

**Die Melatoninkonzentration im Nabelschnurblut in Abhängigkeit
von Geburtszeit und Geburtsmodus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anna Lena Berner
aus Siegen

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann
2. Gutachter: Frau Prof. Dr. Annegret Geipel

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.11.2013

Aus der Universitätskinderklinik Bonn, Abteilung für Neonatologie
Direktor: Herr Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Melatonin-Historie.....	7
1.2 Physiologie	7
1.2.1 Synthese.....	7
1.2.2 Metabolisierung von Melatonin	10
1.2.3 Rezeptoren.....	10
1.2.4 Abbau von Melatonin	11
1.3 Wirkungen von Melatonin	11
1.3.1 Tag-Nacht-Rhythmus, Schlaf	11
1.3.2 Endokrinologie/Fortpflanzung.....	12
1.3.3 Vegetative Funktionen.....	13
1.3.4 Onkostatisch	13
1.3.5 Immunsystem.....	14
1.3.6 Antioxidanz.....	14
1.4 Melatonin in der Schwangerschaft.....	15
1.5 Bedeutung von Melatonin für die Neonatologie.....	15
1.6 Physiologie der Wehentätigkeit	16
2. Zielsetzung der Arbeit	19
3. Material und Methoden	20
3.1 Probandenkollektiv und Gruppeneinteilung	20
3.2 Probengewinnung und –verarbeitung.....	20
3.3 Melatoninbestimmung	20
3.4 Statistische Verfahren	21

4. Ergebnisse	23
4.1 Neonatale Charakteristika der Neugeborenen	23
4.2 Melatoninkonzentration (MTK) in Nabelarterie und Nabelvene	23
4.3 Korrelation der Melatoninkonzentration (MTK) in NA und NV	24
4.4 Geburtszeit	26
4.5 Geburtsmodus	26
4.6 Gestationsalter	27
4.7 Risiko- und Stressfaktoren	30
4.8 Einfluss der Periduralanästhesie	30
5. Diskussion	32
5.1 Melatoninkonzentration in Nabelvene und Nabelarterie	32
5.2 Geburtszeitpunkt	33
5.3 Geburtsmodus	34
5.4 Gestationsalter	44
5.5 Risikofaktoren	45
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	53
8. Danksagung	66
9. Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

**	Hoch signifikant (p<0,01)
*	Signifikant (p<0,05)
4-PDOT	4-phenyl-2- propionamidotetralin
ANS	Atemnotsyndrom
AZ	Adenylatzyklase
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
DAG	Diacylglycerat
DNES	Diffus neuroendokrines System
EC-Zellen	Enterochromaffine Zellen
FG	Frühgeborene
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HELLP	Hämolyse (H), erhöhte Leberenzyme (EL=elevated liver enzymes), Thrombozytopenie (LP=low platelet count)
IFN γ	Interferon gamma
MT	Melatonin
MT1	Melatoninrezeptor 1
MT2	Melatoninrezeptor 2
MTK	Melatoninkonzentration
n.s.	Nicht signifikant (p > 0,05)
NA	Nabelarterie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborene
NV	Nabelvene
p	Signifikanzwert
PDA	Periduralanästhesie
PG2a	Prostaglandin 2a
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C

RCI	Respiratorischer Kontrollquotient (respiratory control index)
RIA	Radioimmunoassay
RT-PCR	Real time - PCR
S	Kaiserschnitt (Sektio)
S.E.M.	Standardfehler des Mittelwerts (Standard error of the mean)
SP	Spontanpartus
SSW	Schangerschaftswoche
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha

1. Einleitung

1.1 Melatonin-Historie

Bereits seit 2000 Jahren ist die Existenz der Epiphyse beim Menschen bekannt. Schon im antiken Griechenland beschäftigten sich Ärzte und Philosophen mit ihrer Funktion. Im Mittelalter beschrieb Galen die Zirbeldrüse als ein Ventil, das den Gedankenfluss aus den beiden Seitenventrikeln regele (Karasek, 1999). René Descartes sah in der Renaissance in der Epiphyse den Sitz der Seele (Arendt, 1995), er war der Meinung, die Zirbeldrüse sei der Ursprung des Sehens und sie könne die Augenbewegungen, die zum Sehen notwendig seien, koordinieren (Brzezinski, 1997).

1917 wurde zum ersten Mal die Funktion von Melatonin beschrieben, als (McCord und Allen, 1917) eine Aufhellung von Kaulquappen, die mit einem Extrakt aus Rinderepiphysen gefüttert wurden, beobachteten. Später entdeckten sie, dass dieses Phänomen auf einer Aggregation von Melaningranula und Kontraktion der Melanophoren zurückzuführen war. So entstand der Begriff Melatonin, der sich zusammensetzt aus „μελας, melas“, was auf Griechisch schwarz bedeutet, und Serotonin.

1957 gelang es schließlich (Lerner et al., 1960) als erste Melatonin aus Rinderepiphysen zu isolieren und es als N-Acetyl-5-Methoxytryptamin zu identifizieren. Da dieses in Melanophoren vorhanden war und aus Serotonin synthetisiert wurde, entstand der Name Melatonin.

1.2 Physiologie

1.2.1 Synthese

Melatonin wird in der Epiphyse aus Tryptophan, einer essenziellen Aminosäure, fast ausschließlich während der Nacht gebildet. Die Synthese und Sekretion von Melatonin unterliegt zirkadianen und jahreszeitlichen Faktoren. So wird tagsüber so gut wie kein Melatonin gebildet, nachts dagegen steigt die Syntheseleistung an. Bei Reptilien (Booth, 1987) und Vögeln (Oksche, 1968) verfügt die Epiphyse (Glandula pinealis, Zirbeldrüse) selbst über lichtempfindliche Rezeptoren, über welche die Melatoninsekretion direkt durch Außenlicht stimuliert wird. Die Regulierung bei Säugern hingegen funktioniert über die Neurone der Retina und nachfolgende pharmakologische Kaskaden (Reiter, 1991).

Bei Säugern kommt es ohne die Bestrahlung der Retina nach Umschaltung im Nucleus suprachiasmaticus (SNC) (Berson et al., 2002; Freedman et al., 1999) und dem sympathischen Nervensystem (Arendt, 1995) zu einer postganglionären Ausschüttung von Noradrenalin (Axelrod, 1974), welches zwei Typen von Adrenozeptoren aktiviert (Zatz, 1978). Die Aktivierung der β -Rezeptoren führt über stimulierende G-Proteine (Gs) zur Bildung der Adenylatzyklase, wodurch zyklisches Adenosinmonophosphat cAMP entsteht. Dieses aktiviert als klassischer „second messenger“ zelluläre Signalkaskaden und führt in Pinealozyten zur Bildung der RNA für die N-Acetyltransferase (Reiter, 1991). Dieses Enzym ist das Schlüsselenzym für die Melatoninsynthese und somit der limitierende Faktor (Axelrod und Weissbach, 1960).

Wird die Retina jedoch bestrahlt, bleiben die Photorezeptoren in der Retina hyperpolarisiert, es wird kein Noradrenalin ausgeschüttet und es findet keine Aktivierung der Pinealozyten statt, die Synthese von Melatonin wird unterdrückt (Lewy et al., 1980). Die Dauer der täglichen Photoperiode ändert sich je nach Jahreszeit und somit erklärt sich auch eine gewisse zirkannuale Rhythmik der Melatoninproduktion mit höheren Syntheseleistungen im Winter (Illnerova et al., 1985).

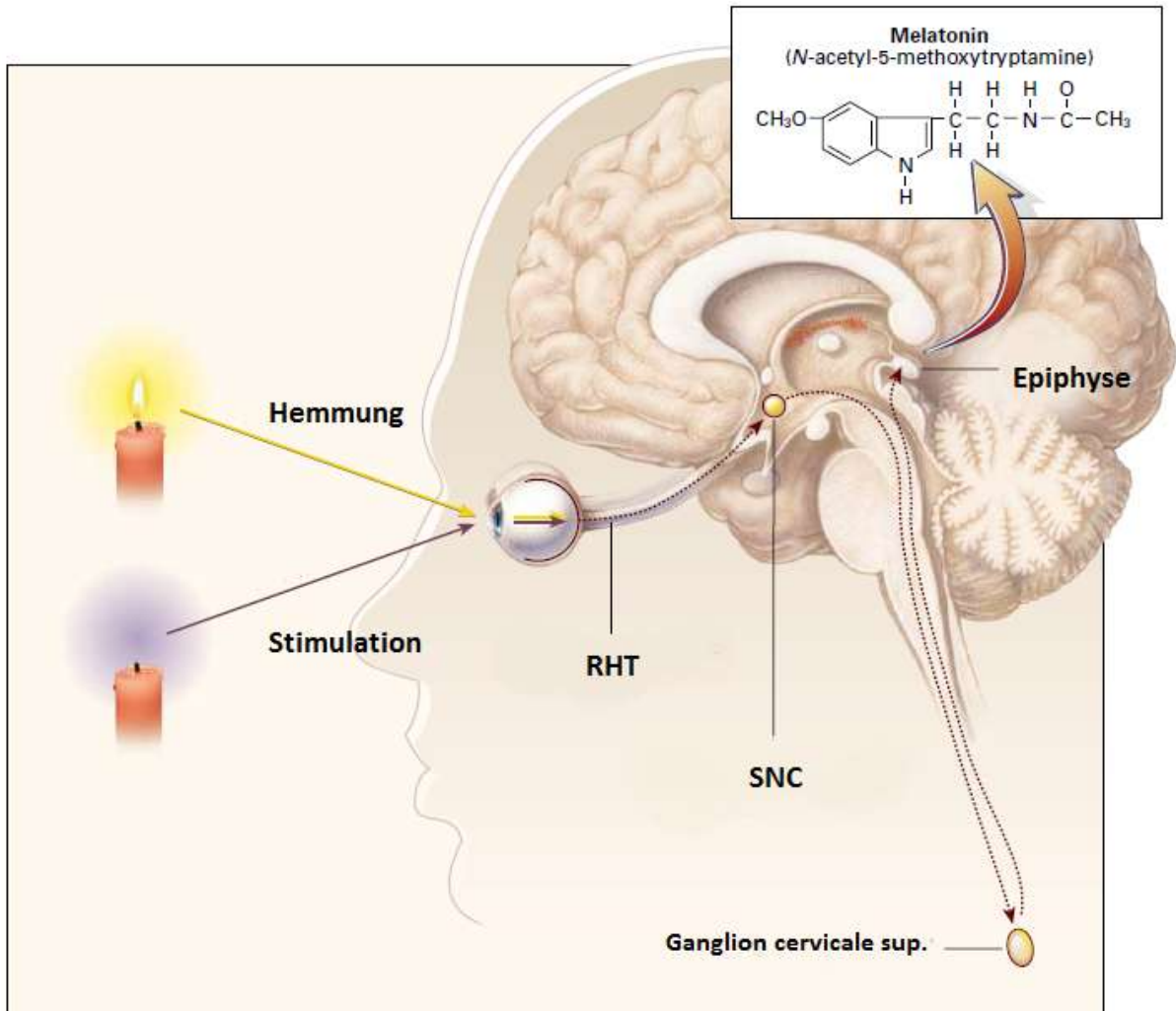


Abb. 1: Physiologie der Melatoninsekretion, modifiziert nach (Brzezinski, 1997), SNC: Nucleus suprachiasmaticus; RHT: Retinohypothalamischer Trakt

Bemerkenswert ist, dass auch zahlreiche weitere Synthesorte außerhalb der Glandula pinealis beschrieben werden. Kvetnoy (1999) unterschied zentrale und periphere Synthesorte. Zu den zentralen Synthesorten zählte er die Epiphyse, Retina und die Hardersche Drüse (Bubenik et al., 1976; Bubenik et al., 1978), also diejenigen, deren Synthese durch Lichteinfall gesteuert wird (s.u.). Bei peripheren Synthesorten wurden endokrine Zellen des DNES-Systems (diffus neuroendokrines System) und nicht endokrine Zellen (Kvetnoy, 1999) unterschieden. Bereits 1975 wurden die enterochromaffinen Zellen des Darms (EC-Zellen) als Melatoninquelle identifiziert (Raikhlin und Kvetnoy, 1975), später wurden auch andere Zellen des DNES-Systems als Melatoninproduzenten genannt wie DNES-Zellen der Nebennierenrinde, der Schilddrüse, der Leber, der Niere, der Gallenblase, des Ovars, des Endometriums und der Plazenta (Raikhlin und Kvetnoy, 1994). (Kvetnoy und

Yuzhakov, 1994) zeigten als nicht endokrine Synthesezellen Mastzellen, NK-Zellen, eosinophile Granulozyten, Thymus und respiratorische Epithelien.

Das Ausmaß sowie die Rhythmik der Melatoninsekretion und -synthese sind altersabhängig. So werden bei Säuglingen geringe Konzentrationen gemessen und es liegt kein zirkadianer Rhythmus vor (Munoz-Hoyos et al., 1993). Bei ein bis dreijährigen Kindern werden dann die höchsten Konzentrationen gemessen, sie erreichen Spitzenwerte bis 350 pg/ml (Claustrat et al., 2005; Wetterberg et al., 1999). Danach fallen die Melatoninhöchstwerte mit zunehmendem Alter ab (Waldhauser et al., 1984).

1.2.2 Metabolisierung von Melatonin

Melatonin wird im dritten Ventrikel in den Liquor sezerniert, von dort gelangt es in den Blutkreislauf. Die Liquorkonzentrationen von Melatonin sind 20-30 mal höher als jene im Blut, sodass angenommen wird, dass Melatonin möglicherweise direkt im Gehirn verstoffwechselt wird (Tricoire et al., 2003).

Im Blut werden 50-70 % des freien Melatonins an Albumin und Glykoproteine gebunden. Die Halbwertszeit des endogenen Melatonins beträgt 20 Minuten, bei exogenem Melatonin hingegen 12-48 Minuten (Claustrat et al., 2005).

Melatonin ist ein kleines wasser- und lipidlösliches Molekül (320 Da) und ist deshalb in der Lage leicht Membranen zu durchqueren. Somit stellen physiologische Barrieren wie die Blut-Hirn- oder Blut-Plazenta-Schranke kein Hindernis dar (Langer et al., 1997). Es kann in zahlreichen Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden, wie z.B. in Speichel (Miles et al., 1985), Urin (Fellenberg et al., 1980), Liquor (Smith et al., 1976), Sperma (van Vuuren et al., 1988), Fruchtwasser (Mitchell et al., 1978) und Muttermilch (Illnerova et al., 1993).

1.2.3 Rezeptoren

Es gibt zwei Arten von Melatoninrezeptoren, die in verschiedenen Geweben unterschiedlich exprimiert werden. Der MT1 (high affinity) hat eine höhere Affinität als MT2. Beide Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt, wobei je nach Gewebe und Zellen verschiedene Signaltransduktionskaskaden nachgeschaltet sind (Brzezinski, 1997). Die Dichte der Melatoninrezeptoren variiert je nach Jahres- und Tageszeit, Lichtverhältnissen und Alter des Individuums. MT1-Rezeptoren kommen ubiquitär vor, so

z.B. im zentralen Nervensystem, aber auch in Darm, Ovarien und Blutgefäßen. Hieraus erklären sich auch einige der physiologischen Wirkungen von Melatonin. MT2-Rezeptoren finden sich hauptsächlich im Gehirn, so z.B. in Hippocampus, Nucleus Suprachiasmaticus im Kleinhirn (Chowdhury und Maitram, 2012).

1.2.4 Abbau von Melatonin

Melatonin wird über zwei wesentliche Mechanismen inaktiviert. Es wird zum einen nicht-enzymatisch inaktiviert durch Reaktion mit freien Radikalen (Hardeland, 2005). Zum anderen wird es in der Leber hydroxyliert und dann entweder sulfatiert oder hydroxyliert. Die Metabolite 6-Sulfametyoxymelatonin bzw. 6-Hydroxymelatonin werden im Urin ausgeschieden (Arendt, 1995). Ihre Spiegel korrelieren gut mit Serumspiegeln (Lynch et al., 1975).

1.2.5 Normwerte und Bestimmung von Melatonin in Probenmaterialien

Beim Erwachsenen liegen die durchschnittlichen Serummelatoninkonzentrationen bei 60 pg/ml, allerdings gibt es große inter- und intraindividuelle Unterschiede (Brzezinski, 1997; Wetterberg et al., 1999).

Die Melatoninkonzentration kann im Serum und im Plasma mittels Radioimmunoassay gemessen werden. Die Urinkonzentrationen der Melatoninmetaboliten, vor allem die von 6-Metoxymelatonin, korrelieren gut mit den Serumspiegeln (Lynch et al., 1975).

1.3 Wirkungen von Melatonin

1.3.1 Tag-Nacht-Rhythmus, Schlaf

Die Hauptaufgabe der Epiphyse ist es tages- und jahreszeitliche Umgebungsparameter in ein biochemisches Signal umzuwandeln. Da Melatonin viele Funktionen und Zielorgane hat, erklärt sich auch die Vielzahl seiner Wirkungen. Die bekannteste und offensichtlichste Wirkung ist die Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus des Menschen, die Epiphyse wirkt als „Innere Uhr“ (Arendt, 1995; Reiter, 1993).

Hohe Melatoninspiegel bewirken Müdigkeit und Schlafinduktion (Arendt, 1995; Lewy et al., 1996). Dollins et al. (1994) zeigten bei der Untersuchung von Melatonin gegen ein Placebo sowohl eine verkürzte Einschlaf- als auch eine verlängerte Schlafzeit. Ebenso gaben die Probanden Schläfrigkeit an und erfüllten Konzentrationaufgaben

schlechter als die Kontrollgruppe. Man beobachtete außerdem ein Absinken der Körpertemperatur nach Gabe von Melatonin (Dollins et al., 1994).

