativ konstant, es bestehen aber starke interindividuelle Unterschiede, die nur zum Teil durch das Lebensalter erklärt werden können. In der Lutealphase

kommt es gegenüber der frühen folliculären Phase zu einer Verschiebung des nächtlichen Melatoninanstiegs um 90 Minuten [34]. Auch nächtliche körperliche Aktivität kann zu einer Phasenverschiebung von 1–2 Stunden führen [35]. Normwerte sind deshalb weder für den Tag noch für die Nacht festzulegen [36].

Da die Melatoninsekretion einem circadianen Zeitgang unterliegt und die Akrophase bei unterschiedlichen Personen im Verlauf des Tages und der Nacht zu anderen Zeiten auftritt, sind Einzelbestimmungen wenig aussagefähig. In wissenschaftlichen Studien werden daher üblicherweise Konzentrationszeitprofile erhoben, wobei die Einwirkung von hellem sichtbarem Licht vermieden werden und die Probengewinnung während der Nacht unter „Rotlichtbedingungen“ (Schlaflabor) erfolgen muss, um die natürliche Sekretion während der Dunkelphase nicht zu unterbrechen. Ein einfacher Summenparameter steht mit der Bestimmung des Metaboliten 6-OHMS zur Verfügung, aber auch hier ist wegen des Einflusses der circadianen Rhythmik darauf zu achten, dass festgelegte Zeitintervalle der Uringewinnung eingehalten werden, z.B. 24-Sunden-Urin oder der gesamte Urin in der Zeit von 22–8 Uhr.

3 Einflüsse auf die Melatoninsekretion beim Menschen

Die pineale Melatoninsekretion wird durch die Einwirkung von hellem sichtbarem Licht auf die Netzhaut stark vermindert. Unterbrechungen der Dunkelheit in der Nacht (Licht zur Nacht) sind der wichtigste Einflussfaktor [37]. Tierexperimentell kann die Melatoninsekretion auch durch elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen außerhalb des sichtbaren Bereichs beeinflusst werden z.B. niederfrequente EMF sowie gepulste statische Magnetfelder [5, 38]. Für den Menschen ist letzteres jedoch nicht bewiesen.

Verschiedene Medikamente können die Melatoninproduktion beeinflussen, darunter Betablocker, Kalziumantagonisten und Psychopharmaka (Benzodiazepine), Antidperessiva (MAO-Hemmstoffe), ebenso wie Alkoholkonsum [39, 40, 41].

Sowohl die Art der Nahrung als auch die Menge und der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme haben einen Einfluss auf

die zirkulierende Melatoninkonzentration [28, 42]. Es ist bekannt, dass manche Pflanzen (Tomaten, Bananen, Mais, Reis, Gerste) Melatonin enthalten [43, 44, 45, 46, 47]. Auch das Trinken von coffeinhaltigen Getränken kann den Melatoninspiegel im Serum beeinflussen [48, 49]. Auch die Nahrungsmenge selbst hat einen Einfluss, bei Nahrungsreduktion (Fasten) und bei anorektischen Menschen kommt es zu einer veränderten Ausschüttung von Melatonin [39, 50, 51, 52, 53].

4 Bewertung und Empfehlung

Bisher liegen keine Studien, wissenschaftlich belegte Daten oder andere Erkenntnisse vor, die eine Aussage gestatten, ob sich die Bestimmung von Melatonin im Serum/Speichel oder der Bestimmung von Melatoninmetaboliten im Urin zur spezifischen Erfassung biologischer Wirkungen elektromagnetischer Felder und Hochfrequenzstrahlung eignet. Wegen der Messunsicherheiten und Interferenzen bei der Probenahme, Lagerung und Analytik von Melatonin und angesichts der vielfältigen sonstigen Einflüsse und Rückkopplungen auf die Melatoninbildung in der Epiphyse bzw. dem Intestinaltrakt und der daraus resultierenden großen interindividuellen Schwankungsbreite erweist sich die Melatoninkonzentrationen im Speichel oder Serum als sensitiver oder spezifischer Biomarker der Belastung und der Beanspruchung durch EMF als nicht geeignet. Da die interindividuelle Streuung sehr hoch ist, sind Reihenuntersuchungen ohne Aussagekraft, zumal Einflussfaktoren (z.B. Licht zur Nacht, Ernährung) in Feldstudien kaum zu kontrollieren sind [23].

