

Aus dem
Institut
für
Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand : Prof. Dr. M. Erhard

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. M. Erhard

Einfluß verschiedener Lichtintensitäten und -qualitäten auf den Melatonin- und IgA-Spiegel im Speichel und auf das Verhalten von Jungschweinen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität-München

von
HEIKE TEUBNER
aus
Garmisch-Partenkirchen

München 2002

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla

Referent: Univ.-Prof. Dr. M. H. Erhard

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. W. Rambeck

Tag der Promotion: 8. Februar 2002

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Melatonin	2
1.1 Melatonin und Epiphyse	2
1.1.1 Struktur der Epiphyse	2
1.1.2 Synthese und Stoffwechsel von Melatonin	3
1.1.3 Neurale Regulation der Melatoninausschüttung	5
1.1.4 Wirkungen von Melatonin	8
1.2 Lichteinfluß auf den Melatonin Spiegel	10
1.2.1 Photoperiode	10
1.2.2 Intensitätsabhängige Unterdrückung des Melatonin Spiegels	11
1.2.3 Licht oder Dunkelheit über 24 Stunden	12
1.2.4 Naturlicht - Kunstlicht	14
1.2.5 Zeitverschiebungen	14
1.2.6 Verschiedene Wellenlängen	14
1.2.7 UV - Licht	16
1.3 Der Melatonin Spiegel des Schweines	17
1.3.1 Lichtintensität	17
1.3.2 Beleuchtungsdauer	17
1.3.3 Übergänge zwischen verschiedenen Lichtregimen	18
1.3.4 Jahreszeit	18
1.3.5 Physiologisches Stadium und Geschlecht	19
1.3.6 Genetische Einflüsse	19
1.3.7 Alter	20
1.3.8 Fütterung	20

1.4	Epiphyse und Immunsystem	21
1.4.1	Wirkung der Epiphyse auf das Immunsystem	21
1.4.1.1	Pinealektomie	21
1.4.1.2	Immunsuppression	23
1.4.1.3	Virusinfektionen	23
1.4.1.4	Streß und das Opioid-System	23
1.4.1.5.	Zytotoxizität	25
1.4.1.6	Primäre Antikörperantwort	25
1.4.1.7.	Monozyten	26
1.4.1.8	T-Lymphozyten	26
1.4.1.9	Lymphokine	26
1.4.1.10	Lymphoproliferative- u. Autoimmunkrankheiten	27
1.4.1.11	Die Rolle des Zinkpools	27
1.4.2	Lichteinfluß auf das Immunsystem	29
1.4.3	Bildung von Melatonin in peripheren Blutleukozyten	30
1.4.4	Melatonin und Krebs	31
1.4.5	Mechanismen der Melatoninwirkung	34
1.4.5.1	Bindungsorte von Melatonin	34
1.4.5.2	Indirekte Wirkung über andere endokrine Mechanismen	36
1.4.6	Produkte, die die Epiphysenfunktion beeinflussen	37
1.4.7	Schlußfolgerung	37
2.	Immunglobulin A	38
2.1	Besonderheiten des IgA	38
2.1.1	Struktur	38
2.1.2	Synthese	39
2.1.3	Transport	40
2.1.4	Funktion	42
2.1.5	Einflußfaktoren auf die IgA-Konzentration im Speichel	44
2.2	Das Immunglobulin A des Schweines	46

3.	Verhalten (Ethogramm) der Schweine	49
3.1	Nahrungsaufnahme	49
3.2	Ausscheidungsverhalten	49
3.3	Komfortverhalten	50
3.4	Ausruhverhalten	51
3.5	Sozialverhalten	51
3.6	Kampf und Fluchtverhalten	52
3.6.1	Intraspezifisches Kampfverhalten	52
3.6.2	Fluchtverhalten	52
3.7	Spiel-, Neugier- und Erkundungsverhalten	52
3.8	Fortpflanzungsverhalten	53

III. Material und Methode

54

1.	Allgemeines zum Versuch	54
1.1	Tiere	54
1.2	Versuchsanordnung	55
1.3	Versuchsdurchführung	55
2.	Spezielles zum Versuch	61
2.1	Gewinnung der Speichelproben	61
2.1.1	Messung des Melatoningehaltes	61
2.1.1.1	Test	61
2.1.1.2	Validierung	62
2.1.1.3	Durchführung	63
2.1.2	Messung des IgA Gehaltes	64
2.1.2.1	Test	64
2.1.2.2	Durchführung	65
2.2	Videobeobachtung	67
2.2.1.	Aufzeichnung	67
2.2.2	Auswertung	67
2.3	Statistische Auswertung	68

