

EU.L.E.N-SPIEGEL



Wissenschaftlicher Informationsdienst des Europäischen Institutes für Lebensmittel- und Ernährungswissenschaften (EU.L.E.) e.V.

MIT DER WINDHUND-DIÄT ZUM WUNSCH-CHARAKTER

Kennen Sie noch irgendein gesundheitliches Problem, das sich nicht durch die „richtige Ernährung“ verhüten ließe? Die wertvollen Spurenstoffe des vollen Kornes schützen uns vor Zivilisationskrankheiten aller Art, gegen Osteoporose hilft ein Glas Milch, bei Schulversagen Glutamat, Margarine trotz dem Infarkt und das Jodsalz in den AOK-Würstchen dem Kretinismus. Gewußt wie!

Schon werden Eier angeboten mit den wertvollen Fettsäuren des Fisches. Die Hühner erhalten eine spezielle Algendiät, die bis ins Dotter durchschlägt. Die Idee ist nicht neu. Schon einmal wurde dem Federvieh Fischmehl gefüttert, vermutlich mit dem gleichen Resultat, jedoch ohne Aufpreis. Als bald werden Fische Hühnerfutter fressen, damit die wichtigen Spurenstoffe des Osteereies auch im Silvesterkarpfen enthalten sind.

Aber all das wird nichts nützen. Dann schlägt die Stunde der „Orthomolekularen Medizin“, der die Dosierungen in gewöhnlichen Speisen viel zu niedrig sind, als daß man davon gesund bleiben könnte. Und weil sich Mutter Natur so sträflich vertat, brauchen wir die Megadosen aus der Apotheke. Vitaminpillen glätten Ihre in Ehren erworbenen Falten, stärken Ihr Immunsystem und lassen auf Wunsch Unsportlichkeit, Impotenz oder Haarspitzenkatarrh schwinden.

Während der Stern der Vitamine nach den verheerenden Ergebnissen der jüngsten prospektiven Studien sinkt, erlebt jetzt ein Hormon einen kometenhaften Aufstieg: das Melatonin. Es hilft nicht nur gegen das ganz gewöhnliche Altern, Alzheimer und Schnupfen, sondern auch - Sie haben es geahnt - gegen Krebs und AIDS.

Und bei allem, was „natürlich“ und „gesund“ ist, ist jede Vorsicht fehl am Platz. Viel hilft viel. Victor Herbert, einer der bedeutendsten Vitaminforscher, von der Me-

dizinischen Hochschule Mount Sinai in New York, forderte für all diese Präparate folgenden Aufdruck: „Physiologische Mengen von Supplementen helfen manchen Menschen, schaden anderen und sind bei den meisten wirkungslos. Wegen ihrer potentiellen Schädlichkeit sollten Dosen, die über der empfohlenen Tagesmenge liegen, nur auf Anraten eines Arztes eingenommen werden.“

Manch einer will diese simple Erkenntnis nicht wahrhaben. Die ersten Berichte über Todesfälle durch Megadosen von Vitamin C liegen bereits vor. Schließlich wirken hochdosierte Antioxidantien prooxidativ (EU.L.E.N-SPIEGEL 2/95). Dann wandelt Vitamin C das Fe^{3+} in riskantes Fe^{2+} um, dies verläßt das schützende Ferritin und erzeugt Milliarden freier Radikale, die schließlich zum Herzmuskelschaden führen. Auch Supplemente wie Tryptophan riefen schwerste Krankheitsbilder hervor (EU.L.E.N-SPIEGEL 5/96), was nicht am Tryptophan selbst lag, sondern an einem noch nicht ganz verstandenen Herstellungsfehler. Wieviele Synthesprobleme kommen noch auf uns zu?