1.3.2 Endokrinologie/Fortpflanzung

Es gibt Hinweise darauf, dass Melatonin einen Einfluss auf die Synthese und die Funktionen anderer Hormone hat, wie zum Beispiel Gonadotropine, Steroidhormone und Wachstumshormon (Simonneaux und Ribelayga, 2003).

Man vermutet einen Einfluss des Epiphysenhormons auf die Pubertät und auf die Gonadotropine. 1898 beschrieb der englische Arzt (Heuber, 1898) den Fall eines vierjährigen Jungen mit Pubertas praecox, dessen Epiphyse durch einen Tumor zerstört worden war. Ebenso gibt es Beschreibungen von Männern mit hypogonadotropen Hypogonadismus, bei denen hohe Melatoninwerte gemessen wurden (Puig-Domingo et al., 1992). Ferner wurde beobachtet, dass bei Kindern mit hohen Melatoninwerten häufig eine späte Pubertät (Pubertas tarda) und bei Kindern mit niedrigen Serumspiegeln eine frühe Pubertät (Pubertas praecox) resultiert (Arendt et al., 1989; Cavallo, 1993; Commentz und Helmke, 1995; Waldhauser et al., 1991). Melatonin wird also als antigonadotropes Hormon beschrieben.

Es gibt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wechselwirkungen zwischen Melatonin und Kortikosteroiden. Zwar zeigten Barriga et al. (2001) et al. bei Ringeltauben, dass eine erhöhte Kortisolkonzentration durch orale Applikation ebenso wie Stress eine enorme Steigerung der Melatoninkonzentration hervorrufen kann. In anderen Studien wurde jedoch gezeigt, dass umgekehrt die Applikation oder Inhibition von Melatonin nicht zu einer Änderung des Kortisoltagesprofils führt (Mallo et al., 1988; McIntyre et al., 1992).

Melatonin ist ebenso in der Lage die Synthese von Wachstumshormon anzuregen und zwar sowohl, indem es die Synthese direkt induziert, als auch durch Sensibilisierung für GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormone) (Valcavi et al., 1993).

Weiterhin wurde in einigen Studien gezeigt, dass Melatonin Einfluss auf die Sekretion von Oxytocin hat. Es wurden zahlreiche Studien an murinem (Abd-Allah et al., 2003; Hertz-Eshel und Rahamimoff, 1965) und humanem (Martensson et al., 1996; Sharkey et al., 2009) Myometrium durchgeführt, wobei bei Mäusen eine antikontraktile und bei Menschen eher eine prokontraktile Funktion des Melatonins vermutet wurde.

1.3.3 Vegetative Funktionen

Melatonin beeinflusst zahlreiche vegetative Funktionen, es wirkt sympathikolytisch, senkt den Blutdruck (Chuang et al., 1993), die Herzfrequenz (Chuang et al., 1993) und erniedrigt den Serumspiegel von Cholesterin und Triglyceriden (Muller-Wieland et al., 1994). Es wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung niedrigere Melatoninwerte aufweisen, sodass Melatonin auch hier ein protektiver Effekt zugesprochen werden kann (Dominguez-Rodriguez et al., 2008).

Melatonin wird unter anderem auch in den enteroendokrinen Zellen der Darmmukosa gebildet (Raikhlin und Kvetnoi, 1975). Die Melatoninkonzentration im Verdauungstrakt ist 10-100mal höher als die Serumkonzentration, außerdem ist die absolute Melatoninmenge im Gastrointestinaltrakt ca. 400mal höher als in der Epiphyse (Huether, 1994). Nach Nahrungsaufnahme wird vermehrt Melatonin ausgeschüttet, dies führt zu zahlreichen Effekten, wobei einige unspezifisch sind wie das Abfangen freier Radikale oder immunmodulatorische Effekte, andere sind jedoch spezifisch für den Gastrointestinaltrakt (Rice et al., 1995): Melatonin erhöht den Blutfluss im Gastrointestinaltrakt und reduziert die Peristaltik durch Relaxation der glatten Muskulatur (Bubenik und Dhanvantari, 1989).

1.3.4 Onkostatistische Funktionen

Auch in der Onkologie spielt Melatonin eine zunehmend wichtigere Rolle. Schon seit 1987 vermuten Wissenschaftler einen Zusammenhang zwischen elektromagnetischer Strahlung, endogenem Melatonin und der Entstehung innerer Krebsarten (Stevens, 1987). Diese Hypothese besagt, dass durch bestimmte Arten von Strahlung die Produktion von Melatonin gehemmt wird und es durch endokrine Mechanismen zur Krebsentstehung kommt. Allerdings ist die Kausalkette zwischen Licht, Melatoninsekretion und Krebsentstehung nicht belegt.

In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Melatoninapplikation zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führt, ebenso führte die Pinealektomie bei Ratten zu einer erhöhten Rate von hormonabhängigen Tumoren (Shah et al., 1984).

Ebenso wurden höhere Brustkrebsraten bei Frauen beobachtet, die viele Nachtschichten absolvieren, wohingegen z. B. bei blinden Frauen die Rate niedriger war (Anisimov, 2003).

1.3.5 Immunsystem

Melatonin wirkt immunmodulatorisch und immunstimulierend. Es erhöht die Aktivität der T-Helfer-Zellen Typ 1 durch Erhöhung der Zytokine Interleukine-2, IL-6, IL-12 und Interferon γ (IFN γ) (Garcia-Maurino et al., 1998). (Raghavendra et al., 2001) untersuchten den Einfluss auf T-Helfer-Zellen Typ 2 und berichteten, dass die Injektion von Melatonin bei Ratten die Spiegel von antiinflammatorischen IL-10 erniedrigte, während es die Konzentration von proinflammatorischem Tumornekrosefaktor α (TNF- α) erniedrigte. (Lissoni et al., 1986) demonstrierten nach Melatoningabe eine erhöhte Aktivität der Natural-Killer-Zellen.

Ferner gab es Versuche, Melatonin als Antibiotikum einzusetzen. (Tekbas et al., 2008) untersuchten die Wirkung von Melatonin auf bestimmte resistente, nosokomiale Keime und zeigten, dass Melatonin in der Lage war, deren Wachstum zu hemmen. Sie vermuteten, dass diese Wirkung auf einer Verringerung der Substrate in der Zelle zurückzuführen sei.

1.3.6 Antioxidans

Eine weitere wichtige Rolle hat Melatonin als potenter Radikalfänger. Radikale sind Moleküle, die ungepaarte Elektronen enthalten, welche sehr reaktionsfreudig sind. Dies führt zu verschiedenen biochemischen Reaktionen, die zu DNA-Schäden oder zu Gewebedestruktion führen können (Buonocore und Perrone, 2006). Es gibt eine Reihe von Molekülen, die auch als Antioxidantien bezeichnet werden, die in der Lage sind diese Radikale zu neutralisieren, wie zum Beispiel Glutathion, Vitamin C oder Vitamin E. Es wurde allerdings gezeigt, dass Melatonin als Radikalfänger um ein Vielfaches potenter ist als diese Stoffe, da niedrigere Plasmakonzentrationen ausreichen, um einen Effekt zu erzielen (Sofic et al., 2005).

Melatonin ist sowohl in der Lage, reaktive Sauerstoffspezies direkt abzufangen als auch weitere Enzyme für deren Abbau, wie z.B. die Glutathionreduktase, zu induzieren (Barlow-Walden et al., 1995). Somit beeinflusst es auch die totale Antioxidative Kapazität (Benot et al., 1999).

Da Melatonin ein sehr lipophiles Molekül ist und somit die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden kann, kann Melatonin eine neuroprotektive Wirkung zugesprochen werden (Rodriguez et al., 2004).

1.4 Melatonin in der Schwangerschaft

Die Epiphyse des Fetus kann ab der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) Melatonin produzieren (Nakamura et al., 2001). Diese Synthese ist nicht zirkadian (Munoz-Hoyos et al., 1993). (Nakamura et al., 2001) haben gezeigt, dass bei Schwangeren ab 24 Wochen der Melatoninspiegel ansteigt, nach 32 Wochen die höchsten Werte erreicht und am zweiten Tag nach der Geburt auf normale Werte absinkt (s. Abb. 2). Sie fanden ebenso, dass die Melatoninwerte in der Nabelarterie generell höher waren als in der Nabelvene und so vermuteten sie die Aktivität der fetalen Epiphyse während der Geburt.

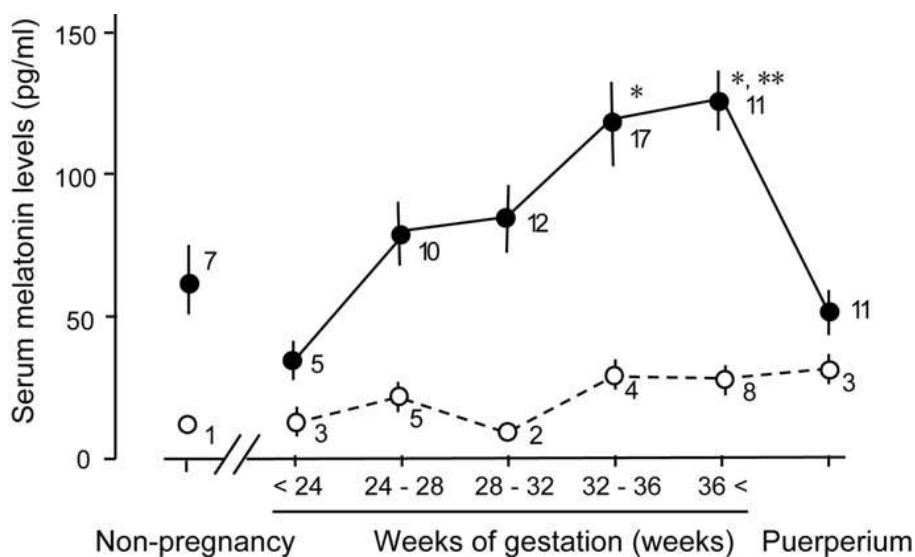


Abb. 2: Entwicklung der maternalen Melatoninkonzentrationen während der Schwangerschaft, aus: (Nakamura et al., 2001), Änderung der maternalen Melatoninkonzentration nachts (durchgehende Linie) und tagsüber (gestrichelte Linie), Zahlen neben den Punkten stellen die Probandenanzahl dar

Melatonin passiert als lipophile Substanz die Plazenta und überträgt so den zirkadianen Rhythmus auf den Fetus. Dies kann in zirkadianen Schwankungen der fetalen Herzfrequenz, Hormonsekretion und Schlaf des Fetus nachvollzogen werden, diese Parameter werden vom Schlaf der Mutter und somit auch von den maternalen Melatoninpeaks in der Nacht synchronisiert (Seron-Ferre et al., 1993).

1.5 Bedeutung von Melatonin für die Neonatologie

In der Neonatologie kommt Melatonin eine besondere Bedeutung zu.

Wie bereits beschrieben, können in der Schwangerschaft zirkadiane Rhythmen der Melatoninkonzentration im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Nach der Geburt entfallen der Transfer von mütterlichem Melatonin und das bisherige Rhythmusig-

nal. Es wurde gezeigt, dass in den ersten 72 Lebensstunden eines Neugeborenen kein Melatoninrhythmus nachgewiesen werden kann (Munoz-Hoyos et al., 1993). Danach dauert es ca. drei Monate (bis zur 52. Woche), bis das Neugeborene seinen eigenen zirkadianen Rhythmus etabliert hat (Kennaway et al., 1992).

Auch der antioxidativen Wirkung von Melatonin kommt in der Neonatologie eine wichtige Rolle zu. Retinopathia praematurorum (ROP), nekrotisierende Enterokolitis (NEK), intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), hypoxisch-ischämische Hirnschädigung und bronchopulmonale Dysplasie (BPD) sind typische Komplikationen bei der Behandlung sehr unreifer Frühgeborenen (FG). Freie Sauerstoff-Radikale, die besonders bei Frühgeborenen wegen hoher Sauerstoff-Konzentrationen unter Beatmung entstehen, gelten als wichtige Verursacher dieser Komplikationen (O'Donovan und Fernandes, 2004). Obwohl z.B. durch Applikation möglichst geringer Sauerstoffkonzentrationen versucht wird, die Entstehung von Sauerstoff-Radikalen zu reduzieren, sind die oben genannten typischen Komplikationen der extremen Frühgeburtlichkeit bisher nicht ganz zu vermeiden.

Trotz einiger Studien zur Sepsis, NEK, Hypoxie, Atemnotsyndrom (ANS), BPD der Neugeborenen (NG) gibt es keine ausreichende Information über die Wechselwirkung zwischen Melatoninrhythmus der Frühgeborenen und dem Auftreten der oben genannten Komplikationen sowie zwischen dem Melatoninrhythmus und der Langzeit-neurokognitiven Entwicklung von Frühgeborenen (Gitto et al., 2005).

1.6 Physiologie der Wehentätigkeit

Um eventuelle Einflüsse der Melatoninkonzentration auf den Geburtsmodus zu verstehen, ist es wichtig, sich mit einigen Besonderheiten der jeweiligen Geburtsmodi zu beschäftigen. Der Faktor, der die Spontangeburt am meisten von einem elektiven Kaiserschnitt unterscheidet, ist wohl die Wehentätigkeit. Deshalb sollen im Folgenden die Grundzüge der Physiologie der Wehentätigkeit erläutert werden.

Auch wenn nicht endgültig geklärt ist, wodurch genau die Geburt ausgelöst wird, so kommt es doch durch das Zusammenspiel von verschiedenen mechanischen, hormonellen und neuralen Stimuli zur Reifung des Uterus und zur Induktion von Wehen, sodass eine Geburt möglich wird (Friebe-Hoffmann und Rath, 2010).

Im Laufe der Schwangerschaft ist die Gebärmutter sowohl Schutz als auch über die Plazenta Ernährungsquelle für den Fetus. Sie nimmt sowohl an Gewicht als auch an Größe erheblich zu, dies geschieht durch Hypertrophie und Hyperplasie der

Myometriumpellen. Myometriumpellen haben ähnlich wie Herzmuskelzellen auch Schrittmacherfunktion, allerdings existiert kein Reizweiterleitungssystem mit vorgegebener Richtung wie am Herzen. Man vermutet, dass sich der Hauptteil der Schrittmacherzellen im Fundus in der Nähe zum Tubenwinkel befindet. Von dort aus werden die elektrischen Impulse über gap-junctions, deren Anzahl sich im Laufe der Schwangerschaft erheblich vermehrt, weitergeleitet, so dass eine synchrone Kontraktion möglich wird (Miller et al., 1989).

Eine wichtige Regulation der Myometriumpkontraktion erfolgt durch den intrazellulären Calciumspiegel. Steigt dieser an, bindet Calcium an Calmodulin und dieser Komplex aktiviert die Myosin-Leicht-Ketten-Kinase. Daraufhin wird die leichte Kette des Myosins phosphoryliert und Myosin ist in der Lage an Aktin zu binden, eine Kontraktion findet statt. Es gibt nun viele Mechanismen, die das Zusammenspiel zwischen Myosin und Aktin bzw. dem intrazellulären Calciumspiegel beeinflussen.

Viele Hormone agieren über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die dann die Adenylatzyklase oder die Phospholipase C aktivieren. Aktivierung der Phospholipase C führt über die nachfolgende Erhöhung von Inositoltriphosphat und Diacylglycerin zur Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern, wodurch die Kontraktionskaskade in Gang gesetzt wird.

Oxytocin als ein wirksames Uterotonikum bindet an spezifische Rezeptoren, die über den oben beschriebenen Mechanismus funktionieren. Oxytocinrezeptoren (OTR) werden sowohl in den Eihäuten als auch im Myometrium exprimiert (Fuchs et al., 1982), ihre Anzahl steigt während der Schwangerschaft und besonders kurz vor der Geburt an.

Auch Steroidhormone beeinflussen die Aktivität des Myometriums. Östrogene stimulieren das Wachstum der Myozyten des Uterus, es kommt zur vermehrten Expression von kontraktilen Proteinen wie Aktinomyosin und die Erregbarkeit der Muskeln wird erhöht (Soloff et al., 1979). Weiterhin werden Oxytocinrezeptoren vermehrt exprimiert. Progesteron stellt hier den Gegenspieler von Östrogen dar. Es setzt die Erregbarkeit der Myozyten herab und verstärkt zum Beispiel die Ausprägung von Betarezeptoren, die wehenhemmend wirken.

Weiterhin wichtig für die Wehentätigkeit sind Prostaglandine. Sie werden in Plazenta und Myometrium gebildet und regulieren sowohl Schwangerschaftsdauer als auch Geburtsbeginn. Verschiedene Stimuli induzieren ihre Produktion, unter anderem werden sie vermehrt gebildet, wenn nach Bindung von Oxytocin an seinen Rezeptor

vermehrt DAG und Arachnidonsäure gebildet wird. Somit wird die Affinität für Oxytocin erhöht. Prostaglandine wirken im Myometrium über eine Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels, sie vermehren die Anzahl von Oxytocinrezeptoren, induzieren Gap Junctions und sind beteiligt an der Zervixreifung (O'Brien, 1995).