Die Kommission hält Melatonin somit nicht für einen validierten Biomarker, um die Exposition oder biologischen Wirkungen von nieder- bzw. hochfrequenten EMF bei einzelnen Patienten oder Bevölkerungsgruppen zu erfassen. Bestimmungen von Melatonin, gemessen im Speichel, Serum oder als Ausscheidung des Metaboliten 6-Hydroxy-Melatoninsulfats, sind nicht geeignet, um aus den gewonnenen Ergebnissen gesundheitliche Schlussfolgerungen zu ziehen bzw. gesundheitliche Beurteilungen oder Gefährdungsabschätzungen durch elektromagnetische Felder für den Menschen vorzunehmen.

5 Einstufung

Die Parameter Melatonin im Speichel, Serum oder Melatoninmetaboliten im Urin werden sowohl im Hinblick auf die umweltmedizinische Einzelfalldiagnostik als auch im Kontext von Gruppenuntersuchungen in die Kategorie IV eingestuft: Die Bestimmung von Melatonin bzw. seinen Metaboliten kann für den klinisch-umweltmedizinischen Bereich nicht empfohlen werden, da die Messergebnisse keine sinnvollen Aussagen oder Rückschlüsse mit Bezug auf biologische Wirkungen von elektromagnetischen Feldern erlauben. Die für die Durchführung von Reihenuntersuchungen bei Mobilfunkexponierten postulierten Gründe sind spekulativ und basieren nicht auf einem validierten diagnostischen Ansatz.

Federführung

Dr. med. B. Heinzow (Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit des Landes Schleswig-Holstein, Dezernat 50, Umweltbezogener Gesundheitsschutz, Brunswikerstr. 4, 24105 Kiel)

Von der Kommission hinzugezogene externe Sachverständige

Prof. Dr. R. Hardeland (Universität Göttingen, Institut für Zoologie und Anthropologie, Berliner Str. 28, 37073 Göttingen)

Prof. Dr. A. Lerchl (Internationale Universität Bremen, School of Engineering and Science, Research II, Campus Ring 6, 28759 Bremen)

RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

Mitglieder

Dr. med. A. Beyer (Umweltmed. Ambulanz Berlin-Steglitz/Zehlendorf), Prof. Dr. med. F. Daschner (Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene), Prof. Dr. rer. nat. W. Dott (Universitätsklinikum Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin), Prof. Dr. med. H. Drexler (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin), Prof. Dr. med. H. Dunkelberg (Universität Göttingen, Abt. Allg. Hygiene u. Umweltmedi-

zin), Prof. Dr. med. Th. Eikmann (Universität Gießen, Institut f. Hygiene u. Umweltmedizin), Dr. med. B. Heinzow (Landesgesundheitsamt Schleswig-Holstein, Dezernat Umweltbezogener Gesundheitsschutz), Prof. Dr. C. Hornberg (Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften), Prof. Dr. Dr. med. A. D. Kappos (Frankfurt/Main), Prof. Dr. med. V. Mersch-Sundermann (Universität Gießen, Institut für Innenraum- u. Umwelttoxikologie), Prof. Dr. med. K. E. von Mühlendahl (Kinderhospital Osnabrück, Gemeinnützige Kinderumwelt GmbH), Prof. Dr. med. D. Nowak (LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut u. Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin), PD Dr. med. F.-A. Pitten (Klinikum der Universität Würzburg, Institut für Mikrobiologie), Dr. med. W. Stück (Ökologischer Ärztenbund/ISDE, Koblenz), Prof. Dr. M. Schwenk (Tübingen), Dr. med. R. Suchenwirth (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, Hannover), Prof. Dr. med. M. Wilhelm (Universität Bochum, Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin).

Ständige Gäste

S. Strecker (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Bonn), Dr. med. N. Englert (Umweltbundesamt, Berlin), Dr. med. A. Hahn (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin)

Geschäftsstelle

Dr. med. D. Eis (Geschäftsführer),
Dr. med. U. Wolf.