Würden sich die Werbeaussagen bestätigen, stünde uns eine Gesellschaft von unsterblichen, euphorisierten Lümmeln bevor, die gelegentlich zur Aktivierung ihres jugendlichen Großhirns an einem multifunktionalen Pausenriegel lecken. Die ultimative Diät gegen Dummheit ist tatsächlich schon auf dem Markt: „Brain Food“. Gegen Charakterschwächen fehlt sie noch. Vielleicht haben unserer Ernährungspsychologen diese Marktlücke schon im Visier, z.B. einen flinken Ratgeber im Westentaschenformat: „Die Windhund-Diät zum Wunschcharakter - Das Expertenprogramm mit großem Psychotest und schmackhaften Supplementen“. Wohl bekomm's!

Udo Pollmer

NUMMER 6

28. AUGUST 1996

INHALT:

Seite 1
EDITORIAL

Seite 2 - 5
SCHWERPUNKT:
MELATONIN

Seite 4
VON ARZT ZU ARZT

Seite 6 - 9
FACTS & ARTEFACTS

Seite 10-11
METHODEN ZUR
CHOLESTERIN-
ENTFERNUNG

Seite 11
AUS DEM INSTITUT

IMPRESSUM

Seite 12
IN ALLER KÜRZE

WIR GRATULIEREN ...

MELATONIN

Melatonin ist ein Indol, das von der Zirbeldrüse (Epiphyse), aber auch von der Netzhaut (Retina) des Auges sowie bestimmten Zellen des Darmes gebildet wird. Es handelt sich dabei um die gleichen Darmzellen, die auch das Serotonin herstellen (sogenannte enterochromaffine Zellen). Im Jahr 1958 gelang es dem amerikanischen Biochemiker Aaron Lerner, die Struktur des Melatonins aufzuklären. Es gilt als das entscheidende chemische Signal zur Regulation biologischer Rhythmen wie des Wach-Schlaf-Rhythmus und der Körpertemperatur. Bei Tieren reguliert es zudem Geschlechtsreife, Fruchtbarkeit sowie Aktivitäts- und Ruhephasen. Die Übertragung der Versuchsergebnisse auf den Menschen ist jedoch problematisch, da viele Versuchstiere nachtaktiv sind oder sich nur zu ausgewählten Jahreszeiten paaren.

Melatoninstoffwechsel

Ausgangsstoff ist die Aminosäure Tryptophan, aus der zunächst Serotonin gebildet wird. Daraus entsteht N-Acetyl-Serotonin. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Melatonsynthese. Er wird von dem Enzym N-Acetyltransferase katalysiert. Ein zweites Enzym, eine Methyltransferase, katalysiert den letzten Schritt zum fertigen Melatonin.

Der Melatonin-Abbau findet vorwiegend in der Leber, in geringerem Ausmaß auch im Gehirn statt. In der Leber entsteht zunächst 6-Hydroxymelatonin, das mit Sulfat (70%), in geringem Ausmaß auch mit Glucuronsäure konjugiert wird. Im Gehirn entsteht aus Melatonin N-Acetyl-5-Methoxykynurenamin, das ebenso wie die Lebermetaboliten mit dem Urin ausgeschieden wird. Die biologische Halbwertszeit des Melatonins beträgt 10-40 Minuten. Daher spiegeln die Gehalte an 6-Sulfatoxymelatonin im Urin die Melatoningehalte im Plasma relativ gut wieder.

SCHWERPUNKT: MELATONIN

Melatonin in Deutschland verboten

KUDICKE, S et al: Melatonin - ein potentes Hormon, aber keine Wunderdroge. *Bundesgesundheitsblatt* 1996/39/S. 170-173

Mit einer Ausnahme sind Melatoninpräparate in Deutschland verboten: Nach hiesigem Recht ist Melatonin eine arzneilich wirksame Substanz, die der Zulassung bedarf. Da weder Qualität noch Wirksamkeit und Unschädlichkeit belegt sind, wurde der Verkauf 1995 verboten. Die Autoren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte halten die Datenlage für „absolut unzureichend“ und eine Nutzen-Risiko-Abwägung für derzeit nicht möglich.