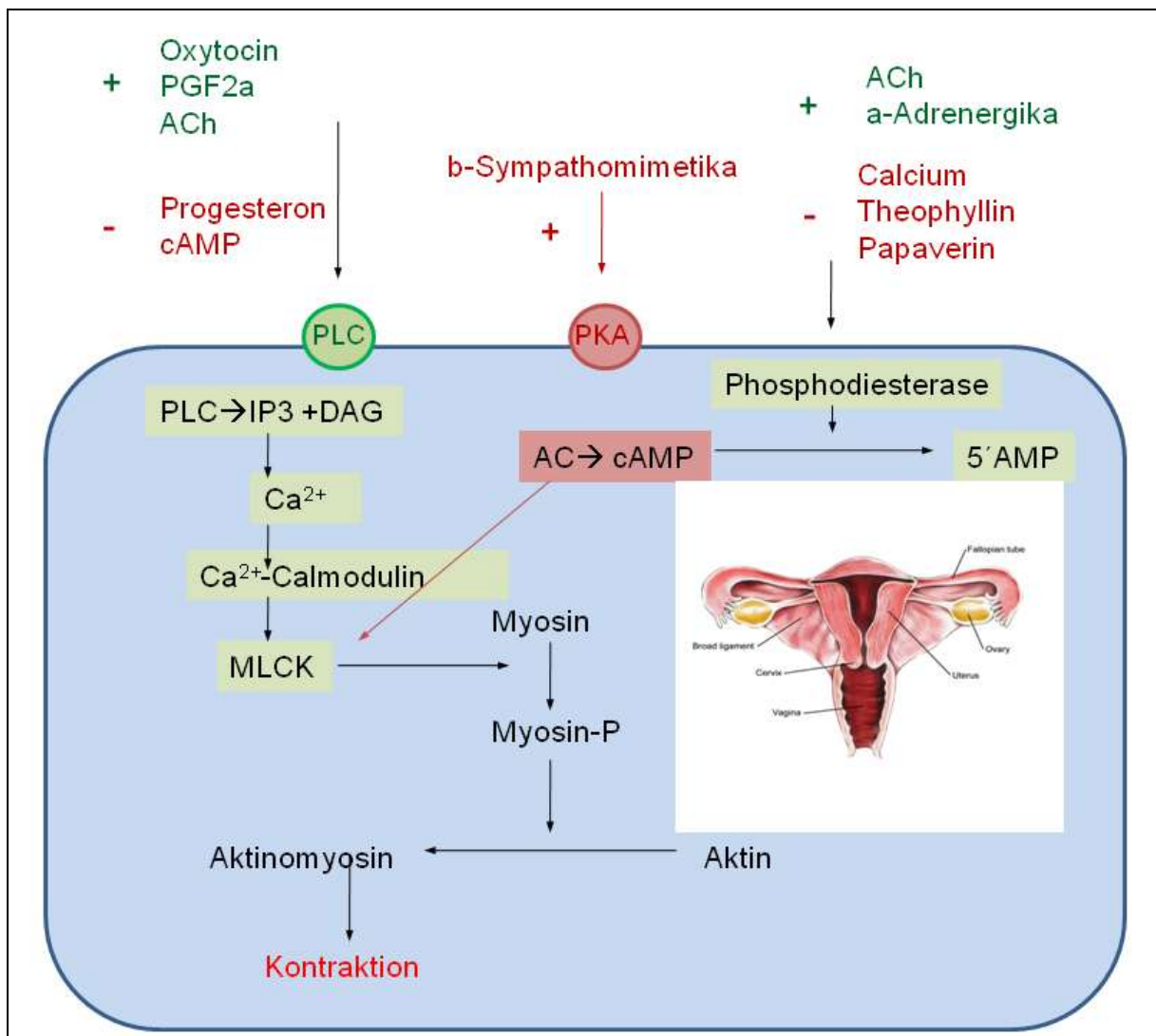


Abb. 3: Mechanismen, die die uterine Aktivität beim Menschen beeinflussen

2. Zielsetzung der Arbeit

In den vergangenen Jahren ist das Epiphysenhormon Melatonin mehr und mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Seine vielfältigen Funktionen und Angriffspunkte werden erforscht, entdeckt und Melatonin erlangt größere medizinische Wichtigkeit. So wird es mittlerweile in Studien als Onkostatikum oder als Immunstimulanz eingesetzt. Außerdem ist es in den meisten Ländern als Schlafmittel und gegen Jetlag zugelassen.

Gerade in der Neonatologie ist ein Großteil der Melatoninphysiologie unerforscht. Dabei existieren besonders in der Neonatologie sehr viele Krankheitsbilder, deren Pathophysiologie sich mit den Angriffspunkten der Melatoninwirkungen überschneiden. Seien es die BPD, ANS, NEK oder IVH, die durch oxidativen Stress begünstigt werden, oder Immunschwächen.

Deswegen ist es das Ziel dieser Studie, mehr über die Melatoninphysiologie in der Schwangerschaft, zum Zeitpunkt der Geburt zu erfahren.

Die vorliegende Studie dient dazu, die Hypothese zu prüfen, ob der Zeitpunkt und die Art der Geburt einen Effekt auf die Melatoninkonzentration im Nabelschnurblut haben, welches zum Zeitpunkt der Geburt kindliche Serumwerte widerspiegelt. Es wurde auch Augenmerk darauf gelegt, ob der Geburtszeitpunkt an sich und das Einsetzen der Wehentätigkeit eine Art von zirkadianem Rhythmus aufweist, der eventuell mit den Melatoninkonzentrationen korreliert.

Weiterhin soll die Studie einige mögliche Einflussfaktoren auf die Melatoninkonzentration genauer beleuchten, wie z.B. die Rolle des Gestationsalters oder Komplikationen unter der Geburt.

3. Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv und Gruppeneinteilung

Die aktuelle Studie wurde am 28.12.2009 durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 244/09).

Die Eltern wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie und ihren Zweck aufgeklärt.

Ausschlusskriterien waren ein Gestationsalter unter 25 Schwangerschaftswochen, fetale zerebrale Anomalien, schwere Erkrankung der Mutter sowie mütterlicher Drogen- oder Alkoholabusus.

Die vorliegende Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 310 Probandinnen, die im Zeitraum vom Dezember 2009 bis Juli 2010 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn entbunden wurden.

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich des Geburtsmodus und der Geburtsuhrzeit in vier Gruppen eingeteilt. Das Tagintervall wurde definiert von 9:00 Uhr bis 22:00 Uhr, das Nachtintervall korrespondierend von 22:00 Uhr bis 9:00 Uhr. In den jeweiligen Zeitintervallen wurden nun weiterhin Untergruppen je nach Geburtstmodus gebildet. In die Gruppe der Spontangeburt wurden zusätzlich vaginal-operative Entbindungen wie Vakuumextraktion und Forceps-Geburt mit einbezogen. Die Gruppe der Kaiserschnitte umfasste elektive primäre-, sekundäre- und Notsektionen.

3.2 Probengewinnung und –verarbeitung

Direkt im Anschluss an die Geburt wurden im Rahmen der routinemäßigen Blutgasanalyse durch die jeweils zuständige Hebamme Blutproben aus Nabelarterie und Nabelvene gesammelt. Es wurde je 1 ml Blut aus einer Nabelarterie und der Nabelvene in ein Sarstedt Serum Gel S/ 1.1 Röhrchen gegeben und die Probe mit Name, Datum und Geburtsuhrzeit gekennzeichnet. Danach wurden die Röhrchen durch die Doktorandin oder Mitarbeiter des Zentrallabors bei 3000 G für fünf Minuten abzentrifugiert, abesert und bei -80 Grad eingefroren.

3.3 Melatoninbestimmung

Die Melatoninbestimmung wurde mittels Radioimmunoassay mit dem Melatonin-Kit der Firma IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland (Radioimmunoassay zur

quantitativen *in-vitro*-Bestimmung von Melatonin in humanem Serum und Plasma) durchgeführt.

Das Prinzip dieses Testes ist der kompetitive Radioimmunoassay. Zu einer bekannten Menge eines markierten Antigens (^{125}I -radiomarkiertes Antigen *Ag) wird eine bekannte Menge eines passenden Antikörpers gegeben, es bilden sich Antikörper-Antigen-Komplexe. Im dritten Schritt werden Anti-Immunglobulin-Antikörper hinzugegeben, sodass ein Präzipitat entsteht; nach Trennung von gebundenem und freiem Ag* durch Zentrifugieren und Waschen wird die Radioaktivität der gebundenen Fraktion des Antigens mithilfe eines Gammacounters bestimmt. Dieser Wert gilt als Kontrolle. Bei der Probe konkurrieren markiertes Ag* und das zu bestimmende Antigen (Melatonin).

Bei der Bestimmung werden Röhrchen für Patientenproben und Kontrollen vorbereitet, in die jeweils 200 μl Patientenprobe bzw. Diluent gegeben wird, es werden 50 μl frisch hergestellte Enzymlösung hinzugefügt. Nach Vortexen werden alle Röhrchen bei 500 x g zentrifugiert und für zwei Stunden bei 37 °C inkubiert. Dann werden 100 μl Assaypuffer in jedes Röhrchen pipettiert, weiterhin werden jeweils 50 μl ^{125}I -Tracer Ag* und 50 μl aufgelöstes Antiserum hinzugefügt. Nun konkurrieren das markierte Antigen Ag* mit dem nicht-markierten Antigen, in diesem Fall Melatonin, um die Bindungsstellen des Antikörpers. Alle Röhrchen werden nun erneut zentrifugiert und für 16 bis 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden 500 μl des präzipitierenden Serums mit den Antiimmunglobulin-Antikörpern hinzugegeben. Erneut werden die Röhrchen zentrifugiert und danach in Überkopf-Stellung dekantiert. Danach erfolgt die Messung der Radioaktivität des Präzipitats mithilfe eines Gammacounters. Die Melatoninwerte können nach Berechnung der Standardkurve von dieser abgelesen werden.

3.4 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse werden angegeben als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts S.E.M..

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung ergab mit einem p-Wert von $p < 0,001$, dass die vorliegenden Daten nicht normal verteilt sind (siehe Abb. 4 und 5). Deswegen wurde zum Vergleich der definierten Untergruppen der Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Mittels Korrelationskoeffizient nach

Pearson wurde die Korrelation zwischen Melatoninkonzentrationen in der Nabelarterie und in der Nabelvene durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

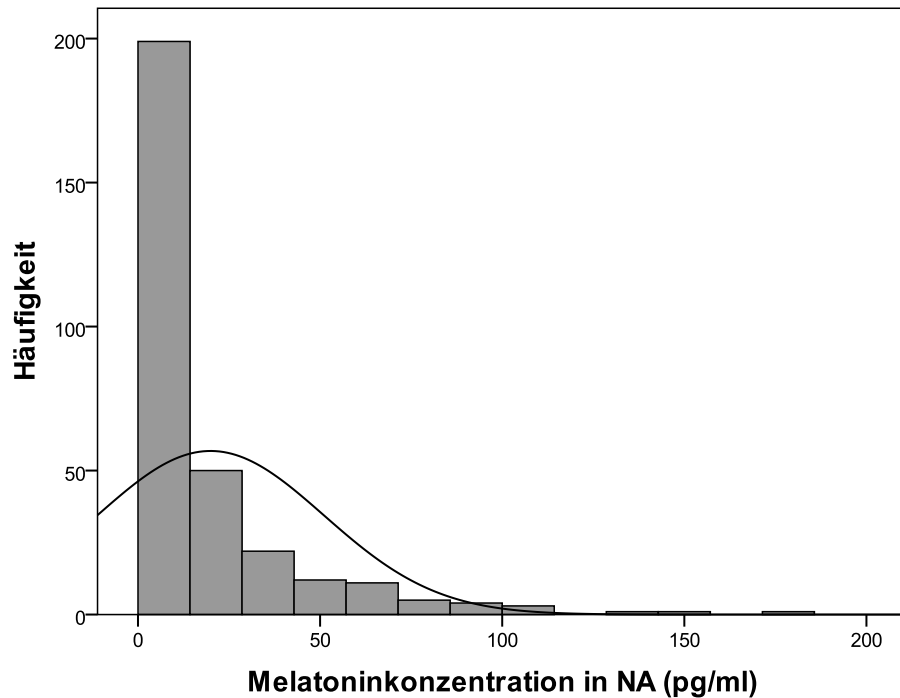


Abb. 4: Verteilung Melatoninkonzentration in der Nabelarterie (NA) und Normalverteilung

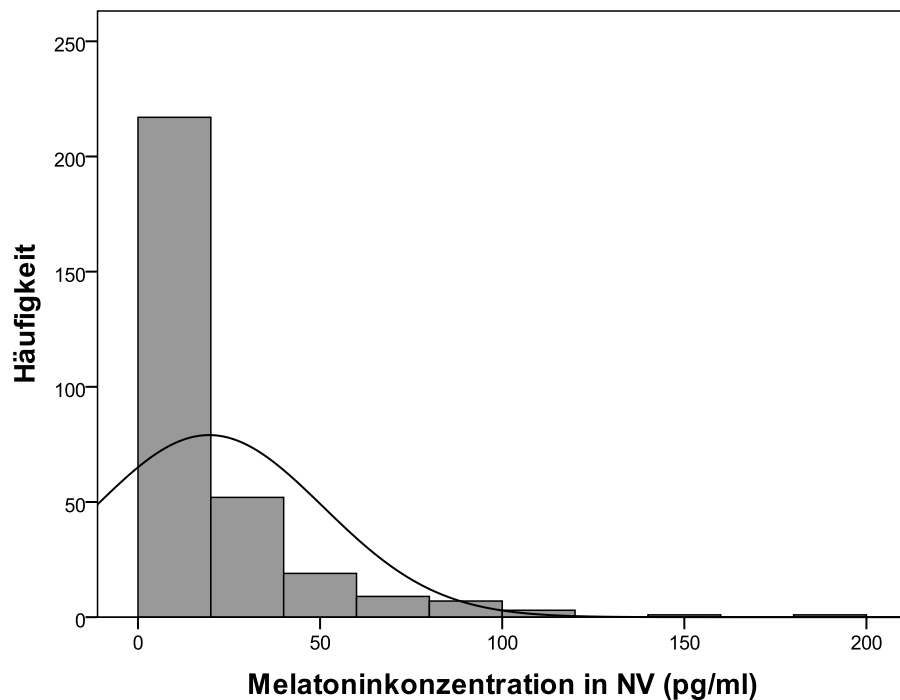


Abb. 5: Verteilung Melatoninkonzentration in der Nabelvene (NV) und Normalverteilung

4. Ergebnisse

4.1 Neonatale Charakteristika der Neugeborenen

In Tab. 1 sind die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen dargestellt.

Charakteristika	Reif (n=229)	Frühgeborene (n = 81)	p -Wert
Geburtsgewicht (g) [#]	3381 ± 36 (2200-5100)	2215 ± 76 (530-3785)	p< 0,0001
Gestationsalter (Wochen) [#]	39,2 ± 0,1 (37,0-42,1)	33,9 ± 0,3 (23,9-36,9)	p< 0,0001
Weibliches Geschlecht n (%)	98 (43)	40 (49)	p=0,306
Apgar 1.Minute ^{##}	9 (8-9)	8 (7-9)	p< 0,0001
Spontanpartus n (%)	111 (48)	11 (14)	p< 0,0001
Tagsüber geboren n (%)	152 (66)	52 (64)	p=0,723
Vorliegen von Komplikationen n (%) [†]	33 (14)	15 (19)	p=0,380

Tab. 1: Charakteristika der Neugeborenen

[#] Daten angegeben als Mittelwert ± S.E.M. (Spannweite)

^{##} Daten angegeben als Median ± IQR

[†] Einschließlich Schwangerschaftskomplikationen (Präeklamsie, Eklamsie, HELLP) und Geburtskomplikationen (Notsectio, pathologischer Doppler und pathologisches Cardiotokogramm)

4.2 Melatoninkonzentration (MTK) in Nabelarterie und Nabelvene

Die MTK im arteriellen und venösen Nabelschnurblut unterschied sich nicht signifikant, weder in der Tag noch in der Nachtgruppe (p= 0,216 und p=0,440) (Tab. 2).

Melatoninkonzentration (pg/ml)	Tagsüber geboren (09:00 – 22:00 Uhr) n=204	Nachts geboren (22:00 – 09:00 Uhr) n=106	p-Wert
Nabelarterie	10,1±0,8	38,8±4,3	p<0,001
Nabelvene	10,1±0,9	37,6±4,4	p<0,001
Signifikanz (p-Wert)	p=0,216	p=0,440	

Tab. 2: Melatoninkonzentration in Nabelarterie (NA) und Nabelvene (NV) und Geburtszeit, Daten angegeben als Mittelwert ± S.E.M.

4.3 Korrelation der Melatoninkonzentration (MTK) in NA und NV

Es fand sich statistisch eine sehr hoch signifikante Korrelation für die MTK zwischen NA und NV ($r = 0,981$; $p < 0,001$) (Abb. 6). Diese Korrelation blieb auch nach Aufteilung in die Untergruppen reife Neugeborene ($n=229$) und Frühgeborene ($n=81$) sehr hoch (Korrelationskoeffizient nach Pearson, $r = 0,984$ und $r = 0,978$) ($p < 0,001$) (Abb.7 und 8).