IV.	Ergebnisse	69
1.	Ergebnisse der Melatoninmessung im Schweinespeichel	69
2.	Ergebnisse der IgA-Messung im Schweinespeichel	76
3.	Ergebnisse der Videobeobachtung	83
4.	Korrelation zwischen Melatonin und IgA	86
5.	Korrelation zwischen Gesamtprotein und IgA	87
6.	Korrelation zwischen Gesamtprotein und Melatonin	87
7.	Reproduzierbarkeit der 24 Stunden Melatonin- bzw. IgA-Profile	88
V.	Diskussion	89
1.	Meßverfahren	89
2.	Beurteilung der Melatoninergebnisse	93
3.	Beurteilung der IgA-Ergebnisse	95
4.	Beurteilung der Ergebnisse der Videoauswertung	98
5.	Schlußbetrachtung	100
VI.	Zusammenfassung	102
VII.	Summary	104
VIII.	Literaturverzeichnis	106
IX.	Anhang	127

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abb. 1: Strukturformel von Melatonin	2
Abb. 2: Melatoninsynthese in der Zirbeldrüse	4
Abb. 3: Neuronale Regulation der Zirbeldrüse	7
Abb. 4: Wirkungen von Melatonin	9
Abb. 5: Auswirkungen der Pinealektomie auf das Immunsystem	22
Abb. 6: Auswirkungen von Melatonin auf das Immunsystem	28
Abb. 7: Struktur des IgA-Monomers, -Dimers und der Sekretorischen Komponente (nach UNDERDOWN und SCHIFF, 1986)	39
Abb. 8: Der intrazelluläre Transport des IgA-Dimers (nach MOSTOV, 1994)	42
Abb. 9: Belegung des Stalles während des Versuches	55
Abb. 10: Vergleich der beiden Leuchtstofflampen des 2. Teils des Versuches	60
Abb. 11a: Gegenüberstellung der Melatonin-Werte der Versuchs- und Kontrollgruppe	70
Abb. 11b: Gegenüberstellung der Melatonin-Werte der Normallicht- und Biolux-Gruppe	71
Abb. 12a: Vergleich der Melatonin-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Versuchsgruppe	73
Abb. 12b: Vergleich der Melatonin-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Kontrollgruppe	73
Abb. 13a: Vergleich der Melatonin-Nachtwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	75
Abb. 13b: Vergleich der Melatonin-Tagwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	75
Abb. 14a: Gegenüberstellung der IgA-Werte der Versuchs- und Kontrollgruppe	77
Abb. 14b: Gegenüberstellung der IgA-Werte der Normallicht- und Biolux-Gruppe	78

Abb. 15a:	Vergleich der IgA-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Versuchsgruppe	80
Abb. 15b:	Vergleich der IgA-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Kontrollgruppe	80
Abb. 16a:	Vergleich der IgA-Nachtwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	82
Abb. 16b:	Vergleich der IgA-Tagwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	82
Abb. 17a:	Vergleich des Ruheverhaltens zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	85
Abb. 17b:	Vergleich des Freßverhaltens zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	85
Abb. 17c:	Vergleich der sonstigen Aktivität zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe	86
Abb. 18:	Korrelation zwischen IgA und Gesamtprotein	87
Abb. 19:	Möglicher Einfluß von Mondzyklus und Temperaturverhältnissen auf die Probenahmen	127

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Gegenüberstellung verschiedener Lichtintensitäten (eigene Messungen)	12
Tab. 2:	Einteilung optischer Strahlung (nach METHLING et al., 1979)	15
Tab. 3:	IgA-Konzentrationen bei Ferkeln in Abhängigkeit vom Alter (nach SVENSEN und BROWN, 1973)	47
Tab. 4:	IgA-Konzentrationen in Serum, Kolostrum und Milch (nach CURTIS und BOURNE, 1971)	48
Tab. 5:	Inhaltsstoffe der verwendeten Futtermischung	54
Tab. 6:	Zeitplan der Probenahmen	57
Tab. 7a:	Spektralverteilung der Leuchtstofflampe L 36W/72 Biolux	58
Tab. 7b:	Spektralverteilung der Leuchtstofflampe L 36W/25 Universal-Weiß	59