Während der Organismus darauf eingestellt ist, bereits auf geringe Änderungen der Melatinkonzentration zu reagieren, wurden therapeutische Effekte meist erst mit extrem hohen Dosen erreicht, deren Langzeitwirkungen nicht untersucht sind. Bei männlichen Ratten bewirkt Melatonin ein geringeres Gewicht der Geschlechtsorgane und eine gestörte Spermatogenese. Bei Frauen unterdrückten 300 mg/d die Funktion der Eierstöcke und führten zu erniedrigten Geschlechtshormonspiegeln und unregelmäßigen Blutungen.

Da Melatonin nicht nur synthetisch hergestellt, sondern auch aus Pflanzen (reich sind Hafer, Reis, Mais sowie einige Heilpflanzen) und Hirnmaterial gewonnen wird, halten die Autoren eine Übertragung von BSE bzw. der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit für möglich.

Anmerkung: In Österreich gilt die gleiche Rechtslage, in Großbritannien darf Melatonin verschrieben werden, in den USA ist es frei verkäuflich und so populär wie Vitamin C und Aspirin.

Melatonin als Jungbrunnen

PIERPAOLI, W, REGELSON, W: Pineal control of aging: Effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994/91/S.787-791

Als Grundlage für die Aussage, Melatonin verlängere das Leben bzw. halte den Alte-

rungsprozeß auf, wird häufig die Arbeit von Walter Pierpaoli (Altersstiftung Biancalana-Masera, Ancona/Italien) und seinem Kollegen William Regelson von der Universität in Virginia herangezogen. Sie hatten 15 Monate alten Mäusen (Stamm BALB/c) nachts mit dem Trinkwasser Melatonin verabreicht und eine Verlängerung der Lebensspanne um 4,3 Monate beobachtet. Zwei weitere Mäusestämme (New Zealand Black und C57/BL6) zeigten ähnliche Reaktionen. Als nächstes implantierten die Autoren die Zirbeldrüsen junger, genetisch identischer Mäuse in den Thymus alter Tiere. Während die scheinoperierten Kontrollmäuse nach 26 Monaten tot waren, lebten die Mäuse mit dem Implantat bis zu 32 Monate lang, ihre Immunfunktion sowie die Morphologie der Schilddrüse blieben „jugendlich“.

Anmerkung: Die Autoren verschweigen, daß die verwendeten Mäusestämme einen genetischen Defekt hatten, infolgedessen die Tiere überhaupt nicht in der Lage sind, eigenes Melatonin in ihrer Zirbeldrüse zu produzieren. Dieser Gendefekt betrifft die meisten Labormäusestämme. Den Tieren fehlt das Enzym N-Acetyltransferase. (*Gofo, M et al, Molecular Brain Research* 1994/21/S.349-354) Die Transplantationsergebnisse stützen nur die Ansicht der Autoren, daß die Zirbeldrüse eine Rolle beim Altern spielen kann, sie lassen jedoch nicht den Schluß zu, Melatonin verlängere das Leben.

Melatonin stärkt das Immunsystem

REITER, RJ et al: Melatonin - its intracellular and genomic actions.

Trends in Endocrinology and Metabolism 1996/7/S. 22-27

Russel Reiter und sein Team von der Texas-Universität in San Antonio sind der Überzeugung, daß Melatonin mehr kann als saisonale Fruchtbarkeitsänderungen bei Tieren und circadiane Körpervorgänge zu regulieren. Sie begründen ihre Ansicht mit einer Reihe von Ergebnissen aus Tierversuchen, Gewebe- und Zellkulturen sowie *in-vitro*-Tests.