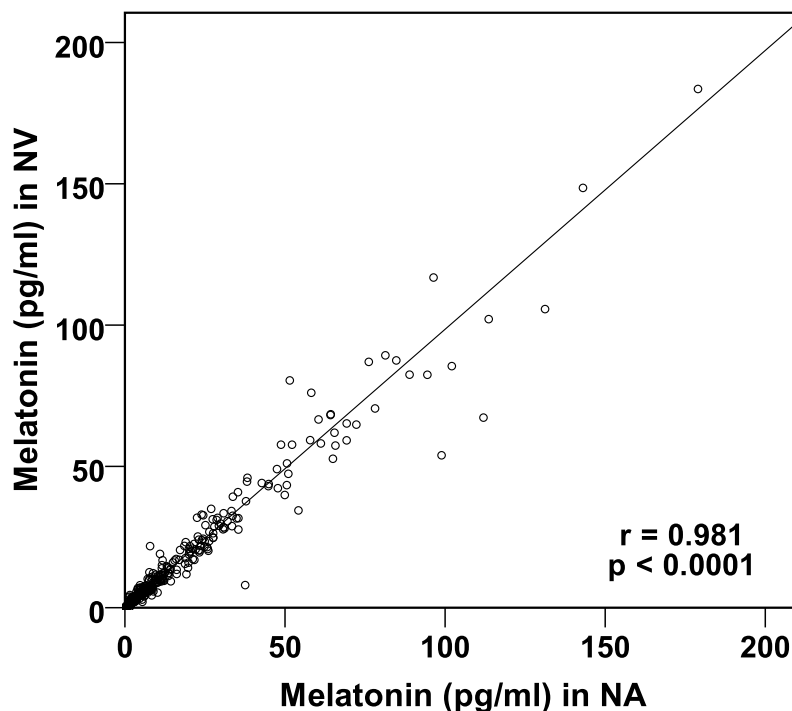


Abb. 6: Die lineare Regressionsanalyse zeigt eine hohe Korrelation zwischen der Melatoninkonzentration im nabelarteriellen (NA) und nabelvenösen (NV) Blut ($r=0,981$, $p < 0,0001$)

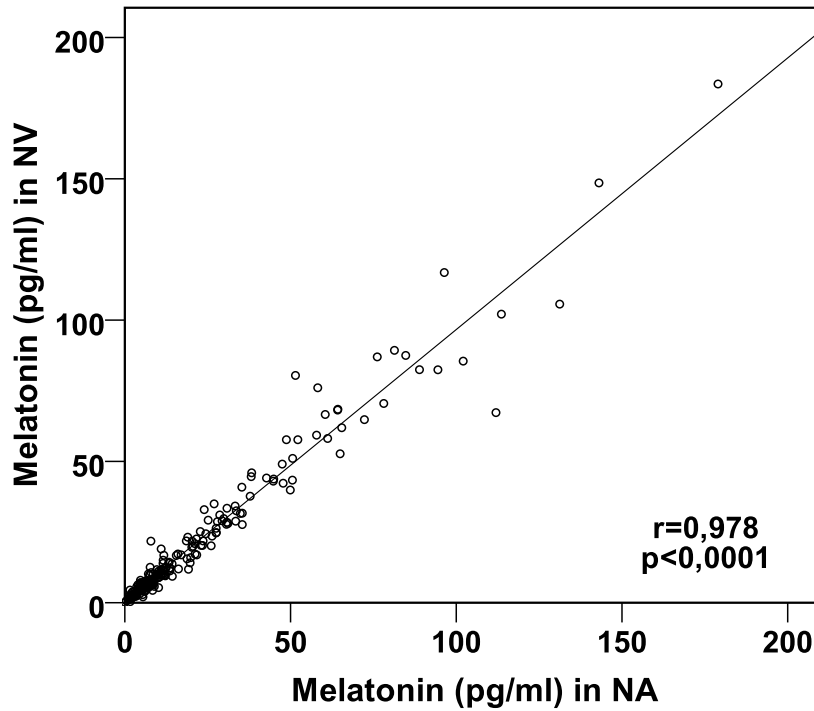


Abb. 7: Korrelation für Melatoninkonzentration zwischen Nabelarterie (NA) und Nabelvene (NV) bei reifen Neugeborenen (n=229)

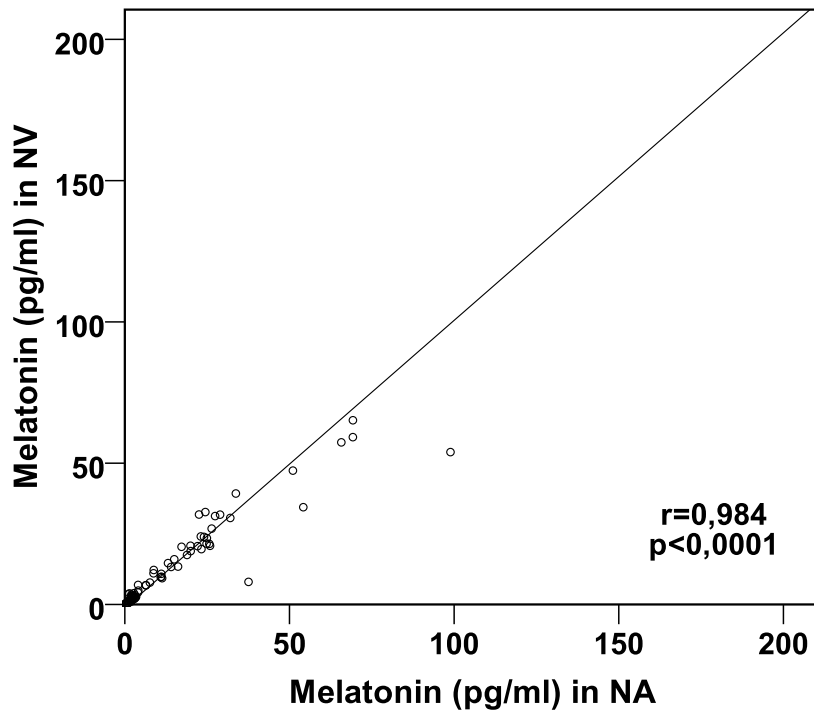


Abb. 8: Korrelation für die Melatoninkonzentration zwischen Nabelarterie (NA) und Nabelvene (NV) bei Frühgeborenen (n=81)

4.4 Geburtszeit

Das Gestationsalter unterschied sich in der Nacht- und in der Taggruppe nicht signifikant ($37,8 \pm 0,3$ Wochen (Spannweite, 28,6-42,1) und $37,8 \pm 0,2$ Wochen (Spannweite, 23,9-41,6), $p=0,281$). Sowohl in Nabelarterie als auch in Nabelvene bestand ein signifikanter Unterschied der Melatoninkonzentrationen abhängig von der Geburtszeit, tagsüber waren die Werte deutlich niedriger (Tab. 2).

4.5 Geburtsmodus

Es wurden die Melatoninkonzentrationen zwischen spontan und operativ entbundenen Neugeborenen verglichen. Die Melatoninkonzentration war signifikant höher in der Gruppe der spontanen Entbindungen, dies fand sich sowohl in Nabelarterie als auch in Nabelvene (Tab. 3).

Melatonin- konzentration (pg/ml)	SP nachts n= 40	S nachts n=67	SP tags- über n=82	S tagsüber n=121	p-Wert
Nabelarterie	48,6±6,1	33,1±5,8	13,0±1,7	8,2±0,9	^a p=0,001 ^b p=0,001
Nabelvene	46,7±5,9	32,3±6,0	12,6±1,7	8,4±1,0	^a p=0,002 ^b p=0,006

Tab. 3 Melatoninkonzentrationen je nach Geburtszeit und –modus (S=Sektio, SP=Spontanpartus)

^a SP nachts vs. S nachts

^b SP tagsüber vs. S tagsüber

Daten angegeben als Mittelwert \pm S.E.M.

Um zu prüfen, ob es einen Unterschied in den Melatoninkonzentrationen gibt, wenn die Wehentätigkeit schon eingesetzt hatte, der Geburtsvorgang also schon begonnen hatte, wurde eine Untergruppenanalyse zwischen elektiven (primäre Sektionen) und nicht elektiven Kaiserschnitten (sekundäre und Notsektionen) durchgeführt. Da die Anzahl für diese Gruppen in der Nacht sehr klein war, wurde dieser Vergleich nur für die Taggruppe durchgeführt. Weiterhin wurden entsprechend der Spannweite in der Gruppe der sekundären Sektionen (36-42 Wochen) Frühgeborene <36 SSW, die durch primäre Sektio entbunden wurden, ausgeschlossen.

In der Gruppe sekundärer Sektionen fanden sich höhere Melatoninkonzentrationen als in der Gruppe der primären Sektionen. Der Unterschied war signifikant für Nabelarterie und Nabelvene (Tab. 4).

Der Vergleich zwischen Spontangeburt und sekundären Sektionen blieb nicht signifikant.

	SP (n=80)	S-sekundär (n=25)	S-primär (n=55)	p-Wert ^{abc}
Nabelarterie	13,2±1,7	11,9±2,2	7,5±1,2	^a p=0,874 ^b p=0,004 ^c p= 0,033
Nabelvene	12,9±1,8	11,9±2,1	8,0±1,5	^a p=0,718 ^b p=0,033 ^c p= 0,048
p-Wert ^d	n.s.	n.s.	n.s.	

Tab. 4: Melatoninkonzentrationen (pg/ml), Untergruppenanalyse nach Geburtsmodus (S=Sektio, SP=Spontanpartus)

Daten angegeben als Mittelwert ± S.E.M.

^a SP vs. sek. S

^b SP vs. prim. S

^c prim. S vs. sek. S

^d NA vs NV

4.6 Gestationsalter

Die aktuelle Studie untersuchte 229 reife Neugeborene und 81 Frühgeborene.

Es wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen Gestationsalter und Melatoninkonzentration gibt. Der Korrelationskoeffizient war $r = 0,089$, es lag also keine Korrelation vor (Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Nabelarterie, $r=0,089$, $p=0,117$ und für die Nabelvene $r=0,082$, $p=0,150$).

Es wurde eine Subgruppenanalyse der Korrelation zwischen Gestationsalter und Melatoninkonzentration bezüglich Geburtszeit und Geburtsmodus durchgeführt. Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation ($p>0,05$).

Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der Melatoninkonzentration – sowohl in Nabelarterie als auch in Nabelvene – zwischen reifen Neugeborenen und Frühge-

borenen nachgewiesen werden. In der Frühgeborenenengruppe waren die Melatoninwerte statistisch signifikant niedriger.

Es ergab sich ein deutlicher Unterschied für die Verteilung der Geburtsmodi in den beiden Gruppen. Frühgeborene wurden häufiger per Kaiserschnitt geboren, während reife Neugeborene gleich häufig durch Spontangeburt und Kaiserschnitt entbunden wurden (Tab. 5). Dieser Unterschied für den Geburtsmodus war ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$).

	<i>Reife Neugeborene</i> (<i>n=229</i>)	<i>Frühgeborene</i> (<i>n=81</i>)
SP tagsüber, % (n)	33,6 (77)	7,4 (6)
SP nachts, % (n)	14,9 (34)	6,2 (5)
S tagsüber, % (n)	32,8 (75)	56,8 (46)
S nachts, % (n)	18,8 (43)	29,6 (24)

Tab. 5: Zusammenhang von Gestationsalter und Geburtsmodus (S=Sektio, SP=Spontanpartus)

Weiterhin wurden Melatoninkonzentrationen je nach Geburtszeit, -modus und Gestationsalter verglichen. Es wurden Frühgeborene, die per Sektio entbunden wurden, verglichen mit reifen Neugeborenen, die entweder per Sektio oder spontan entbunden wurden (Tab. 6). Dieser Vergleich wurde für die Tag- und für die Nachtgruppe getrennt durchgeführt. Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen für Spontanpartus in der Frühgeborenenengruppe, wurde diese Gruppe aus dem Vergleich ausgeschlossen.

		NA (pg/ml)	p-Wert	NV (pg/ml)	p-Wert
Reif	SP nachts (n=34)	48,6 ± 6,8	^a p=0,004	48,8 ± 6,6	^a p=0,002
			^b p=0,025		^b p=0,021
	S nachts (n=43)	30,3 ± 4,9	^c p=0,927	29,0 ± 4,6	^c p=0,855
FG	S nachts (n=24)	38,1 ± 13,7		38,3 ± 14,7	
Reif	SP tagsüber (n=77)	13,4 ± 1,8	^d p=0,037	13,0 ± 1,8	^d p=0,047
			^e p<0,001		^e p<0,001
	S tagsüber (n=75)	9,7 ± 1,3	^f p=0,001	10,1 ± 1,4	^f p=0,001
FG	S tagsüber (n=46)	5,8 ± 1,0		5,8 ± 1,0	

Tab. 6 Melatoninkonzentration in Nabelarterie (NA) und -vene (NV) bezüglich Geburtszeit, -modus und Gestationsalter (FG=Frühgeborene)

SP= Spontanpartus, S=Sektio

Daten angegeben als Mittelwert ± S.E.M.

^a *Reife Neugeborene durch SP nachts vs. reife Neugeborene durch S nachts*

^b *Reife Neugeborene durch SP nachts vs. Frühgeborene durch S nachts*

^c *Reife Neugeborene durch S nachts vs. Frühgeborene durch S nachts*

^d *Reife Neugeborene durch SP tagsüber vs. reife Neugeborene durch S tagsüber*

^e *Reife Neugeborene durch SP tagsüber vs. Frühgeborene durch S tagsüber*

^f *Reife Neugeborene durch S tagsüber vs. Frühgeborene durch S tagsüber*

p -Wert > 0.05 für Vergleich zwischen NA und NV in allen Gruppen

In der Nachtgruppe fand sich kein Unterschied zwischen den reifen Neugeborenen und Frühgeborenen, die per Sektio entbunden wurden ($p=0,927$, siehe Tab. 6, Vergleich c). Es fand sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frühgeborenen, die nachts per Sektio geboren wurden, und reifen Neugeborenen, die nachts spontan entbunden wurden ($p=0,025$, siehe Tab. 6, Vergleich b).

In der Taggruppe ergab der Vergleich zwischen den Frühgeborenen und reifen Neugeborenen, die per Sektio geboren wurden einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,001$, siehe Tab. 6, Vergleich f). Es fand sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen Frühgeborenen, die per Sektio, und reifen Neugeborenen, die spontan entbundenen wurden ($p<0,001$, siehe Tab. 6, Vergleich e). Die Melatoninwerte der Frühgeborenen waren deutlich niedriger (Tab. 6).

4.7 Risiko- und Stressfaktoren

Da die Anzahl von Probanden mit jeweils einer definierten Komplikation zu gering war, wurden lediglich Probanden mit oder ohne Komplikationen (mit Komplikationen n=48) verglichen. Dies umfasst Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, HELLP, pathologischer Doppler, intrapartale Komplikationen wie pathologisches CTG oder Notkaiserschnitt. Der Vergleich dieser beiden Gruppen war für die Nabelarterie signifikant ($p=0,032$), für die Nabelvene knapp nicht signifikant ($p=0,089$). Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass ein Großteil der komplizierten Geburten am Tag stattfand. So wurde der Vergleich zwischen komplizierten und nicht komplizierten Fällen erneut für die Tag- und die Nachtgruppe durchgeführt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Melatoninkonzentration (pg/ml)	Unkomplizierte Schwangerschaft	Komplizierte Schwangerschaft	Signifikanz (p- Wert)
Tagsüber			
NA	10,4±1,0	8,9±1,6	p=0,421
NV	10,3±1,0	9,6±1,6	p=0,814
Nachts			
NA	39,9±4,7	29,8±9,5	p=0,308
NV	38,4±4,8	30,6±10,7	p=0,265

Tab. 7: Melatoninkonzentration nabelarteriell (NA) und nabelvenös (NV) bei unkomplizierten und komplizierten Schwangerschaften, tagsüber und nachts

4.8 Einfluss der Periduralanästhesie

Außerdem wurde in der Untergruppe der Sponangeborenen (n=122) untersucht, ob das Vorhandensein einer Regionalanästhesie, also einer PDA, einen Einfluss auf die Melatoninkonzentration hat. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

	keine PDA (n=69)	PDA (n=53)	p-Wert
NA	23,5±3,5	25,4±4,3	p=0,263
NV	21,9±3,1	25,6±4,5	p=0,313

Tab. 8: Melatoninkonzentrationen (pg/ml) in der Gruppe der Spontanpartus mit oder ohne PDA (Periduralanästhesie), Daten dargestellt als Mittelwert ± S.E.M.

5. Diskussion

5.1 Melatoninkonzentration in Nabelvene und Nabelarterie

Der Vergleich zwischen der Melatoninkonzentration in der Nabelarterie und Nabelvene ergab in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied. Der Korrelationskoeffizient betrug $r=0,981$.

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob sich die Melatoninspiegel in Nabelarterie und Nabelvene unterscheiden (Mitchell et al., 1979; Munoz-Hoyos et al., 1992; Nakamura et al., 2001).

(Nakamura et al., 2001) zeigten in ihrer Studie, dass die nabelarteriellen Werte etwas höher waren. Die Probandenzahl in diesem Vergleich war gering ($n=22$) und der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

(Mitchell et al., 1979) zeigten dagegen, dass nach Spontangeburt die venösen Konzentrationen signifikant höher als die arteriellen waren, während sich diese Differenz bei elektiven Kaiserschnitten umkehrte. Sie diskutierten eine fetale Melatoninproduktion und erklärten sich die Umkehr in der arteriovenösen Differenz durch eine Stimulation der fetalen Epiphyse aufgrund der operativen Entbindung, ausgelöst zum Beispiel durch Narkosemittel. Weiterhin sei die Hemmung der fetalen Melatoninproduktion unabhängig von mütterlichem Stress oder Schmerz, denn die venösen Werte seien auch bei Epiduralanästhesie höher. In der vorliegenden Studie war die venöse MTK bei Probandinnen mit PDA minimal höher.

(Munoz-Hoyos et al., 1992) untersuchten die Melatoninkonzentrationen im Nabelschnurblut bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen und bei Neugeborenen mit Geburtskomplikationen. Ihre Ergebnisse zeigten tagsüber höhere Werte in der Nabelvene und nachts höhere Werte in der Nabelarterie, keiner der beiden Unterschiede war jedoch signifikant.