Tab. 8:	Korrelation der Werte vom ersten zum zweiten Tag während gleicher Uhrzeit	88
Tab. 9a:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 1. Probenahme vom 12-14.04.2000	128
Tab. 9b:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 2. Probenahme vom 26-28.04.2000	129
Tab. 9c:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 3. Probenahme vom 10-12.05.2000	130
Tab. 9d:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 4. Probenahme vom 24-26.05.2000	131
Tab. 9e:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 5. Probenahme vom 07-09.06.2000	132
Tab. 9f:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 6. Probenahme vom 21-23.06.2000	133
Tab. 9g:	Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 7. Probenahme vom 05-07.07.2000	134
Tab. 10a:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 1. Probenahme vom 12-14.04.2000	135
Tab. 10b:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 2. Probenahme vom 26-28.04.2000	136
Tab. 10c:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 3. Probenahme vom 10-12.05.2000	137
Tab. 10d:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 4. Probenahme vom 24-26.05.2000	138
Tab. 10e:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 5. Probenahme vom 07-09.06.2000	139
Tab. 10f:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 6. Probenahme vom 21-23.06.2000	140
Tab. 10g:	IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 7. Probenahme vom 05-07.07.2000	141
Tab. 11:	Statistischer Überblick über die Ergebnisse der Videoauswertung	142

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADCC	Antikörper-abhängige-zellvermittelte-Zytotoxizität
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
°C	Grad Celsius
C - AMP	Cyclisches- Adenosinmonophosphat
cd	Candela (Lichtstärkeeinheit)
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DE	Deutsches Edelschwein
DL	Deutsche Landrasse
DMBA	Dimethylbenzanthrazen
et al.	und andere
g	Zeichen für Fallbeschleunigung
G(M) - CSF	Granulozyten-(Makrophagen)-Kolonie-stimulierenden Faktor
GABA	Gammaaminobuttersäure
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
IFN - γ	Interferon - γ
IgG, A oder M	Immunglobulin G, A oder M
IGL	Intergeniculares Leaflet
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysacharid (Mitogen)
lx	Lux
M	Molar
max	Maximum
mg	Miligramm
MHC	Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex
MIIO	Melatonin-induzierte-Immuno-Opioide

min	Minimum
ml	Mililiter
µl	Mikroliter
n	Anzahl
nm	Nanogramm
p	Signifikanz
PBS	Phosphat gepufferte Kochsalzlösung
pg	Pikogramm
PHA	Phythämagglutinin (Mitogen)
RHT	Retinohypothalamischer Trakt
RIA	Radioimmunoassay
s	Standardabweichung
SC	Sekretorische Komponente
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SNAT	Serotonin-N-Acetyltransferase
sr	Steradian (Einheit des Raumwinkels)
Std.	Stunden
Tab.	Tabelle
TNF - α	Tumor Nekrose Faktor
U/min	Umdrehungen pro Minute
UV-Licht	Ultraviolettes Licht
VK	Variationskoeffizient
x	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

I. Einleitung

Rhythmen bestimmen das Leben und sind für das Befinden aller Lebewesen von Bedeutung. Der zirkadiane Rhythmus stellt über den Melatoninspiegel eine gut meßbare Größe dar. Von diesem Hormon ist bekannt, daß es bei den meisten Säugetieren eine an die Tageszeit angepaßte Tag-Nacht-Rhythmik aufweist. Fehlt diese Rhythmik, kann dies ein Hinweis auf mangelhafte Haltungsbedingungen sein.

Bei der Bestimmung des Melatoninspiegels des Schweines hat sich vor allem bei geringeren Lichtintensitäten in vielen Arbeiten gezeigt, daß kein Tag-Nacht-Rhythmus vorhanden ist. Die Schweinehaltungsverordnung vom 18.02.1994 schreibt mit 50 lx ebenfalls eine sehr geringe Lichtintensität für die Stallhaltung von Schweinen vor.

Deshalb stellt sich die tierschutzrelevante Frage, ob diese vorgeschriebene Lichtintensität für das Wohlbefinden der Schweine nicht zu gering ist.

Die Lösung dieses Problems wurde durch den Vergleich verschiedener Lichtintensitäten und -qualitäten erarbeitet. Als Meßgröße diente der Melatoninspiegel und der IgA-Spiegel. Der IgA-Spiegel, als Parameter des Immunsystems, war geeignet mangelndes Wohlbefinden, das sich in erhöhter Krankheitsanfälligkeit und damit geringerem Immunstatus zeigen würde, aufzuzeigen. Als dritter Parameter diente das Verhalten. Verhaltensunterschiede zwischen den Lichtgruppen könnten Rückschlüsse auf das Wohlbefinden der Schweine zulassen.