In menschlichen Lymphozytenkulturen verminderten pharmakologische Melatoninindosen durch ionisierende Strahlung erzeugte DNA-Schäden drastisch. Bei Ratten senkten 0,4 mg Melatonin/kg Körpergewicht durch Safrol induzierte Leber-DNA-Schäden. Ratten, denen die Zirbeldrüse entfernt wurde, zeigten größere Schäden; ebenso Ratten, denen das Safrol morgens statt abends injiziert wurde. Daraus schließen Reiter et al., daß Melatonin auch in physiologischen Dosen die DNA schützt.

Aufgrund seiner starken antioxidativen Eigenschaften und seiner Fähigkeit, die Glutathion-Peroxidaseaktivität zu stimulieren sowie die Genexpression der Enzyme Lipoxigenase und Stickoxid-Synthase zu vermindern, sehen die Autoren im Melatonin einen bedeutenden Faktor des zellulären Abwehrsystems. Angesichts seiner leichten Verfügbarkeit und geringen Toxizität fordern sie klinische Studien, um die Einsatzmöglichkeiten zur Prävention von Alterskrankheiten zu untersuchen.

Fehlerhafte Studien

REPPERT, SM, WEAVER, DR: Melatonin Madness.
Cell 1995/83/S. 1059-1062

Die Chronobiologen von der Harvard Medical School kritisieren die Arbeit von Pierpaoli und Regelson. Deren Mäusestudie bezeichnen sie aufgrund des genetischen Defekts der Tiere als „schwer fehlerhaft“. Außerdem werfen sie den Autoren vor, selbst gezeigt zu haben, daß die gleichen Melatoningaben an Mäuse mit intakter Eigensynthese (Stamm C3H/He) die Lebensspanne verkürzen: Die Tiere sterben vermehrt an Tumoren der Fortpflanzungsorgane.

In massiven Dosen (75-300 mg) ist Melatonin in Kombination mit Progesterin als Verhütungsmittel getestet worden. Dabei zeigte sich, daß es in diesen Konzentrationen direkt auf die Rezeptoren anderer Hormone einwirkt, in diesem Fall auf den Östrogenrezeptor.

Reppert und Weaver betonen, daß für die antioxidativen Eigenschaften des Melatonins *in vitro* und *in vivo* pharmakologische Dosen erforderlich sind, die bis zum Faktor 106 über dem physiologischen Plasmaspiegel liegen.

Selbst bei der Synchronisation der inneren Uhren dämpfen die Autoren die Erwartungen: „Es ist wichtig, daß die Fähigkeit von Melatonin, die biologische Uhr zu verstellen, schwach ist im Vergleich zum Potential des Lichts.“

Melatonin: viele Aussagen Unsinn

ARENDR, J: Melatonin - Claims made in the popular media are mostly nonsense.
British Medical Journal 1996/312/S.1242-1243

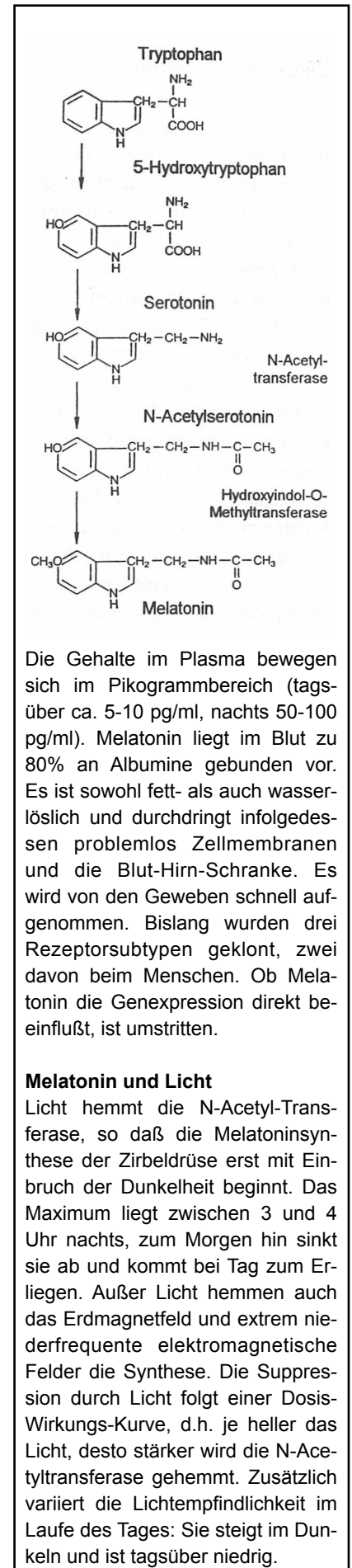
Die Endokrinologin von der Universität Surrey (UK) diskutiert die kursierenden Wirkungsversprechen des Melatonins.