Die Literaturvergleiche legen alle eine aktive Syntheseleistung des Feten bei der Geburt nahe (Mitchell et al., 1979; Munoz-Hoyos et al., 1992; Nakamura et al., 2001). Welche Faktoren jedoch Einfluss auf die fetale Epiphyse haben, ist unklar. In manchen Studien sind venöse Levels höher, wie zum Beispiel bei Mitchell et al. (1979) oder in der Tag-Gruppe bei (Munoz-Hoyos et al., 1992). Mitchell et al. (1979) hatten eine sehr geringe Zahl an Nabelarterien- bzw. -venen Proben ($n=9$, Nabel-

schnurblut, Kaiserschnitt; n=7, Nabelschnurblut, Spontanentbindung), sodass ihr Ergebnis anders bewertet werden muss. Der Melatoninrhythmus des Menschen ist individuell unterschiedlich und so könnte in der kleinen Stichprobe auch der Zufall eine Rolle spielen. Die Ergebnisse von Munoz-Hoyos et al. (1992) zeigten allerdings auch einen höheren Wert in der Nabelvene in einer größeren Stichprobe (n=122). Solange die Faktoren, die die fetale Epiphyse hemmen oder stimulieren nicht identifiziert wurden, kann wohl auch die Theorie von Mitchell nicht ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Studie konnte in einer großen Stichprobe von 310 Probandinnen eine sehr hohe Korrelation zwischen arteriellem und venösem Nabelschnurblut demonstriert werden. Die arteriovenöse Differenz war sehr gering und statistisch nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass überwiegend die arteriellen Werte gering höher waren als die venösen. Dies legt die Annahme nahe, dass der Fetus in der Lage ist, Melatonin zu produzieren. Im fetalen Gewebe sind Melatoninrezeptoren vorhanden (Thomas et al., 2002; Wu et al., 2006). Geht man also davon aus, dass der Fetus maternales Melatonin verbraucht, müsste die arterielle MTK geringer sein. Die vorliegenden Werte sprechen also dafür, dass der Fetus maternales verbrauchtes Melatonin durch eigene Syntheseleistung ersetzen kann, sodass am Ende die Melatoninkonzentrationen in der Nabelarterie und Nabelvene annähernd gleich sind.

5.2 Geburtszeitpunkt

Es ist bekannt, dass die Melatoninsekretion bei Erwachsenen einen zirkadianen Rhythmus aufweist. Das Ziel der aktuellen Studie war, diese zirkadiane Rhythmik im Nabelschnurblut zu untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Melatoninkonzentrationen der Nacht- und der Taggruppe, sowohl für Nabelarterie als auch für Nabelvene.

In der Literatur sind bisher widersprüchliche Resultate bei Neugeborenen beschrieben worden. Munoz-Hoyos et al. (1992) fanden in all ihren Patientengruppen höhere Melatoninwerte nachts als tagsüber. Dies entspricht den Ergebnissen von Lang et al. (1986) und Kivela (1991).

Vicente et al. (1989) dagegen fanden in ihrem Kollektiv keinen signifikanten Unterschied zwischen Neugeborenen, die tagsüber oder nachts geboren wurden. Sie teil-

ten vier Zeitintervalle ein (24-6 Uhr, 6-12 Uhr, 22-18 Uhr, 18-24 Uhr) und untersuchten nur gesunde reife Kinder. Auch wenn die Untersuchungen nicht statistisch signifikant ausfielen, so konnten sie doch gewisse Melatoninpeaks in der Nacht demonstrieren. Sie erklärten ihre Ergebnisse durch unreife Enzyme des Fetus, so dass Melatonin nicht schnell metabolisiert werden könne und so auch tagsüber sehr hohe Werte resultierten. Die Bewertung dieser Studie ist schwierig, da die Stichprobengröße nicht angegeben ist.

In der vorliegenden Studie konnte sehr deutlich gezeigt werden, dass die Melatoninkonzentration im Nabelschnurblut von der Geburtszeit abhängig ist. Da es unklar ist, ob die fetale Epiphyse Melatonin produzieren kann, handelt es sich wahrscheinlich im plazentar übertragenes Melatonin aus der mütterlichen Epiphyse, das hier gemessen wurde. Die maternale Zirbeldrüse unterliegt dem zirkadianen Rhythmus der Melatoninproduktion und so ist auch das vorliegende Ergebnis gut durch die nächtliche Aktivität eben dieser zu erklären.

5.3 Geburtsmodus

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied der Melatoninkonzentrationen zwischen Probandinnen, die spontan und per Kaiserschnitt entbunden haben. Die Werte waren in der Gruppe der Spontangeburt höher. Um den Einfluss bereits begonnener Wehentätigkeit zu prüfen, wurde eine Untergruppenanalyse durchgeführt. Die Kaiserschnittgruppe wurde untergliedert in primäre und sekundäre Kaiserschnitte (incl. Notkaiserschnitte). Aufgrund niedriger Probandenzahlen in der Nachtgruppe wurde der Vergleich nur für die Taggruppe durchgeführt. Die Melatoninkonzentrationen bei den sekundären Sektionen waren höher als die bei den elektiven, allerdings war diese Differenz weder im Vergleich zu den elektiven Kaiserschnitten noch zu den Spontangeburt signifikant. Der Vergleich zwischen elektiven Sektionen und Spontangeburt blieb signifikant.

Für diese Ergebnisse gibt es zahlreiche Erklärungsmöglichkeiten. Melatonin ist ein potenter Radikalfänger und Antioxidans. Sowohl bei einer Spontangeburt als auch bei sekundärem Kaiserschnitt besteht eine Wehentätigkeit, das bedeutet Schmerz und Stress. Melatonin ist nicht nur in der Lage oxidativen Stress auszugleichen, es wirkt auch direkt antinozizeptiv (Ambriz-Tututi et al., 2009). Wehentätigkeit könnte ein

Signal für die maternale Epiphyse sein, vermehrt Melatonin zu produzieren, damit das Kind für den Geburtsstress genug antioxidative Kapazität und somit einen gewissen Schutz hat.

Ebenso könnten höhere Melatoninkonzentrationen direkt mit der Wehentätigkeit assoziiert sein, da Melatoninrezeptoren im humanen Myometrium vorkommen und ein Zusammenhang mit Kontraktionen beschrieben ist (Schlabritz-Loutsevitch et al., 2003; Sharkey et al., 2009; Sharkey et al., 2010).

Mitchell et al. (1979) verglichen die Melatoninkonzentrationen im maternalen Serum und Nabelschnurblut verschiedener Gruppen schwangerer Frauen und fanden Unterschiede bezogen auf das Gestationsalter, Geburtsmodus und je nachdem, ob venöses oder arterielles Blut untersucht wurde. Ihre Ergebnisse zeigten nach Spontangeburt höhere Werte in der Nabelvene als in der Nabelarterie, nach Kaiserschnitt dagegen höhere in der Nabelarterie. Ebenso fanden sich nach Sektio höhere Konzentrationen in der Nabelarterie als nach Spontangeburt und nach Spontanpartus höhere venöse Levels als bei operativer Entbindung. Wie bereits vorher beschrieben, vermuteten sie einen Einfluss der Umgebungsfaktoren, wie zum Beispiel Anästhesie oder Geburtsschmerz auf die fetale Epiphyse, die deren Aktivität hemmen oder induzieren können.

Kivela et al. (1989) untersuchten ebenfalls einen Effekt des Geburtsmodus auf die Melatoninkonzentrationen im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser. Sie konnten keinen Unterschied zwischen den Gruppen der Spontangeburt und der Kaiserschnitte nachweisen. Ebenso schien der Fortschritt der Geburt, also die Dilation der Cervix uteri keinen Einfluss auf die Melatoninkonzentration zu haben. Sie diskutierten schließlich, dass Geburtstress und der Geburtsmodus keinen Einfluss auf die Melatoninproduktion haben und die Tageszeit wohl der einzige Faktor sei, der diese beeinflusse.

Munoz-Hoyos et al. (1992) untersuchten zwar nicht den Einfluss vom Geburtsmodus, sie prüften aber ob fetaler Distress eine Wirkung auf die Melatoninfreisetzung hat. Sie zeigten signifikant höhere Melatoninkonzentrationen in der Gruppe der Neugeborenen mit fetalem Stress.

Wie oben erwähnt, wirkt Melatonin nicht nur als Antioxidans (Barlow-Walden et al., 1995; Benot et al., 1999), es wird auch mit dem Schmerzempfindungssystem in Verbindung gebracht. Schmerz ist eine weitere Variable, die die Gruppen der Spontangeburt und Kaiserschnitte unterscheidet. Lakin et al. (1981) haben bei Nagetieren gezeigt, dass die Applikation von Melatonin nach bestimmten Schmerzreizen antinozizeptive Wirkung hat. In der Literatur wurde auch dargelegt, dass Schmerz in der Nacht weniger wahrgenommen wird und dass dieses Phänomen nach Entfernung der Epiphyse verschwinde (Lutsch und Morris, 1971). Lakin et al. (1981) entdeckten außerdem, dass die Wirkung einer durch Melatonin induzierten Analgesie mit Naloxon aufgehoben werden könne. Diese Entdeckung legte einen Zusammenhang mit dem endogenen Schmerzempfindungssystem und mit Opioidrezeptoren sehr nahe.

Die beschriebenen antinozizeptiven Eigenschaften könnten also ebenfalls ein Grund für die erhöhten Melatoninkonzentrationen unter Spontanpartus bzw. nach Einsetzen der Wehentätigkeit sein. Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Probandinnen, die eine Periduralanästhesie erhalten hatten oder nicht, weswegen hier der Schmerz als beeinflussender Faktor ausgeschlossen wurde.

Dass Melatonin im Zusammenhang mit uterinen Kontraktionen steht, ist lange bekannt. 1965 berichteten Hertz-Eshel und Rahamimoff (1965), dass Melatonin die uterine Kontraktilität bei Ratten *in vitro* unterdrückt. Natürlich ist es von großem Interesse, diese Ergebnisse zu verstehen.

Da Melatonin bekannterweise Einfluss auf die glatte Muskulatur im Körper hat, wie zum Beispiel im Gastrointestinaltrakt (Bubenik, 1986; Bubenik und Dhanvantari, 1989; Harlow und Weekley, 1986) und weiterhin Einfluss auf das weibliche Genitalsystem – z.B. Beeinflussung der Qualität der Eizellen und der Empfänglichkeit des Endometriums (Rojansky et al., 1992) – lag die Vermutung nahe, dass auch die Wehentätigkeit durch das Epiphysenhormon beeinflusst wird.

Hertz-Eshel und Rahamimoff (1965) führten einen *in-vitro*-Versuch bezüglich der Wirkung von Melatonin auf die uterine Kontraktilität bei Ratten durch. Sie behandelten nicht schwangere Ratten mit Diethylstilbestrol, um deren Uteri zu sensibilisieren. Die Uteri wurden in Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung inkubiert und die induzierten spon-

tanen isometrischen und isotonischen Kontraktionen aufgezeichnet. Sie führten verschiedene Experimente durch, indem sie entweder Melatonin, Serotonin oder eine Mischung von beiden hinzugaben. Es zeigte sich, dass Melatonin in der Lage war, die spontan aufgetretenen Kontraktionen zu unterdrücken. Serotonin hingegen ist eine der potentesten bekannten Substanzen, die Wehen induzieren. Dem Experiment wurde eine Mischung von Serotonin und Melatonin hinzugefügt und es ergab sich, dass je größer der Melatoninanteil im Mischungsverhältnis war, die Größe des durch Serotonin induzierten Kontraktionsanstiegs abnahm. Melatonin war also in der Lage die Wirkung von Serotonin abzuschwächen. Sie diskutierten, dass ihre Ergebnisse wahrscheinlich darauf zurückzuführen seien, dass Melatonin die Erregbarkeit der glatten Muskelzellen im Uterus erniedrigt. Sie wiesen auch darauf hin, dass die verwandten Melatindosen nicht physiologisch waren und weitere *in vitro* und *in vivo* Studien folgen müssten.

Abd-Allah et al. (2003) untersuchten den Einfluss von Melatonin auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren im murinen Myometrium und den Zusammenhang zu uterinen Kontraktionen. Sie untersuchten eine Gruppe von nicht-schwangeren Ratten, die 15 Tage lang Melatonininjektionen erhielten, und eine Kontrollgruppe. Sie untersuchten danach die durch Oxytocin induzierten Kontraktionen für beide Gruppen *in vitro*. Außerdem wurde ein Teil des Myometriums für die immunhistochemische Färbung zum Nachweis der Östrogen- und Progesteronrezeptoren verwendet. Sie konnten zeigen, dass Hinzugabe von Oxytocin zum Experiment in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg der Kontraktionen bewirkte. Allerdings war dieser Anstieg in der Melatoningruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die immunhistochemischen Untersuchungen ergaben, dass die Anzahl der Östrogenrezeptoren in der Melatoningruppe deutlich erniedrigt, während die der Progesteronrezeptoren erhöht war. Sie vermuteten, dass die durch Melatonin hervorgerufene Minderung der Kontraktionen auf die verminderte Anzahl an Östrogenrezeptoren zurückzuführen sei. Östrogen aktiviere nämlich nicht nur die uterine Kontraktionsfähigkeit, es erhöhe auch die Anzahl an Oxytocinrezeptoren (Soloff, 1975; Soloff et al., 1979). Somit würde durch sinkende Ansprechbarkeit auf Östrogen konsekutiv auch die auf Oxytocin sinken.

Ayar et al. (2001) testeten ebenfalls die Wirkung von Melatonin auf durch Oxytocin induzierte Kontraktionen, sie versuchten außerdem einen Zusammenhang zu Prostaglandinen herzustellen. Sie zeigten, dass Melatonin sowohl bei schwangeren als auch bei nicht-schwangeren Ratten spontane und durch Oxytocin induzierte Kontraktionen reduzieren konnte. In Übereinstimmung mit Abd-Allah et al. (2003) fanden sie, dass Oxytocin die Wehentätigkeit in allen Gruppen signifikant steigerte. Es wurde demonstriert, dass die durch Melatonin hervorgerufene Wehenhemmung durch Hinzufügen von Prostaglandin PG2a aufgehoben werden konnte. Um die Wechselwirkung zwischen Melatonin und Prostaglandin PG2a genauer zu klassifizieren, fügten sie ihrem Ansatz den Prostaglandinsynthesehemmer Indometacin zu, um die Produktion von endogenem Prostaglandin zu unterbinden. Melatonin reduzierte aber auch in diesem Ansatz die Kontraktionen signifikant.

Um die Rolle von Ca^{2+} -abhängigen Kaliumkanälen zu differenzieren, fügten sie einem Ansatz KCl (Kaliumchlorid) hinzu. Es zeigte sich ein moderater Anstieg der Kontraktionen. Noble et al. konnten zeigen, dass die vermehrte Expression von Ca^{2+} -abhängigen Kaliumkanälen, die auch small-conductance-Kanäle (sck) genannt werden, im Myometrium von schwangeren Ratten zu uteriner Dysfunktion und zu verspäteter Entbindung führt (Noble et al., 2010). Wenn diese Kanäle jedoch durch Apamin spezifisch blockiert wurden, stieg die intrazelluläre Calciumkonzentration, die Zelle depolarisierte und Kontraktionen wurden ausgelöst. Ähnliche Ergebnisse wurden von Storr et al. (2000) beschrieben: sie fanden eine Relaxation von murinen Muskelzellen im Magen, die durch Apamin reversibel war. Auch Ayar et al. (2001) fügten ihrem Ansatz Apamin hinzu, jedoch trat keine Veränderung der Wehenhemmung durch Melatonin ein. Somit schlossen sie einen Zusammenhang mit den small-conductance-Kanälen aus. Sie bezogen sich auf Reyes-Vazquez et al. (1997): diese hatten die Wirkung von Melatonin auf den glatten Muskels im Ileum von Ratten getestet. Auch sie fanden eine hemmende Wirkung auf die spontanen Kontraktionen, die durch Apamin, aber auch durch Ca^{2+} -Kanalblocker wie Nifedipin aufgehoben werden konnte. Sie schlossen somit auf einen Zusammenhang der Wirkung von Melatonin und Ca^{2+} - K^+ -Kanäle und Calciumkanäle. So erklärten auch Ayar et al. (2001) den Anstieg der Kontraktionsamplitude nach Gabe von KCl durch Aktivierung von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen und wiesen in ihrer Konklusion auf Melatonin als möglichen Ca^{2+} -Kanal-Inhibitor hin.

Alle hier beschriebenen Studien stimmen in der Hinsicht, dass Melatonin die myometrialen Kontraktionen hemmt, überein. Es handelte sich immer um in-vitro Studien an Ratten, bei denen Myometriumbiopsien im Organbad vorbereitet und diesem Ansatz danach Melatonin beigefügt wurde.

Die in der Literatur beschriebenen Auswirkungen auf menschliches Myometrium unterscheiden sich erheblich (Martensson et al., 1996; Schlabritz-Loutsevitch et al., 2003; Sharkey et al., 2009). Es scheint hier – genauso wie bei der zirkadianen Rhythmik der Wehentätigkeit – erhebliche Speziesunterschiede zu geben, sodass eine genaue Betrachtung der Studien, die die Auswirkungen auf menschliche Wehentätigkeit untersuchen, nötig ist.