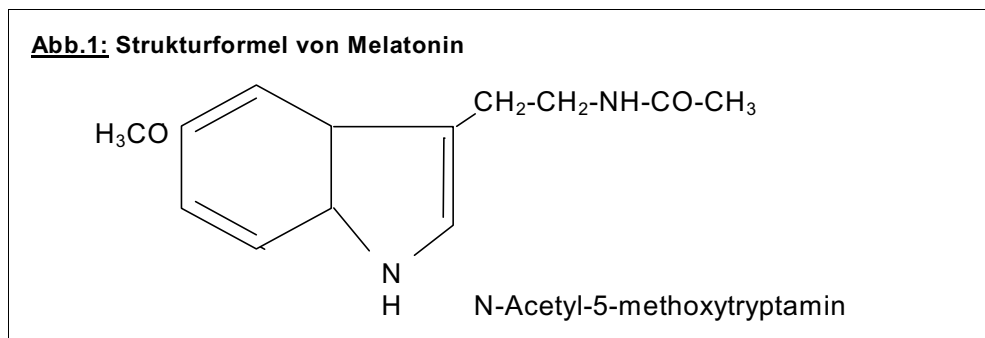
Ziel der Arbeit war es zum einen zu beurteilen, ob die laut Schweinehaltungsverordnung vorgeschriebene Lichtintensität unter Tierschutzaspekten für Schweine ausreichend ist und ob mit höheren Lichtintensitäten eine verbesserte Immunfunktion erreicht werden kann. Zum anderen sollte ein weiterer Schritt zur Aufklärung des Melatoninrhythmus des Schweines beigetragen werden.

II. Literatur

1. Melatonin

1.1 Melatonin und Epiphyse

Zum ersten Mal konnten LERNER et al. (1958) Melatonin aus Rinderepiphysen isolieren. Seinen Namen bekam es, da es Pigmentkontraktionen der Melanozyten hervorruft, was zu einer Aufhellung der Amphibienhaut führt. Diese Arbeitsgruppe zeigte, daß Melatonin nur in der Epiphyse nachzuweisen ist, aber in keinem der anderen hormonproduzierenden Organen vorkommt. Ein Jahr später konnten LERNER et al. (1959) die chemische Struktur dieses Zirbeldrüsenhormons aufklären und zeigen, daß es sich um N-Acetyl-5-Methoxytryptamin handelt (siehe Abb.1).



1.1.1 Struktur der Epiphyse

Die Melatonin produzierende Zirbeldrüse (Glandula pinealis) liegt als längliches, unpaares Organ zwischen den beiden Großhirnhemisphären. Sie ist ein Teil des Zwischenhirns, aus dem sie auch embryonal entstanden ist (MOSIMANN und KOHLER, 1990).

Bei niedrigen Wirbeltieren wird die Epiphyse auch als das dritte Auge bezeichnet und ist dort ein Organ mit direkter Photorezeption (COLLIN, 1971; VOLLRATH, 1981). Bei Vögeln und Reptilien hat es eine Funktion als Photorezeptor und sekretorische Drüse. Bei den Säugetieren dagegen ist ihre Funktion nur noch von sekretorischer Natur (PEVET, 1981). Die Epiphyse besteht vor allem aus Pinealozyten, die modifizierte Photorezeptorzellen darstellen (PEVET et al., 1977). Diese sind durch das Vorhandensein von granulären Bläschen charakterisiert. Weiterhin findet man Astrozyten, Interstitialzellen und Pigmentzellen (PEVET, 1981).

Die Epiphyse ist im Verhältnis zum Körpergewicht nicht sehr groß, aber ihr Blutdurchfluß kommt nach der Niere an zweiter Stelle (VOLLRATH, 1981).

Bei einigen Walen fehlt die Epiphyse und beim Elefanten ist sie sehr klein, aber auch bei den Haussäugetieren bestehen erhebliche Größenunterschiede, die nicht allein arttypisch sind. So kann über die Zirbeldrüse des Schweines nur eine ungefähre Angabe gemacht werden. Sie hat eine roggenkornähnliche Form, ist ca. 1 cm lang, 0,5 cm breit und wiegt ca. 50 mg (GUTTE und GRÜTZE, 1979).

Im Alter besteht die Tendenz einer Aktivitäts- und Gewichtsabnahme der Epiphyse (BROWN, 1994).