- Melatonin wurde nie in großen, klinischen Studien getestet.
- Hohe Melatoninindosen haben sich in einigen Versuchen als antioxidativ und immunstimulierend erwiesen, in anderen als prooxidativ und immun-supprimierend. Z.B. verhinderte Melatonin das Wachstum von menschlichen Brustkrebszellen *in vitro*, stimulierte aber das Melanomwachstum beim Hamster *in vivo*.
- Beim Menschen verursachen Melatoningaben eine schnelle, vorübergehende, milde Schläfrigkeit. Sie vermindern die Aufmerksamkeit, die Körpertemperatur und die Leistungsfähigkeit für etwa 3-4 Stunden.
- Zur richtigen Zeit angewendet, kann Melatonin die Körperrhythmen manipulieren, so daß es bei Beschwerden aufgrund gestörter oder desynchronisierter Rhythmen hilfreich sein kann, z.B. Jet lag, bestimmten Schlafstörungen, Schichtarbeit und Synchronisationsproblemen mancher Blinder. Das richtige Timing ist schwierig, und zur falschen Zeit angewendet kann Melatonin die Symptome verstärken.

Wirkorte des Melatonins

DUBOCOVICH, ML: Melatonin receptors: are there multiple subtypes?
Trends in Pharmacological Sciences 1995/ 16/S.50-56

Melatonin wirkt - aber wie? Die Charakterisierung von Rezeptoren und Zielorganen ist technisch schwierig, die Resultate je nach Spezies unterschiedlich. Erst die Entwicklung des Radioliganden 2-(¹²⁵I)-Jodomelatonin ermöglichte es, einen membrangebundenen Melatoninrezeptor



Die Gehalte im Plasma bewegen sich im Pikogrammereich (tagsüber ca. 5-10 pg/ml, nachts 50-100 pg/ml). Melatonin liegt im Blut zu 80% an Albumine gebunden vor. Es ist sowohl fett- als auch wasserlöslich und durchdringt infolgedessen problemlos Zellmembranen und die Blut-Hirn-Schranke. Es wird von den Geweben schnell aufgenommen. Bislang wurden drei Rezeptorsubtypen geklont, zwei davon beim Menschen. Ob Melatonin die Genexpression direkt beeinflusst, ist umstritten.

Melatonin und Licht

Licht hemmt die N-Acetyl-Transferase, so daß die Melatoninsynthese der Zirbeldrüse erst mit Einbruch der Dunkelheit beginnt. Das Maximum liegt zwischen 3 und 4 Uhr nachts, zum Morgen hin sinkt sie ab und kommt bei Tag zum Erliegen. Außer Licht hemmen auch das Erdmagnetfeld und extrem niederfrequente elektromagnetische Felder die Synthese. Die Suppression durch Licht folgt einer Dosis-Wirkungs-Kurve, d.h. je heller das Licht, desto stärker wird die N-Acetyltransferase gehemmt. Zusätzlich variiert die Lichtempfindlichkeit im Laufe des Tages: Sie steigt im Dunkeln und ist tagsüber niedrig.

(Fortsetzung S. 5)