Es ist bekannt, dass der Beginn der Wehentätigkeit und der Zeitpunkt der Geburt einen zirkadianen Rhythmus aufweist. Panduro-Baron et al. (1994) demonstrierten, dass Geburten beim Menschen statistisch signifikant häufiger in der Dunkel-Phase des Hell-Dunkel-Zyklus stattfinden. Ducsay et al. (1983) fanden korrespondierende Ergebnisse bei schwangeren Rhesusaffen. Mitchell und Yochim (1970) zeigten dagegen, dass Geburten bei Ratten häufiger tagsüber stattfinden (Yochim und Mitchell, 1970).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Tag- bzw. Nachtaktivität die Häufigkeit von Tag- bzw. Nachtgeburten beeinflussen. Menschen (Panduro-Baron et al., 1994) und Rhesusaffen (Ducsay und Yellon, 1991) – beide tagaktiv – entbinden häufiger nachts, während Ratten – nachtaktiv – eher tagsüber entbinden (Mitchell und Yochim, 1970; Yochim und Mitchell, 1970). Dieser grundlegende Unterschied des generellen Biorhythmus der Spezies könnte auch ein Grund für die unterschiedliche Wirkung von Melatonin sein. Melatonin bewirkt bei Ratten eine Hemmung der Wehentätigkeit, was logisch erscheint, wenn man bedenkt, dass Geburten häufiger tagsüber vorkommen (Abd-Allah et al., 2003; Ayar et al., 2001; Hertz-Eshel und Rahamimoff, 1965). Dagegen zeigen viele Studien, dass Melatonin beim Menschen die Wehentätigkeit verstärkt, was im Folgenden erläutert werden soll (Martensson et al., 1996; Schlabritz-Loutsevitch et al., 2003; Sharkey et al., 2009).

Schlabritz-Loutsevitch et al. (2003) testeten die Hypothese, dass Melatonin der endokrine Grund dafür sei, dass Geburten beim Menschen häufiger nachts auftreten. Zu diesem Zweck untersuchten sie menschliche Myometriumbiopsien von schwangeren und nicht schwangeren Frauen, die entweder bei Kaiserschnitten oder einer Hysterektomien entnommen worden waren, auf die Ausprägung der Melatoninrezeptoren MT1 und MT2. Sie prüften ebenfalls die Affinität, mit der Melatonin an die Myozyten bindet und differenzierten die nachfolgende Signalkaskade je nach reproduktivem Status. Sie wiesen mit RT-PCR nach, dass die Anzahl der Oxytocinrezeptoren – wie zu erwarten – im schwangeren Myometrium signifikant höher war, wohingegen die Zahl der Melatoninrezeptoren im schwangeren Gewebe geringer war. Der Unterschied war jedoch nur für MT2 signifikant. Im nicht-schwangeren Myometrium konnten sie ebenso durch in-situ-Hybridisierung die Transkripte für MT1 und MT2 nachweisen, während das für die Gewebeproben von der schwangeren Gruppe nicht möglich war. Weiterhin demonstrierten sie, dass Melatonin sowohl im schwangeren als auch im nicht-schwangeren Myometrium mit hoher Affinität und spezifisch an seine Rezeptoren bindet.

Außerdem untersuchten sie die nachfolgende Signalkaskade, nämlich den Effekt von Melatonin auf cAMP. In den Myozyten der nicht schwangeren Frauen löste Melatonin alleine keinen Effekt auf den cAMP-Spiegel aus, war jedoch vorher ein hoher cAMP-Spiegel induziert worden, war Melatonin in der Lage diesen zu senken. Dieses Phänomen verschwand, sobald ein Melatonin-Rezeptorantagonist hinzugegeben wurde (4P-PDOT). Im schwangeren Myometrium dagegen konnte Melatonin den cAMP-Spiegel nicht senken, im Gegenteil, es war eine leichte Erhöhung zu verzeichnen.

Sie fassten zusammen, dass der Nachweis von beiden Melatoninrezeptorsubtypen das humane Myometrium klar als Zielstruktur von Melatonin identifiziere und dass ein Einfluss auf die cAMP-Konzentration in Myozyten von Nicht-Schwangeren bestehe (Schlabritz-Loutsevitch et al., 2003).

Martensson et al. (1996) wollten den Zusammenhang zwischen uteriner Aktivität und Melatonin darstellen, da diese nachts und in Dunkelheit größer sei. Sie nahmen Biopsien während Kaiserschnitten und testeten den Einfluss von Melatonin auf die spontanen Kontraktionen im Organbad. Sie zeigten zunächst, dass sowohl die Amplitude als auch die Frequenz der Kontraktion nach Hinzugabe von Noradrenalin signifikant anstiegen. Melatonin alleine war nicht in der Lage diesen Effekt auszulö-

sen. Sie führten das Experiment noch mit einer Mischung von beiden Reagenzien durch und demonstrierten, dass mit zunehmender Melatoninkonzentration im Mischungsverhältnis die uterinen Kontraktionen stärker wurden und zwar signifikant stärker als Noradrenalin alleine dies bewirkt hatte.

Sie diskutierten ihre Ergebnisse und verglichen sie mit denen von Viswanathan et al. (1990), die beobachtet hatten, dass Melatonin die durch Noradrenalin ausgelöste Kontraktion in der Schwanzarterie von Ratten verlängerte und potenzierte. In einer früheren Studie hatten Martensson und Andersson (1996) schon vermutet, dass gewisse Funktionen von Melatonin vielleicht mit α -Rezeptoren gekoppelt sind, so schlossen sie auch ihre Diskussion, dass ein Zusammenhang zwischen α -Adrenozeptor und der Melatoninwirkung wahrscheinlich sei, da beide untersuchten Gewebe diese exprimieren (Berg et al., 1986). In ihrer Konklusion fassten sie zusammen, dass ein Einfluss von Melatonin auf die Wehentätigkeit denkbar sei, da sowohl die uterine Aktivität als auch die Melatoninspiegel nachts höher seien und Wehentätigkeit meist in den späten Abendstunden beginne. Es seien allerdings weitere Untersuchungen nötig, um die These zu bestätigen, dass Melatonin nicht nur über seine spezifischen Rezeptoren, sondern auch über α -Rezeptoren agiere.

Sharkey et al. (2009) vermuteten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem gehäuftem Beginn der Wehentätigkeit nachts und einem Einfluss von Melatonin. Sie versuchten zu differenzieren, wie Melatonin die uterine Aktivität beeinflusse. Sie nahmen humane Myometriumbiopsien während primärer oder sekundärer Kaiserschnitte und testeten die Wirkung von Iodomelatonin mit und ohne Oxytocin auf die Myozyten. Sie untersuchten ebenfalls die Ausprägung von Gap-Junctions mittels immunhistochemischem Nachweis von Connexin 43.

Zunächst wiesen sie die Expression von MT2 nach und konnten zeigen, dass in 89% der Biopsien von Frauen nach Wehenbeginn MT2 per Western Blot detektiert werden konnte, während das nur bei 38% der nicht wehenden Frauen der Fall war. Im nichtschwangeren Myometrium war es nicht möglich durch Western-Blot die Expression von MT2 zu zeigen. Sie testeten ebenso eine mögliche Korrelation zwischen MT2 und Oxytocinrezeptor, wobei sich zeigte, dass MT2-immunopositive Myometriumbiopsien auch positiv für Oxytocinrezeptoren waren und umgekehrt. Sie wollten ihre Hypothese bestätigen, dass es ein Zusammenspiel von MT2 und Oxytocinrezeptoren gebe, da beide ja über Gq-Protein vermittelte Aktivität von Phospholipase C agieren

(Masana und Dubocovich, 2001). Dafür untersuchten sie den Einfluss von Melatonin auf die durch Oxytocin ausgelösten Kontraktionen und es zeigte sich, dass eine signifikante Steigerung stattfand. Weiterhin sei die Sensitivität für Oxytocin erhöht worden. Sie konnten als biochemisches Korrelat ebenso demonstrieren, dass der Grad an nach Oxytocingabe phosphorylierter Myosinleichtkettenkinase nach zusätzlicher Melatoninapplikation noch weiter anstieg. Dieses Ergebnis lege wiederum nahe, dass Melatonin über den Phospholipase C (PLC) –Mechanismus die uterine Kontraktilität reguliere.

Da die Anzahl der Gap-Junctions im Laufe der Schwangerschaft erheblich ansteigt, untersuchten Sharkey et al. (2009) auch deren Ausprägung in Abhängigkeit zu Melatonin. Sie präsentierten einen erheblichen Anstieg der Expression von Connexin 43, aus dem sich die uterinen Gap-Junctions zusammensetzen, nach Behandlung mit Melatonin, auch wenn dieser nur temporär war.

Zusammenfassend konnten Sharkey et al. (2009) zeigen, dass Melatonin und Oxytocin einige Verbindungsstellen haben und synergistische Wirkungen vorliegen. Sie zeigten, dass Melatonin nicht nur die Sensitivität für Oxytocin, sondern auch die Expression seiner Rezeptoren steigerte und legten die Gemeinsamkeit beider Rezeptoren dar, nämlich die Aktivierung der Phospholipase C (PLC) und nachfolgende Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration. In ihrer Konklusion wiesen sie erneut darauf hin, dass Melatonin wahrscheinlich bei der humanen Wehentätigkeit eine prokontraktile Rolle zukäme und dies neue Ansätze in der Vermeidung von vorzeitiger Wehentätigkeit schaffe.

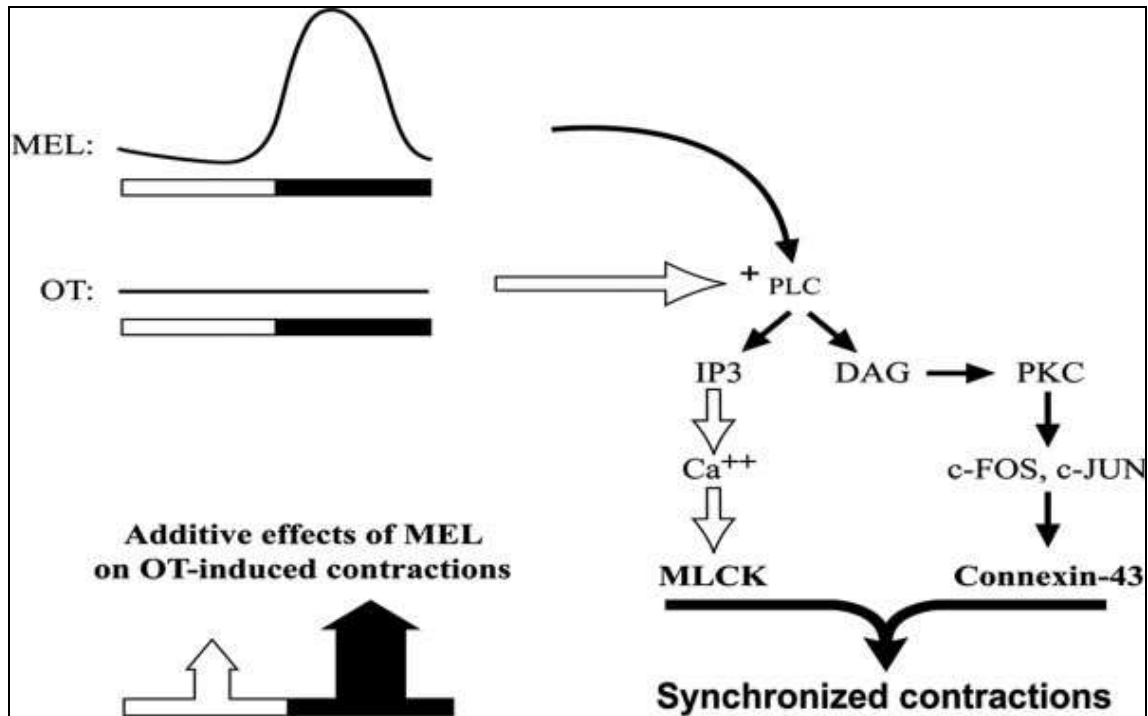


Abb. 9: Modell für die Synergie zwischen Melatonin und Oxytocin und deren Einfluss auf die nächtlich erhöhte uterine Aktivität (aus Sharkey et al. 2009) (MEL: Melatonin, OT: Oxytocin, PLC: Phospholipase C, IP3: Inositoltriphosphat, Ca⁺⁺: ionisiertes Kalzium, DAG: Diacylglycerin, PKA: Proteinkinase A, c-FOS, c-Jun: Transkriptionsfaktoren, MLCK: Myosin-leicht-Ketten-Kinase)

Die Ergebnisse von Sharkey et al. (2009) korrespondieren gut mit den Ergebnissen, die in der vorliegenden Studie in vivo gezeigt werden konnte. Bei Frauen, die spontan entbanden oder nach Wehenbeginn einen Kaiserschnitt erhielten, fanden sich signifikant höhere Melatoninwerte. In allen oben beschriebenen Studien, die am Menschen durchgeführt wurden, konnte demonstriert werden, dass Melatonin eine prokontraktile Rolle zukommt. Sharkey et al. (2009) haben deutlich gezeigt, dass Melatonin wohl über den PLC-Weg agiert und synergistisch mit Oxytocin wirkt, Mårtensson et al. vermuteten eher einen Zusammenhang zwischen α -Rezeptoren und der Melatoninwirkung am Myometrium. Beide kamen jedoch zum gleichen Ergebnis bezüglich der Kontraktilität, sie wurde durch Melatonin gesteigert.

Die aktuelle Studie zeigt nun sehr deutlich, dass sich die Melatoninkonzentrationen je nach Geburtsmodus sehr unterscheiden, auch wenn dies vorher anders beschrieben worden war. Wie bereits erläutert, ist der Mechanismus, wie Wehentätigkeit entsteht, multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Allerdings ist eben die Wehentätigkeit eines der Merkmale, die die Geburtsmodi wesentlich unterscheidet. Deswegen ist ein Zusammenhang der erhöhten Melatoninspiegel, die nach eingesetzter

Wehentätigkeit gefunden wurden und der direkten prokontraktilen Wirkung am glatten Muskel des Uterus wahrscheinlich, wenngleich andere Faktoren, die den Melatoninspiegel unter der Geburt beeinflussen, natürlich nicht vernachlässigt werden dürfen, wie oxidativer Stress und Schmerz.

5.4 Gestationsalter

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen Gestationsalter und Melatoninkonzentration nachgewiesen werden.

Die Melatoninkonzentrationen waren in der Frühgeborenenengruppe signifikant niedriger als in der Gruppe der reifen Neugeborenen.

Der Fetus bezieht Melatonin hauptsächlich diaplazentar von der Mutter. Auch wenn er wahrscheinlich in der Lage ist, in gewissem Umfang selber Melatonin zu produzieren, so hat diese Produktion doch keinen zirkadianen Rhythmus. Der zirkadiane Rhythmus stellt sich erst nach der Geburt ein und es dauert einige Monate bis er dem eines Erwachsenen gleicht (Bagci et al., 2010). Es ist unklar, was für Auswirkungen es hat, wenn der Fetus vorzeitig dem Melatoninrhythmus der Mutter entzogen wird.

In der Literatur werden unterschiedliche Ergebnisse präsentiert. Munoz-Hoyos et al. (1992) fanden erhöhte Werte bei den unreifen Kindern in der Nabelarterie und erniedrigte in der Nabelvene im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Melatoninwerte waren jedoch – sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den Frühgeborenen - niedriger als in der Gruppe mit fetalem Distress. Sie diskutierten, dass die niedrigeren Werte in der unreifen Gruppe darauf zurückzuführen seien, dass auch die fetale Epiphyse Zeit zum Reifen brauche bis sie voll funktionsfähig sei.

Kennaway et al. (1992) prüften in ihrer Studie, ob es Unterschiede im Melatoninrhythmus von reifen und unreifen Neugeborenen gab. Sie führten diese Studie jeweils in den ersten zwölf Lebensmonaten durch und untersuchten dementsprechend kindliches Blut. Ihre Ergebnisse zeigten deutlich, dass Frühgeborene niedrigere Melatoninwerte haben und dass sie länger brauchen, um einen regelmäßigen zirkadianen Rhythmus zu entwickeln. Sie zeigten, dass es bei reifen Neugeborenen ungefähr neun bis zwölf Wochen dauert, bis sich ein zirkadianer Rhythmus entwickelt hat, ebenso stieg die Melatoninsyntheseleistung kontinuierlich an. Im Alter

von 24 Wochen entsprach die Produktionsleistung ungefähr 25% der eines Erwachsenen. Sie demonstrierten, dass diese Entwicklung bei Frühgeborenen ungefähr neun Wochen länger dauere. Selbst zum Zeitpunkt des errechneten Termins waren die Werte in der Frühgeborenenengruppe deutlich niedriger. Sie vermuteten zwei Gründe für diese Ergebnisse, zum einen der frühe Entzug des mütterlichen Melatoninsignals, zum anderen die Bedingungen, denen Frühgeborene auf einer Intensivstation in den ersten Wochen ihres Lebens ausgesetzt seien. Es sei meistens hell und laut, was die Melatoninsynthese unterdrücke.

Nakamura et al. (2001) beschrieben maternale Melatoninspiegel in der Schwangerschaft. Mütterliche Serumkonzentrationen steigen ca. ab der 24. SSW an und erreichen in der 36. SSW einen Peak. Also könnten niedrigere Werte bei Frühgeborenen auch darauf zurückzuführen sein, dass maternale Serumspiegel zum Zeitpunkt der Geburt niedriger seien als bei reifen Neugeborenen (Abb. 2).

In der vorliegenden Studie wurde aber auch noch Augenmerk auf den Geburtsmodus gelegt, denn Frühgeborene wurden signifikant häufiger per Kaiserschnitt entbunden als spontan. Dabei zeigte sich, dass auch nach Aufteilung nach Geburtsmodus die Gruppe der Frühgeborenen niedrigere Melatoninkonzentrationen aufwies. Signifikanz wurde jedoch nur für den Vergleich der Tagesgruppe erreicht. Vermutlich sind die Tests in der Nachtgruppe wegen zu geringer Probenzahl nicht signifikant ausgefallen. Allerdings kann man aufgrund der hier beschriebenen Ergebnisse und auch der Literatur durchaus vermuten, dass Frühgeborene – eventuell durch ungenügende Reife ihrer Epiphyse und durch verminderten Melatonintransfer von der Mutter – niedrigere Melatoninwerte haben.