Es deutet einiges darauf hin, daß es bei Tieren mit zunehmendem Abstand zum Äquator zu einer Zunahme des Epiphysengewichtes im Verhältnis zum Körpergewicht kommt (KRISTIC, 1986). Eine interessante Beobachtung, da mit größerem Abstand zum Äquator auch die Unterschiede der Tageslängen über das Jahr zunehmen. Die Vermittlung dieser Information an den Körper ist eine der wichtigen Aufgaben der Epiphyse.

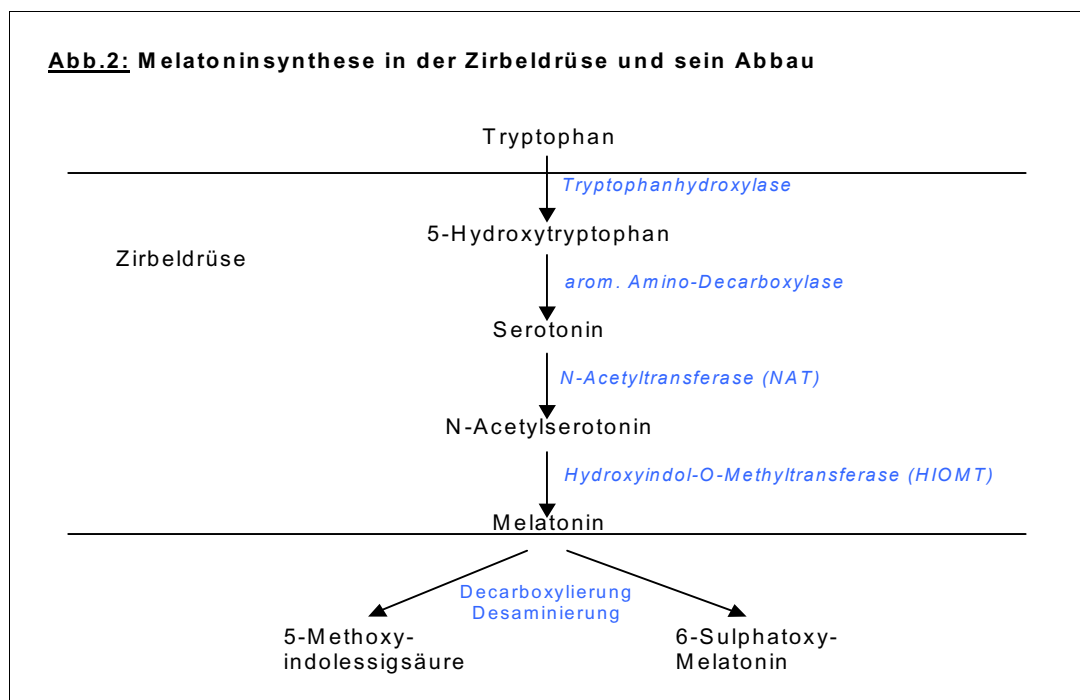
1.1.2 Synthese und Stoffwechsel von Melatonin

Melatonin wird aus Tryptophan gebildet (siehe auch Abb. 2), das aus dem Blut aufgenommen wird (MINNEMAN u. WURTMAN, 1976; CARDINALI u. WURTMAN, 1975). In der Epiphyse findet durch Hydroxylierung und anschließende Decarboxylierung die Umwandlung zu Serotonin statt (AXELROD, 1974). Serotonin ist die Substanz, die die höchsten Konzentrationen im Epiphysengewebe erreicht, höhere Konzentrationen und Umsatzraten als in anderen Regionen des ZNS (QUAY, 1974). Die anschließende N-Acetylierung des Serotonins durch die Serotonin-N-Acetyltransferase (SNAT) scheint den geschwindigkeitslimitierenden Schritt bei der Melatoninsynthese darzustellen (KLEIN u. WELLER, 1970; KLEIN, 1979). Die Aktivität dieses Enzyms ist nachts 30-70 mal höher als am Tag. Diese nächtliche Erhöhung findet man auch bei blinden oder in 24-stündiger Dunkelheit gehaltenen Tieren (KLEIN u. WELLER, 1970). Das letzte Enzym des Syntheseweges ist die Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT). Es ist nachts ebenfalls etwas erhöht, aber in geringererem Ausmaße (KLEIN, 1979). Eine deutlichere Erhöhung findet man bei Ratten, die in konstanter Dunkelheit gehalten werden, deshalb wurde ein negativer Einfluß von Licht auf dieses Enzym diskutiert (WURTMAN et al., 1963).