6 Literatur

- Petersohn HJ (1999) Geldrollenformationen und Verklumpungstendenz von roten Blutkörperchen unter Mobilfunkeinfluss in der Dunkelfeldmikroskopie, Interview W. Maes. Baubiologie und Umweltmedizin in der ärztlichen Praxis. Wohnung+Gesundheit (1998-1999):88-91
- Braun von Gladiß KH (1999) So ermittelt man Gesundheitsstörungen durch Mobilfunkbetrieb; systematische Melatonin-Wechselwirkungen. Raum & Zeit 100/99:18-25
- Scheiner HC (2002 und 2003) Ärztliche Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht. <http://www.unser-aufbruch.de/mobilfunk/gutachten.rtf>
- Stevens RG (1987) Electric power use and breast cancer: a hypothesis. Am J Epidemiol 125:556-561
- Reiter RJ (1993) Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin. J Cell Biochem. 51:394-403
- Vollrath L, Spessert R, Kratzsch T, et al. (1997) No short-term effects of high-frequency electromagnetic fields on the mammalian pineal gland. Bioelectromagnetics 18:376-387
- Burchard JF, Nguyen DH, Block E (1998) Effects of electric and magnetic fields on nocturnal melatonin concentrations in dairy cows. J Dairy Sci. 81:722-727
- Rodríguez M, Petitclerc D, Burchard JF, et al. (2004) Blood melatonin and prolactin concentrations in dairy cows exposed to 60 Hz electric and magnetic fields during 8 h photoperiods. Bioelectromagnetics 25:508-515
- de Seze R, Fabbro-Perray P, Miro L (1998) Radiocellular telephones do not disturb the secretion of antepituitary hormones in humans. Bioelectromagnetics 19(5):271-278
- Hong SC, Kurokawa Y, Kabuto M, Ohtsuka R (2001) Chronic exposure to ELF magnetic fields during night sleep with electric sheet: effects on diurnal melatonin rhythms in men. Bioelectromagnetics 22:138-143
- Kurokawa Y, Nitta H, Imai H, Kabuto M (2003) Acute exposure to 50 Hz magnetic fields with harmonics and transient components: lack of effects on nighttime hormonal secretion in men. Bioelectromagnetics 24:12-20
- Levallois P, Dumont M, Touitou Y, et al. (2001) Effects of electric and magnetic fields from high-power lines on female urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin. Am J Epidemiol. 154:601-609
- Mann K, Wagner P, Brunn G, et al. (1998) Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system. Neuroendocrinol. 67:139-144
- Radon K, Parera D, Rose DM, et al. (2001) No effects of pulsed radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of the immune system in man. Bioelectromagnetics 22(4):280-287
- Stevens RG, Davis S (1996) The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. Environ Health Perspect. 104 Suppl 1:135-40. Review
- Touitou Y, Lambrozo J, Camus F, Charbury H (2003) Magnetic fields and the melatonin hypothesis: a study of workers chronically exposed to 50 Hz magnetic fields. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:1529-1535
- Warman GR, Tripp HM, Warman VL, Arendt J (2003) Circadian neuroendocrine physiology and electromagnetic field studies: precautions and complexities. Radiat Prot Dosimetry 106:369-373
- Grotenhermen F (1996) Melatonin. Elektrosmog-Report 2 (2):5-6
- Burch JB, Reif JS, Noonan CW, et al. (2002) Melatonin metabolite excretion among cellular telephone users. Int J Radiat Biol. 78:1029-1036
- Lerchl A (2002) Die Melatonin-Hypothese. Eine Einführung. Edition Wissenschaft 16:3-24
- Anonymus/Labor Bühlmann. Melatonin. Online-Dokument: <http://www.buhmannlabs.ch/1f-Melatonin.htm>
- Scheiner HC (2001) Online-Dokument: <http://www.aufbruch-partei.de/mobilfunk/dateien/melatonin.htm>. Melatoninfallstudie Percha
- Wunstorff B, Boikat U, Lichtenberg W (2000) Melatonin-Schlüssel für die Bewertung der Wirkung elektrischer und magnetischer Felder? Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 43:715-721
- Benischke A, et al. (2000) Gutachten zum Erkenntnisstand zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen des Mobilfunks. Öko-Institut Freiburg
- Glaser R (2000) Darstellung und Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen des Mobilfunks in Relation zu bestehenden Empfehlungen und Normen. Gutachten Berlin