5.5 Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie wurde weiterhin getestet, ob es einen Unterschied der Melatoninkonzentrationen bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren, wie Präeklampsie, HELLP, pathologischem Doppler oder pathologischem CTG gibt. Da die Zahl der Probandinnen für jeweils eine Komplikation sehr gering war, wurde eine Gruppe mit Risiko (n=48) und eine ohne (n=262) unterschieden. Nach Aufteilung in Tag- und Nachtgruppe waren keine signifikanten Unterschiede mehr zu verzeichnen, 77% der komplizierten Fälle wurden tagsüber entbunden. Bei Betrachtung der Mit-

telwerte der beiden Gruppen, fällt jedoch auf, dass die Melatoninwerte in der Gruppe der komplizierten Schwangerschaften etwas niedriger sind.

Um den Faktor des Geburtsstress in Form von Schmerz mit einzubeziehen, wurden ebenso Probandinnen, die spontan entbunden hatten, mit und ohne Periduralanästhesie verglichen. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die aktuelle Studie liefert keine signifikanten Unterschiede zwischen Probandinnen mit und ohne Risikofaktoren in der Nabelarterie und Nabelvene nach Aufteilung in Tag- und Nachtgruppe. Andere Studien haben allerdings gezeigt, dass die Melatoninwerte z.B. beim Vorliegen einer Präeklampsie erniedrigt sind, auch die aktuellen Ergebnisse weisen daraufhin, jedoch war die Anzahl der Probandinnen mit Risikofaktoren sehr gering, sodass die Signifikanz des Ergebnisses nicht erreicht werden konnte (Nakamura et al., 2001).

Tamura et al. (2008) erläutern in ihrem Review „Melatonin and pregnancy in the human“ die Rolle von Melatonin auf die Schwangerschaft und die fetale Entwicklung und außerdem wie bestimmte Riskofaktoren mit dem Melatoninhaushalt zusammenspielen.

Sie legten dar, dass die Ätiologie der Präeklampsie auch oxidativen Stress und Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies umfasse. Außerdem sei in einigen Studien gezeigt worden, dass Frauen mit Präeklampsie deutlich höhere Malondialdehydwerte haben und im Gegenzug die der Antioxidation verringert sind (Aydin et al., 2004; Atamer et al., 2005; Wang et al., 1992). Nakamura et al. (2001) konnten in einer Studie zeigen, dass Patientinnen mit schwerer Präeklampsie deutlich niedrigere Nacht-Melatoninwerte hatten als Patientinnen mit leichter Präeklampsie oder ohne Risiko. Sie bezogen sich auf den Anstieg der maternalen Melatoninkonzentration in der Schwangerschaft und interpretierten diesen als Schutzmechanismus, um den oxidativen Stress in der Plazenta zu reduzieren.

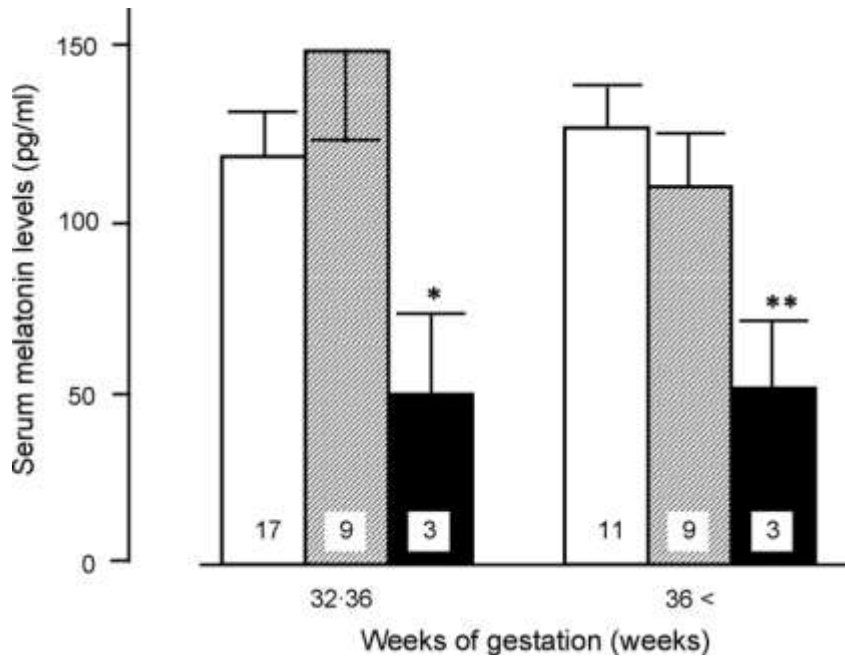


Abb. 10: Melatoninkonzentrationen bei Probandinnen ohne (weiß), mit leichter (grau) oder schwerer Präeklampsie (schwarz), in der Gruppe der reifen und unreifen Neugeborenen, aus Nakamura et al. (2001), die Zahlen in den Balken stellen die Probandenanzahl dar

Tamura et al. (2008) gehen in ihrem Review noch genauer auf die Eigenschaften von Melatonin ein, die mit der Ätiopathogenese von Präeklampsie zusammenspielen, wie zum Beispiel antioxidative (Manda et al., 2007; Rodriguez et al., 2004; Tan et al., 2007), blutdrucksenkende (Cagnacci et al., 1998), sympathikolytische (Wang et al., 1999) und antikonvulsive Wirkungen (Peled et al., 2001).

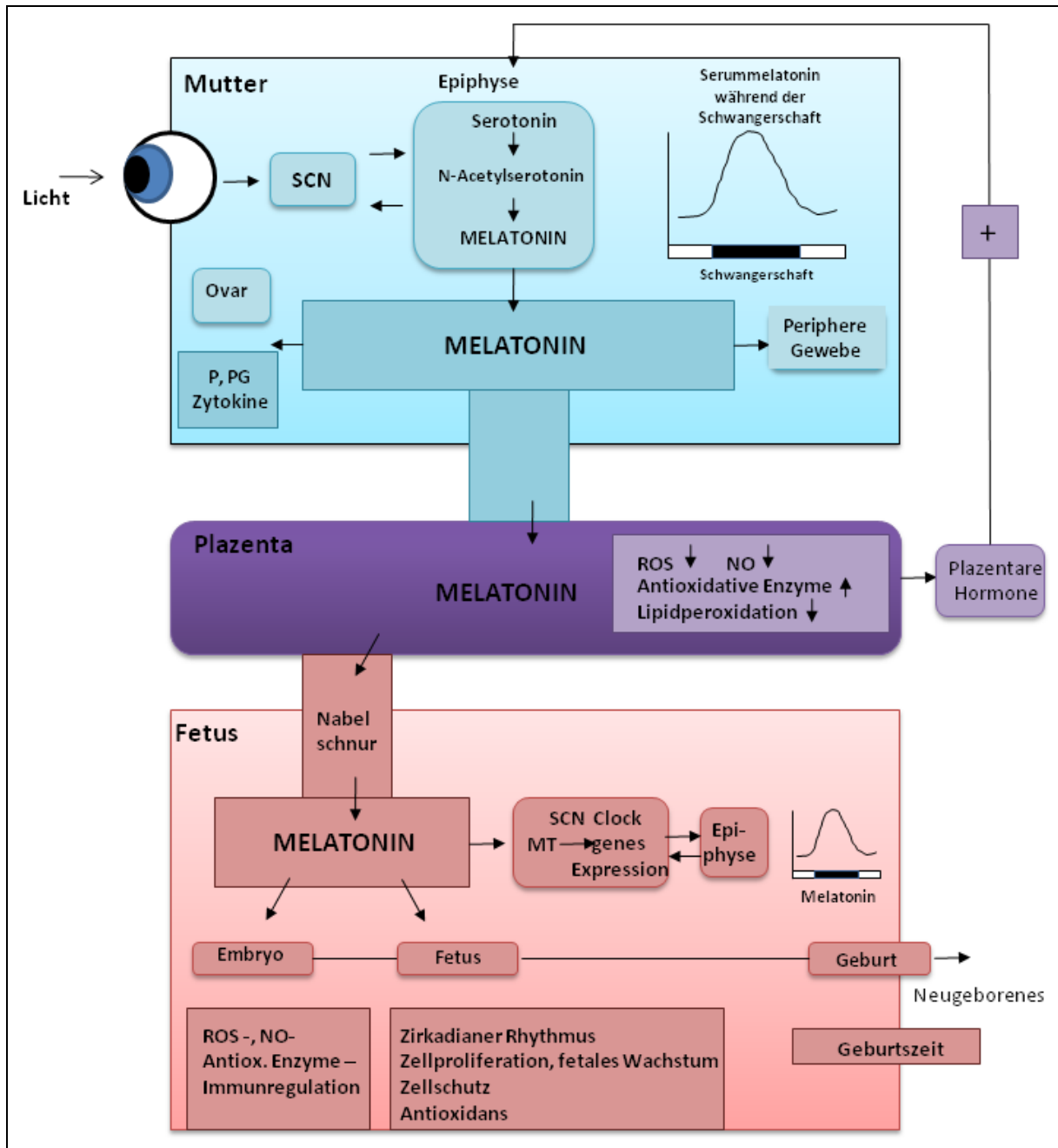


Abb. 11: modifiziert nach Tamura et al. (2008): Schematische Darstellung des vermuteten Stoffwechselweges und die Rolle von Melatonin im System von maternalem, placentarem und fetalem Kreislauf. Informationen über die Tageszeit (Licht) werden von durch die Augen der Mutter wahrgenommen, im SCN umgeschaltet und an die Epiphyse weitergeleitet. So kann die Sekretion von Melatonin reguliert werden. Bei schwangeren Frauen scheint ein placentares Hormon die Synthese von Melatonin hochzuregulieren. Melatonin wird in die Blutbahn abgegeben, erreicht periphere Gewebe und die Plazenta. Nachdem es die Blut-Plazenta-Schranke überwunden hat, erreicht es die fetale Blutzirkulation. Dort wirkt es als Zeitgeber, Immunmodulator, Antioxidans und endokriner Modulator. SCN: Nucleus suprachiasmaticus, P: Progesteron, PG: Prostaglandine, ROS: reaktive Sauerstoffspezies, NO: Stickoxid, MT: Melatoninrezeptor

Viele andere Komplikationen in Schwangerschaft und bei Geburt gehen mit verändertem Plazentablutfluss bzw. Plazentaverhältnissen einher, so auch Gestationsdiabetes, HELLP als komplizierte Verlaufsform der Präeklampsie oder Plazenta-insuffizienz mit nachfolgender Wachstumsrestriktion. Plazentare Dysfunktion kann auch Ursache für fetale Hypoxie sein und ein pathologisches CTG begründen.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Melatonin einen schützenden Effekt hat, da es ein potentes Antioxidans ist, sogar erheblich stärker wirksam als bekannte Antioxidantien wie Vitamin E oder Vitamin C (Sofic et al., 2005). Melatonin wirkt sowohl indirekt als auch direkt, es induziert einerseits die Synthese von Glutathionreduktase und Superoxiddismutase (Rodriguez et al., 2004), andererseits ist es selber in der Lage, freie Radikale abzufangen (Manda et al., 2007; Tan et al., 2007).

Munoz-Hoyos et al. (1992) untersuchten, ob es einen Unterschied der Melatoninkonzentrationen im Nabelschnurblut bei reifen, unreifen und Neugeborenen mit fetalem Distress gibt. Sie zeigten, dass nachts die Melatoninwerte in der Stress-Gruppe deutlich höher waren, als bei den reifen Neugeborenen und Frühgeborenen. Sie vermuteten einen Zusammenhang mit der fetalen Nebenniere, die die Epiphyse durch Katecholaminproduktion zur Synthese anregt. Der Melatoninanstieg wurde von ihnen als Schutzmechanismus interpretiert. Sie wiesen aber auch darauf hin, dass der Vorgang wohl sehr komplex und lange noch nicht verstanden sei.

Viele Studien haben demonstriert, dass Melatonin einen vorteilhaften Effekt auf das Outcome einer Erkrankung haben kann. Gitto et al. (2004b) haben gezeigt, dass die Behandlung mit Melatonin von Kindern mit ANS die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 und TNF α deutlich erniedrigt und zusätzlich die Parameter für Lipidperoxidation (MDA, Nitrit) sinken. Sie diskutierten, dass die Ätiologie des ANS wohl oxidativen Stress umfasse und dass Melatonin auf diese Weise einen vorteilhaften Effekt haben könne.

Nagai et al. (2008) untersuchten den Effekt von Melatonin auf die plazentare Ischämie und Reperfusion bei Ratten. Sie teilten zwei Gruppen ein: Eine erhielt oral Melatonin, die andere ein Placebo. Am 16. Tag der Schwangerschaft wurde plazentare Ischämie durch Abbindung der zuführenden Gefäße induziert, die nach 30 Minuten aufgehoben wurde. Später wurden Kaiserschnitte durchgeführt und das Gewicht der Rattenbabys ermittelt und als Faktor für die plazentare Schädigung der RCI ermittelt (Plazentarer mitochondrialer respiratorischer Kontrollquotient). Es zeigte sich, dass

Melatonin wirksam die Folgen der Ischämie mildern konnte. Es lag sowohl eine geringere Schädigung der Plazenta vor als auch eine geringere Ausprägung der durch die Ischämie verursachten intrauterinen Wachstumsrestriktion IUGR.

Sowohl die oben beschriebenen Komplikationen als auch die Physiologie von Melatonin sind sehr komplexe Vorgänge. Deshalb kann die vorliegende Studie in dieser Hinsicht nur einen Ausblick geben. Aufgrund der Probandenzahl konnte keine statistische Auswertung für die einzelnen Risikofaktoren erfolgen. Die Ergebnisse legen die Annahme nahe, dass gewisse Riskofaktoren wie zum Beispiel Präeklampsie die Melatoninkonzentration erniedrigen. Weitere Studien, in denen spezifischere Stichproben genommen werden, sind nötig, um den Einfluss von Melatonin auf die Pathophysiologie der Präeklampsie und anderer Schwangerschaftskomplikationen genauer zu differenzieren.

6. Zusammenfassung

Ziel der aktuellen Studie war es, zu untersuchen, welche Faktoren die Melatonin-konzentration im Nabelschnurblut beeinflussen.

Zu diesem Zwecke wurde bei 310 Probandinnen direkt nach der Geburt nabelarterielles und nabelvenöses Blut aus der Plazenta entnommen und danach die Serummelatonin-konzentration bestimmt. Die statistische Analyse der ermittelten Ergebnisse lieferte einige Hinweise für Gegebenheiten und Faktoren, die einen Einfluss haben können.

Es zeigten sich deutlich höhere Konzentrationen bei den Probandinnen, die nachts gebären. Dies war erwartet worden, da die Sekretion von Melatonin zirkadian ist und nachts höhere Serumspiegel aufweist. Weiterhin konnte demonstriert werden, dass auch das Gestationsalter einen Einfluss zu haben scheint. Das Patientenkollektiv wurde unterteilt in Probandinnen, die Frühgeborene (<37SSW) und solche, die reife Neugeborene entbanden (>37SSW). In der Gruppe der Frühgeborenen wurden deutlich niedrigere Melatonin-konzentrationen nachgewiesen, allerdings schien hier auch der Geburtsmodus einen Einfluss zu haben, da Frühgeborene signifikant häufiger per Sektio entbunden wurden.

Daraufhin wurde getestet, ob sich die Serumkonzentrationen von den per Sektio entbundenen Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter unterschieden. Es fanden sich signifikant höhere Melatoninspiegel bei reifen Neugeborenen. Dieses Phänomen kann durch mehrere Thesen gestützt werden: zunächst ist bei Frühgeborenen die Epiphyse noch unreif und hat weniger eigene Syntheseleistung. Weiterhin steigen in der Schwangerschaft die maternalen Melatoninspiegel kontinuierlich an und erreichen einen Peak in der 36. SSW, so sind dann auch die Nabelschnurkonzentrationen niedriger, da diese mütterliche Serumspiegel gut widerspiegeln.

Ebenso wurde untersucht, ob der Geburtsmodus einen Einfluss hatte. Hier zeigten sich signifikant höhere Melatonin-konzentrationen in der Gruppe der Probandinnen, die spontan entbunden hatten.

Dieses Ergebnis war schwer zu interpretieren, da viele Faktoren den Unterschied zwischen Spontangeburt und Kaiserschnitt charakterisieren und ebenso viele dieser Faktoren durch Melatonin beeinflusst werden, so z. B. Schmerz, oxidativer Stress und die Aktivität des Myometriums. Melatonin wirkt als Analgetikum und als Antioxidans, beides Gründe für höhere Werte nach einer Spontangeburt. Besonders

interessant ist aber das Zusammenspiel des Myometriums mit der Melatoninphysiologie. Melatonin scheint eine prokontraktile Rolle in der Entstehung der menschlichen Wehentätigkeit zu haben. Es wirkt synergistisch mit Oxytocin und auch die zirkadiane Verteilung von Wehenbeginn und Geburten weisen auf einen Zusammenhang von Melatonin und der Aktivität des humanen Myometriums hin. So machen höhere Melatoninkonzentrationen bei einer Spontangeburt bzw. auch bei sekundären Kaiserschnitten, bei denen die Wehentätigkeit schon im Gang war, durchaus einen Sinn.