Die Epiphyse ist aber nicht der einzige Ort der Melatoninsynthese. PANG et al. (1977) und CARDINALI u. WURTMAN (1972) konnten es in der Retina und der Har-derschen Drüse nachweisen. Auch im Gastrointestinaltrakt wurde Melatonin nachge-wiesen (RAIKHLIN et al., 1975; BUBENIK et al., 1977). So findet man auch nach Pi-nealektomie noch geringe Mengen an zirkulierendem Melatonin (OZAKI u. LYNCH, 1976; KENNAWAY et al., 1977), dazu wurden aber auch gegenteilige Meinungen veröffentlicht (LEWY et al., 1980 a).

Des weiteren erfolgt eine Abgabe von Melatonin in den Speichel. Die Konzentration beträgt nur ca. 30 % der Plasmakonzentration, besitzt aber eine deutliche Korrelation zum Plasmamelatoninspiegel (MILES et al., 1985; NOWAK et al., 1987; MC INTYRE et al., 1987; NAGTEGAAL et al., 1998; SHIRAKAWA et al., 1998). Dieser Prozent-satz entspricht annähernd dem ungebundenen Melatonin im Plasma, das über die azinösen Zellen in den Speichel diffundieren kann (VAKKURI, 1985). Die restlichen 70 % des Plasmamelatonins sind an Albumin gebunden (CARDINALI et al., 1972 a). Die wichtigsten Abbauege des Melatonins sind beim Menschen und bei Nagetieren die 6-Hydroxylierung in der Leber, gefolgt von der Sulfat- und Glukuronidkonjugation mit 6-Sulfatoxymelatonin als dem wichtigsten Endprodukt, das über den Urin ausge-schieden wird (KVEDER u. MC ISAAC, 1961; KOPIN et al., 1961; FELLEBERG et al., 1981).

Die Konzentration dieses Metabolits spiegelt annähernd den Plasmamelatoninspie-gel wieder (ARENDDT et al., 1985; BOJKOWSKI et al., 1987; NOWAK et al., 1987).



1.1.3. Neurale Regulation der Melatoninausschüttung

Die Stimulation der Melatoninausschüttung erfolgt durch noradrenerge postganglionäre sympathische Fasern des Ganglion cervicale craniale, die in einem β_1 -Rezeptor münden (KLEIN, 1979; VAUGHAN und REITER, 1987). Sie sind notwendige, aber nicht ausschließliche Stimulatoren. Denn KLEIN et al. (1983 a) und VANECEK et al. (1985) konnten diese langverbreitete Meinung revidieren, indem sie den steigernden und verlängernden Effekt des postsynaptischen α -adrenergen Rezeptors, vermutlich ein α_1 -Untertyp, auf die Aktivität der SNAT im Versuch zeigen konnten. Auch das Enzym HIOMT unterliegt einem synergistischen Effekt von β_1 - und α_1 -Adrenorezeptoren (MC LEOD und CAIRNCROSS, 1995).

Die Stimulation führt zu einem c-AMP Anstieg in der Zelle und zur Aktivierung der N-Acetyltransferase (AXELROD, 1974). ARENDT et al. (1985) konnten mit Hilfe eines β_1 -Rezeptorenblockers (Atenolol) die Melatoninausschüttung beim Menschen hemmen. Da Atenolol die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren soll (CRUICKSHANK et al., 1980), liegt der Verdacht nahe, daß die β_1 -Rezeptoren außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegen.

ROMERO und AXELROD (1974) konnten zeigen, daß die β -Rezeptoren über den Tagesverlauf eine unterschiedliche Ansprechbarkeit besitzen. Am Ende der Lichtperiode sind sie sehr empfindlich für Noradrenalin, was sich in einem steilen Anstieg der N-Acetyltransferase zu Beginn der Dunkelheit äußert. Gegen 2 Uhr nachts fällt die Enzymaktivität aufgrund verminderter Empfindlichkeit des Rezeptors deutlich ab, obwohl der Stimulus gleich geblieben ist. Dieses Phänomen wurde schon von DEGUCHI und AXELROD (1973) beschrieben. Bei niedrigen Noradrenalkonzentrationen über einen längeren Zeitraum kommt es zu einer Überempfindlichkeit, bei hohen Konzentrationen zu einer verminderten Empfindlichkeit des Rezeptors und damit zu einer unterschiedlich starken Reaktion auf die gleiche Menge des Neurotransmitters.

Die Regulation des sympathischen Impulses erfolgt endogen über den Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Er innerviert Fasern des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (KLEIN et al., 1983 b; YANKOWSKI et al., 1987), der wiederum Fasern über das mediale Vorderhirnbündel und die Formatio reticularis zum intermedialen Zellstrang des thorakalen Strangs projiziert, der dann das Ganglion cervicale craniale innerviert (BROWN, 1994).