- Hennies K, Neitzke HP, Voigt H (2000) Mobilfunk und Gesundheit - Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes unter dem Gesichtspunkt des vorsorgenden Gesundheitsschutzes. Gutachten Ecolog Institut Hannover
- Bubenik GA (2002) Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. Dig Dis Sci 47:2336-2348
- Huether G (1993) The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. Experientia 49:665-670
- Pfluger DH, Minder CE (1996) Effects of exposure to 16,7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railroad workers. J Pineal Res 21:91-100
- Reiter RJ, Tan DX (2002) Melatonin: an antioxidant in edible plants. Ann NY Acad Sci. 957:341-344
- Gilad E, Zisapel N (1995) High-affinity binding of melatonin to hemoglobin. Biochem Mol Med. 56:115-120
- Lahiri DK, Davis D, Adkins M, Numberger JI Jr. (1993) Factors that influence radioimmunoassay of human plasma melatonin: a modified column procedure to eliminate interference. Biochem Med Metab Biol. 49:36-50
- Hardeland R. (2005) persönliche Mitteilung
- Cagnaci A, Soldani R, Laughlin GA, Yen SE (1996) Modification of circadian body temperature rhythm during luteal phase: role of Melatonin. J Appl. Physiol. 80:25-29
- van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, et al. (1994) Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin in normal men. Am J Physiol Endocrinol Metab 266:964-974
- Fauteck JD (2001) Melatonin: gibt es eine Rationale für den klinischen Einsatz dieses Hormons in der Schlaftherapie? Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ) 95:39-43
- Graham C, Cook MR, Gercovich MM, Sastre A (2001) Examination of the Melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF of bright light. EHP 109:501-507
- Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Kavet R (1998) Inconsistent suppression of nocturnal pineal melatonin synthesis and serum melatonin levels in rats exposed to pulsed DC magnet fields. Bioelectromagnetics 19:318-329
- Rojdmark S, Wikner J, Adner N, et al. (1993) Inhibition of melatonin secretion by ethanol in man. Metabolism. 42:1047-1051
- Ekman AC, Leppaluoto J, Huttunen P, et al. (1993) Etanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. J Clin Endocrinol Metab 77:780-783
- Schmitz MM, Sepandj A, Pichler PM, Rudas S (1996) Disrupted melatonin-secretion during alcohol withdrawal. Progr. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 20:983-995
- Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S (2001) Manchester LC. Melatonin in plants. Nutr Rev. 59:286-290
- Dubbels R, Reiter RJ, Klenke E, et al. (1995) Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass. J Pineal Res. 18:28-31
- Hattori A, Migita K, Iigo M, et al. (1995) Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. Biochem Mol Biol Int. 35(3):627-634
- Badria FA (2002) Melatonin, serotonin, and tryptamine in some Egyptian food and medicinal plants. J Med Food 5:153-157
- Hardeland R, Fuhrberg B (1996) Ubiquitous melatonin-presence and effects in unicells, plants and animals. Trends Comp Biochem Physiol 2:25-45
- Hardeland R, Poeggeler B (2003) Non-vertebrate melatonin. J Pineal Res 34:233-241
- Shilo L, Sabbah H, Hadari R, et al. (2002) The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. Sleep Med. 3:271-273
- Ursing C, Wikner J, Brismar K, Rojdmarm S (2003) Caffeine raises the serum melatonin level in healthy subjects: an indication of melatonin metabolism by cytochrome P450(CYP)1A2. J Endocrinol Invest. 5:403-406
- Rojdmarm S, Wetterberg L (1989) Short-term fasting inhibits the nocturnal melatonin secretion in healthy man. Clin Endocrinol 30:451-457
- Tortosa F, Puig-Domingo M, Peinado MA, et al. (1989) Enhanced circadian rhythm of melatonin in anorexia nervosa. Acta Endocrinol. 120:574-578
- Berga SL, Loucks TL, Cameron JL (2001) Endocrine and chronobiological effects of fasting in women. Fertil Steril 75:926-932
- Bogdan A, Bouchareb B, Touitou Y (2001) Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? Life Sci. 68:1607-1615
- Ursing C, Hartter S, von Bahr C, et al. (2002) Does hepatic metabolism of melatonin affect the endogenous serum melatonin level in man? J Endocrinol Invest. 25:459-462