Zuletzt wurde getestet, welchen Effekt das Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren hat, vor allem, wenn diese die Plazentaperfusion verändern und so auch den Transfer von maternalem Melatonin zum Fetus. Diese Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede. Zwar gab es Hinweise, dass die Melatoninkonzentration durch einige Komplikationen beeinflusst wird, jedoch war die Probandenzahl viel zu gering. Somit kann die vorliegende Studie in dieser Hinsicht nur einen Ausblick bieten. Zu vermuten ist, dass ein Melatoninmangel und somit verringerte antioxidative Kapazität in der Entstehung z.B. der Präeklampsie eine Rolle spielen und so auch in dieser Gruppe niedrigere Melatoninkonzentrationen nachzuweisen sind.

7. Literaturverzeichnis

Abd-Allah AR, El-Sayed el SM, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. Effect of melatonin on estrogen and progesterone receptors in relation to uterine contraction in rats. *Pharmacol Res* 2003; 47: 349-354

Ambriz-Tututi M, Rocha-Gonzalez HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci* 2009; 84: 489-498

Anisimov VN. The role of pineal gland in breast cancer development. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 221-234

Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. Springer, 1995

Arendt J, Labib MH, Bojkowski C, Hanson S, Marks V. Rapid decrease in melatonin production during successful treatment of delayed puberty. *Lancet* 1989; 1: 1326

Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 60-66

Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184: 1341-1348

Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science* 1960; 131: 1312

Ayar A, Kutlu S, Yilmaz B, Kelestimur H. Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; 22: 199-207

Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 21-25

Bagci S, Mueller A, Reinsberg J, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Utility of salivary melatonin measurements in the assessment of the pineal physiology in newborn infants. *Clin Biochem* 2010; 43: 868-872

Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int* 1995; 26: 497-502

Barriga C, Marchena JM, Robert WL, Harvey S, Rodrigues AB. Effects of stress and dexamethasone treatment on circadian rhythms of melatonin and corticosterone in ring dove (*Streptopelia risoria*) *Molecular and Cellular Biochemistry* 2001 232: 27-31

Benot S, Goberna R, Reiter RJ, Garcia-Maurino S, Osuna C, Guerrero JM. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999; 27: 59-64

Berg G, Andersson RG, Ryden G. Alpha-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 601-606

Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002; 295: 1070-1073

Birau N, Peterssen U, Meyer C, Gottschalk J. Hypotensive effects of melatonin in essential hypertension. *ICRS Med Sci* 1981; 9: 906-911

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

Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-195

Bubenik GA. The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 41-54

Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ. Immunohistochemical localization of melatonin in the rat Harderian gland. *J Histochem Cytochem* 1976; 24: 1173-1177

Bubenik GA, Dhanvantari S. Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity. *J Pineal Res* 1989; 7: 333-344

Bubenik GA, Pang SF, Hacker RR, Smith PS. Melatonin concentrations in serum and tissues of porcine gastrointestinal tract and their relationship to the intake and passage of food. *J Pineal Res* 1996; 21: 251-256

Bubenik GA, Purtil RA, Brown GM, Grotta LJ. Melatonin in the retina and the Harderian gland. Ontogeny, diurnal variations and melatonin treatment. *Exp Eye Res* 1978; 27: 323-333

Buonocore G, Perrone S. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and newborn. *haematologica reports* 2006; 10: 103-107

Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol* 1998; 274: R335-338

Cavallo A. Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res* 1993; 15: 115-121

Chowdhury I, Maitram SK. Melatonin Time Line: From Discovery to Therapy. In Watson, R R, ed., *Melatonin in the Promotion of Health* 2nd edition. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2012: 13-17

Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology* 1993; 47: 91-97

Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24

Commentz JC, Helmke K. Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 1995; 44: 271-275

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1824-1828

Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Samimi-Fard S, Reiter RJ, Kaski JC. Association of ischemia-modified albumin and melatonin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008; 199: 73-78

Ducsay CA, Cook MJ, Walsh SW, Novy MJ. Circadian patterns and dexamethasone-induced changes in uterine activity in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 389-396

Ducsay CA, Yellon SM. Photoperiod regulation of uterine activity and melatonin rhythms in the pregnant rhesus macaque. *Biol Reprod* 1991; 44: 967-974

Fellenberg AJ, Phillipou G, Seamark RF. Measurement of urinary production rates of melatonin as an index of human pineal function. *Endocr Res Commun* 1980; 7: 167-175

Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Munoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 1999; 284: 502-504

Friebe-Hoffmann U, Rath W. Physiologische Grundlagen des Geburtsvorganges. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. Stuttgart: Thieme 2010: 188-194

Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215: 1396-1398

Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res* 2001; 31: 343-349

Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Goberna R, Guerrero JM. Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 1998; 92: 76-84

Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, Cordaro S, Corona G, Trimarchi G, Barberi I. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001; 50: 756-760

Gitto E, Reiter RJ, Amodio A, Romeo C, Cuzzocrea E, Sabatino G, Buonocore G, Cordaro V, Trimarchi G, Barberi I. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004a; 36: 250-255

Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, Gitto P, Calabro MP, Barberi I. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol* 2004b; 21: 209-216

Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, Bugge C, Trimarchi G, Barberi I. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res* 2005; 39: 287-293

Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, Antonuccio P, Trimarchi G, Gentile C, Barberi I, Zuccarello B. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg* 2004c; 39: 184-189; discussion 184-189

Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005; 27: 119-130

Harlow HJ, Weekley BL. Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 277-284

Hertz-Eshel M, Rahamimoff R. Effect of melatonin on uterine contractility. *Life Sci* 1965; 4: 1367-1372

Heuber O. Tumor der Glandula pinealis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1898: 214-216

Hoyos M, Guerrero JM, Perez-Cano R, Olivan J, Fabiani F, Garcia-Perganeda A, Osuna C. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res* 2000; 28: 150-155

Huether G. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 146-158

Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 838-841

Illnerova H, Zvolisky 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

Karasek M. Melatonin in humans-where we are 40 years after its discovery. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20: 179-188

Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 367-369

Kivela A. Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 233-237

Kivela A, Kauppila A, Leppaluoto J, Vakkuri O. Serum and amniotic fluid melatonin during human labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1065-1068

Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J* 1999; 31: 1-12

Kvetnoy IM, Yuzhakov V. Extrapineal Melatonin: nontraditional localization and possible significance for oncology. *Advances in Pineal Research* 1994; 7: 199-212

Lakin ML, Miller CH, Stott ML, Winters WD. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sci* 1981; 29: 2543-2551

Lang U, Beguin PC, Sizonenko PC. Fetal and Maternal Melatonin (Mt) Concentrations at Birth in Humans. *J Neural Transm* 1986: 479-480

Langer M, Hartmann J, Turkof H, Waldhauser F. Melatonin in the human--an overview. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 707-713

Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992-1997

Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380-392

Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL. Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res* 1996; 73: 131-134

Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-1269

Lissoni P, Marelli O, Mauri R, Resentini M, Franco P, Esposti D, Esposti G, Fraschini F, Halberg F, Sothorn RB, et al. Ultradian chronomodulation by melatonin of a Placebo effect upon human killer cell activity. *Chronobiologia* 1986; 13: 339-343

Loscher W, Wahnschaffe U, Mevissen M, Lerchl A, Stamm A. Effects of weak alternating magnetic fields on nocturnal melatonin production and mammary carcinogenesis in rats. *Oncology* 1994; 51: 288-295

Lutsch EF, Morris RW. Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. *Experientia* 1971; 27: 420-421

Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science* 1975; 187: 169-171

Mallo C, Zaidan R, Faure A, Brun J, Chazot G, Claustrat B. 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

Manda K, Ueno M, Anzai K. AFMK, a melatonin metabolite, attenuates X-ray-induced oxidative damage to DNA, proteins and lipids in mice. *J Pineal Res* 2007; 42: 386-393

Martensson LG, Andersson RG. A melatonin binding site modulates the alpha 2-adrenoceptor. *Life Sci* 1996; 58: 525-533

Martensson LG, Andersson RG, Berg G. Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium. *Eur J Pharmacol* 1996; 316: 273-275

Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Sci STKE* 2001; 2001: pe39

McCord CP, Allen FP. Evidences associating pineal function with alteration in pigmentation. *J Exp Zool* 1917; 23: 207-243

McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD. Melatonin, Cortisol and prolactin response to acute nocturnal light exposure in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 243-248

Miles A, Philbrick DR, Shaw DM, Tidmarsh SF, Pugh AJ. Salivary melatonin estimation in clinical research. *Clin Chem* 1985; 31: 2041-2042

Miller SM, Garfield RE, Daniel EE. Improved propagation in myometrium associated with gap junctions during parturition. *Am J Physiol* 1989; 256: C130-141

Mitchell JA, Yochim JM. Influence of environmental lighting on duration of pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1970; 87: 472-480

Mitchell MD, Bibby JG, Sayers L, Anderson AB, Turnbull AC. Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 29-31

Mitchell MD, Sayers L, Keirse MJ, Anderson AB, Turnbull AC. Melatonin in amniotic fluid during human parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 684-686

Muller-Wieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 416-421

Munoz-Hoyos A, Jaldo-Alba F, Molina-Carballo A, Rodriguez-Cabezas T, Molina-Font JA, Acuna-Castroviejo D. Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 699-703

Munoz-Hoyos A, Rodriguez-Cabezas T, Molina-Carballo A, Martinez-Sempere JJ, Ruiz-Cosano C, Acuna-Castroviejo D. Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonates and neonates with acute fetal distress. *J Pineal Res* 1992; 13: 184-191

Nagai R, Watanabe K, Wakatsuki A, Hamada F, Shinohara K, Hayashi Y, Imamura R, Fukaya T. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res* 2008; 45: 271-276

Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, Sugino N, Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001; 30: 29-33

Noble K, Floyd R, Shmygol A, Mobasher A, Wray S. Distribution, expression and functional effects of small conductance Ca-activated potassium (SK) channels in rat myometrium. *Cell Calcium* 2010; 47: 47-54

O'Brien WF. The role of prostaglandins in labor and delivery. *Clin Perinatol* 1995; 22: 973-984

O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free radicals and diseases in premature infants. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 169-176

Oksche A. Extraretinal photoreceptors in the pineal body of birds. *Arch Anat Histol Embryol* 1968; 51: 495-507

Panduro-Baron G, Gonzalez-Moreno J, Hernandez-Figueroa E. The biorhythm of birth. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 45: 283-284

Patrick J, Challis J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Circadian rhythms in maternal plasma cortisol and estriol concentrations at 30 to 31, 34 to 35, and 38 to 39 weeks' gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 325-334

Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001; 42: 1208-1210

Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy R, Rusalleda J, Reiter RJ, de Leiva A. Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1992; 327: 1356-1359

Raghavendra V, Singh V, Kulkarni SK, Agrewala JN. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. *Mol Cell Biochem* 2001; 221: 57-62

Raikhlin NT, Kvetnoy IM. 5-Methoxy-N-acetyltryptamine (melatonin) in enterochromaffin cells. *Tsitologiya* 1975; 17: 1047-1050

Raikhlin NT, Kvetnoy IM. The APUD-system (diffuse endocrine system) in normal and pathological states, *Physiol Gen Biol Rev* 1994; 8: 1-44

Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151-180

Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654-664

Reyes-Vazquez C, Naranjo-Rodriguez EB, Garcia-Segoviano JA, Trujillo-Santana JT, Prieto-Gomez B. Apamin blocks the direct relaxant effect of melatonin on rat ileal smooth muscle. *J Pineal Res* 1997; 22: 1-8

Rice J, Mayor J, Tucker HA, Bielski RJ. Effect of light therapy on salivary melatonin in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 1995; 56: 221-228

Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1-9

Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod* 1992; 7: 735-745

Satake N, Shibata S, Takagi T. The inhibitory action of melatonin on the contractile response to 5-hydroxytryptamine in various isolated vascular smooth muscles. *Gen Pharmacol* 1986; 17: 553-558

Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, Muller D, Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 908-913

Seron-Ferre M, Ducsay CA, Valenzuela GJ. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev* 1993; 14: 594-609

Shah PN, Mhatre MC, Kothari LS. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Res* 1984; 44: 3403-3407

Sharkey JT, Cable C, Olcese J. Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase C alpha/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2902-2908

Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 421-427

Shibata S, Satake N, Takagi T, Usui H. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol* 1989; 20: 677-680

Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 325-395

Smith I, Mullen PE, Silman RE, Snedden W, Wilson BW. Absolute identification of melatonin in human plasma and cerebrospinal fluid. *Nature* 1976; 260: 716-718

Sofic E, Rimpapa Z, Kundurovic Z, Sapcanin A, Tahirovic I, Rustembegovic A, Cao G. Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *J Neural Transm* 2005; 112: 349-358

Soloff MS. Uterine receptor for oxytocin: effects of estrogen. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 65: 205-212

Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors: triggers for parturition and lactation? *Science* 1979; 204: 1313-1315

Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 556-561

Storr M, Schusdziarra V, Allescher HD. Inhibition of small conductance K⁺ -channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 799-806

Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 291-303

Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 2007; 42: 28-42

Tekbas OF, Ogur R, Korkmaz A, Kilic A, Reiter RJ. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. *J Pineal Res* 2008; 44: 222-226

Thomas L, Purvis CC, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[(125)I]iodomelatonin binding and MT1 gene expression. *J Pineal Res* 2002; 33: 218-224

Tricoire H, Malpoux B, Moller M. Cellular lining of the sheep pineal recess studied by light-, transmission-, and scanning electron microscopy: morphologic indications for a direct secretion of melatonin from the pineal gland to the cerebrospinal fluid. *J Comp Neurol* 2003; 456: 39-47

Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Portioli I. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 193-199

van Vuuren RJ, du Plessis DJ, Theron JJ. Melatonin in human semen. *S Afr Med J* 1988; 73: 375-376

Vicente P, Garcia A, Alvarez E, Clemente S, Blazquez E. Presence of melatonin in the umbilical cord blood of full-term human newborns. *J Pineal Res* 1989; 6: 135-140

Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 6200-6203

Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M, Mansfield MJ, Crowley WF Jr. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 793-796

Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984; 1: 362-365

Wang M, Yokotani K, Nakamura K, Murakami Y, Okada S, Osumi Y. Melatonin inhibits the central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *Jpn J Pharmacol* 1999; 81: 29-33

Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 946-949

Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, von Knorring L, Eberhard G, Bratlid T, Yuwiler A. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 209-226

Wu YH, Zhou JN, Balesar R, Unmehopa U, Bao A, Jockers R, Van Heerikhuize J, Swaab DF. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone. *J Comp Neurol* 2006; 499: 897-910

Yochim JM, Mitchell JA. Influence of environmental lighting on decidualization in the rat. *Endocrinology* 1970; 87: 465-471

Zatz M. Sensitivity and cyclic nucleotides in the rat pineal gland. *J Neural Transm Suppl* 1978: 97-114

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Doktorarbeit beigestanden haben.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Soyhan Bagci gilt mein besonderer Dank. Er hat mich in den großen Bereich der Melatoninforschung eingeführt, hatte stets ein offenes Ohr und neue Ideen und hat mich immer zum selber „Mitforschen“ angeregt.

Auch danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. Peter Bartmann für die schnelle und konstruktive Hilfe und die persönliche Betreuung.

Weiterer Dank gilt denen, ohne die das ganze Projekt unmöglich gewesen wäre. Ich danke dem Hebammen-Team der Universitätsfrauenklinik Bonn, die die Blutproben gewonnen haben, Frau Anna-Sybill Gast aus der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie dem Zentrallabor der Uniklinik Bonn, in dem ein Teil der Proben verarbeitet wurden.

Für die Bestimmung der Proben danke ich dem endokrinologischen Labor unter der Leitung von Herrn Dr. Jochen Reinsberg sowie Frau Gabriele Stackbein aus dem neonatologischen Labor.

Mein großer Dank gilt auch meinen Eltern, Geschwistern und meiner restlichen Familie für ihre Unterstützung jeglicher Art. Sie haben stets Interesse gezeigt und mich zum Weitermachen und Durchhalten motiviert.

Besonders danken möchte ich auch meinen Freunden. Das Thema Doktorarbeit hat nicht selten das Gespräch bestimmt. Durch kritische Diskussionen über meine und auch über andere Doktorarbeiten fiel es leicht, immer wieder neue Aspekte und Anhaltspunkte zu finden und weiterzuschreiben.

-
- 2010 **Berner AL**, Reutter H, Wohleber E, Meschede D, Müller N, Müller A, Bartmann P, Bagci S. Der zweite Fall in der Literatur mit partieller Trisomie 6p21-pter und partieller Monosomie 20p13-pter. Beschreibung eines distinkten Phänotyps. 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Saarbrücken, 17.-19.Juni 2010, Klin Padiatr. 2010; 222: 92-93
- 2011 **Berner AL**, Reinsberg J, Gast AS, Pauli L, Welzing L, Bartmann P, Mueller A, Bagci S. Melatonin concentration in umbilical cord depends on time and mode of delivery. 37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 26-28 Mai 2011, Mannheim. Monatsschrift Kinderheilkunde 2011; Supplement 2: 38
- 2011 Bagci S, **Berner AL**, Reinsberg J, Gast AS, Pauli L, Welzing L, Bartmann P, Mueller A. Melatonin concentration does not influence lipid peroxidation in arterial and venous umbilical cord blood. 37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 26-28 Mai 2011, Mannheim. Monatsschrift Kinderheilkunde 2011; Supplement 2: 39
- 2011 Bagci S, **Berner AL**, Gast AS, Zur B, Welzing L, Bartmann P, Mueller A. Melatonin concentration in umbilical cord blood depends on mode of delivery. Early Hum Dev. 2011 Oct 20 [Epub ahead of print]
- 2012 **Berner AL**, Bağci S, Wohlleber E, Engels E, Müller A, Bartmann P, Weber RG, Reutter H. Familial Translocation t(6;20)(p21;p13) Resulting in Partial Trisomy 6p and Partial Monosomy 20p: Report of a New Case and Review of the Literature. Cytogenet Genome Res. 2012 Mar 17 [Epub ahead of print]