MOORE und KLEIN (1974) konnten dies durch Versuche an Ratten zeigen. Denn nur die Zerstörung des SCN und der ableitenden Fasern führte zu einer Unterdrückung des diurnalen Rhythmus der N-Acetyltransferase. Die Zerstörung anderer Bereiche der optischen Leitungsbahnen hatte diesen Effekt nicht. Dies findet auch Bestätigung in Versuchen mit blinden oder in völliger Dunkelheit gehaltenen Tieren, die dennoch einen Tag-Nacht-Rhythmus ausbilden (KLEIN u. WELLER, 1970).

Der SCN besteht aus zwei Untereinheiten, dem „Herz“, das vor allem visuelle Informationen erhält und einer „Schale“, die über andere Regionen innerviert wird (CASSONE et al., 1988). GABA ist der Transmitter des SCN, somit üben seine Neurone inhibitorisch Kontrolle auf die innervierten Regionen aus (MOORE und SPEH, 1993). Wie diese Kontrolle abläuft, ist bisher ungeklärt.

Der SCN erhält die Information über den Hell-Dunkel-Rhythmus über den Zeitgeber Licht und wird dadurch immer wieder neu eingestellt (siehe Abb. 3). Diese Information gelangt von den retinalen Ganglienzellen, die über der Retina lokalisiert sind, über den Retinohypothalamischen Trakt (RHT), von HOLLWICH (1948) auch als „energetischen“ Teil der Sehbahn bezeichnet, der über das Chiasma opticum, seitlich des dritten Ventrikels verläuft, zum SCN (MOORE und LENN, 1972; MOORE, 1973; KLEIN und MOORE, 1979). Da die Durchtrennung anderer Wege der retinalen Projektion die „Zeitgeberfunktion“ nicht unterbinden konnte, dies aber mit der Durchtrennung des RHTs gelang, ohne andere Funktionen des optischen Systems zu beeinträchtigen, wurde diese Tatsache damit noch bestätigt (JOHNSON et al., 1988).

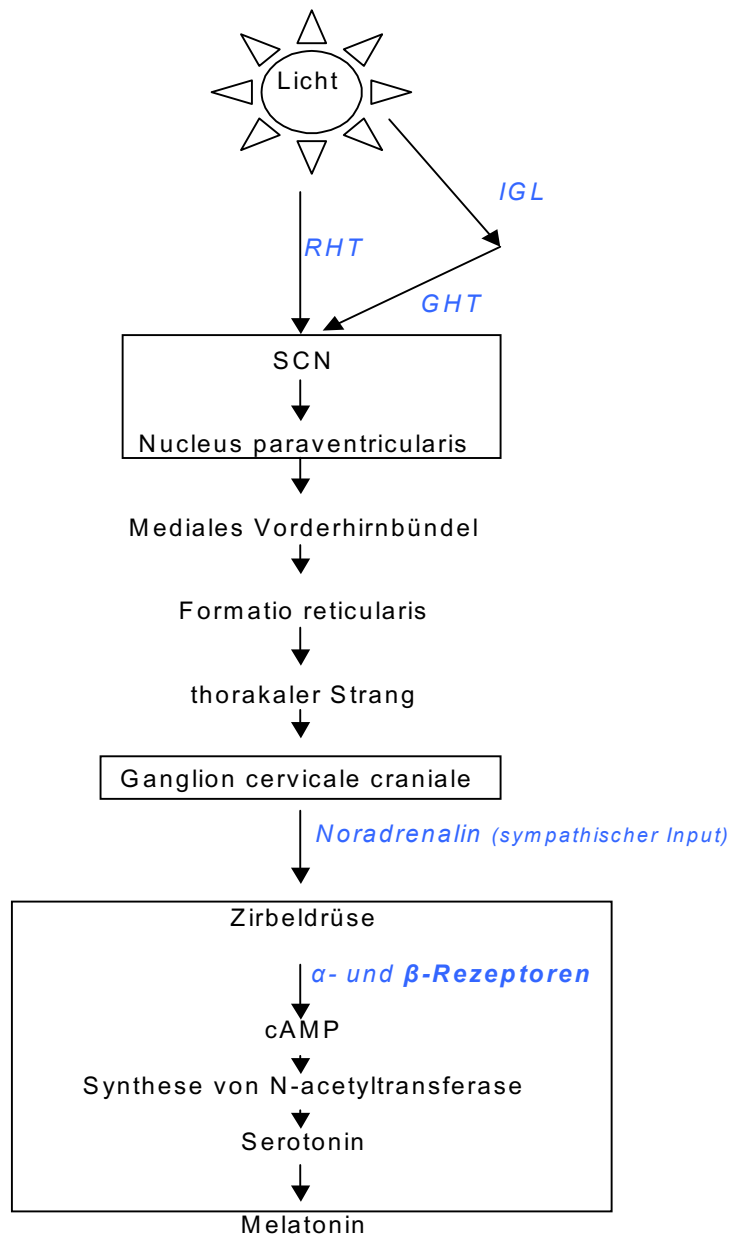
Der Transmitter des RHTs ist Glutamat (SHIRAKAWA und MOORE, 1994; DING et al., 1994).

Es existiert aber noch ein weiterer Weg zum SCN. Er verläuft von den retinalen Ganglienzellen zu einer Unterfraktion des lateralen Genicularkomplex: das intergeniculare Leaflet (IGL). Seine Fasern projizieren wiederum zum SCN, diese werden auch als Geniculohypothalamischer Trakt (GHT) bezeichnet und verwenden GABA und Neuropeptid Y als Neurotransmitter (MOORE und CARD, 1994).

Bewegungsaktivität führt zum Beispiel zu einer Phasenverschiebung (REEBS und MROSOVSKY, 1989), die durch Zerstörung des IGL verhindert werden kann (JOHNSON et al., 1989). Es hat den Anschein, daß der IGL optische und nicht optische Reize zusammenführt, um sie als „einstellende“ Informationen dem SCN zur Verfügung zu stellen (MOORE und CARD, 1994).

Da die Bewegungsaktivität unter dem Einfluß des zirkadianen Rhythmus steht, handelt es sich hierbei vermutlich um ein negatives Feedback. Dieses wurde auch für Melatonin beschrieben, denn es wurden Melatoninrezeptoren am SCN gefunden (VANECEK et al., 1987; REPPERT et al., 1988; WEAVER et al., 1989) und REDMAN et al. (1983) konnten bei Ratten, die bei konstanter Dunkelheit gehalten wurden, mit Melatonin den Aktivitätsrhythmus zu festen Tageszeiten wieder herstellen. Weiterhin wurde über eine Verschiebung des zirkadianen Rhythmus mit Hilfe von Melatonin beim Menschen berichtet (LEWY et al. 1992). Hierbei kommt es je nach Zeit der Melatoningabe zu einer Vorverlegung oder Verzögerung des Rhythmus.

Abb.3: Neuronale Regulation der Zirbeldrüse



1.1.4 Wirkungen von Melatonin

Jahreszeitliche Zyklen werden durch wiederkehrende Wechsel der Tageslängen in äquatorfernen Regionen und damit indirekt über den Melatoninspiegel reguliert. Die deutlichsten Beispiele sind die Paarungsbereitschaft, um die Jungen in einer günstigen Jahreszeit zur Welt zu bringen, der Fellwechsel, die Fellfarbe und auch bestimmte Verhaltensweisen, die von der Jahreszeit abhängig sind.

Heute ist klar, daß die Epiphyse eine lebenswichtige Rolle in der Umwandlung der Tageslänge in eine physiologische Reaktion spielt (REITER, 1980; TAMARKIN et al., 1985).

Der Mensch macht sich mittlerweile, durch Nachahmung und Veränderung der natürlichen Bedingungen, diesen jahreszeitlichen Rhythmus zu Nutzen, um eine bessere Produktivität in der Landwirtschaft zu erreichen.

Durch Kunstlichtregime, aber auch durch die Gabe von Melatonin können andere Jahreszeiten vorgetäuscht werden, z.B. kurze Tage wie im Winter. So führten orale Gaben von Melatonin (ARENDETT et al., 1983; KENNAWAY et al., 1982), intravaginale Melatoninimplantate (NOWAK und RODWAY, 1985) oder lösliche Glaspillen im Pansen (POULTON et al., 1987) zu einer Vorverlegung der Paarungsaktivität bei Schafen. Dies bedeutet eine frühere Ablamperperiode und damit die Erhöhung der Wirtschaftlichkeit durch die Erzielung höherer Preise für die Lämmer.

Auch die jahreszeitlichen Fell- und Farbwechsel werden durch Melatonin beeinflusst und bieten Möglichkeiten der Manipulation (MARTINET und ALLAIN, 1985; DUNCAN und GOLDMAN, 1984)

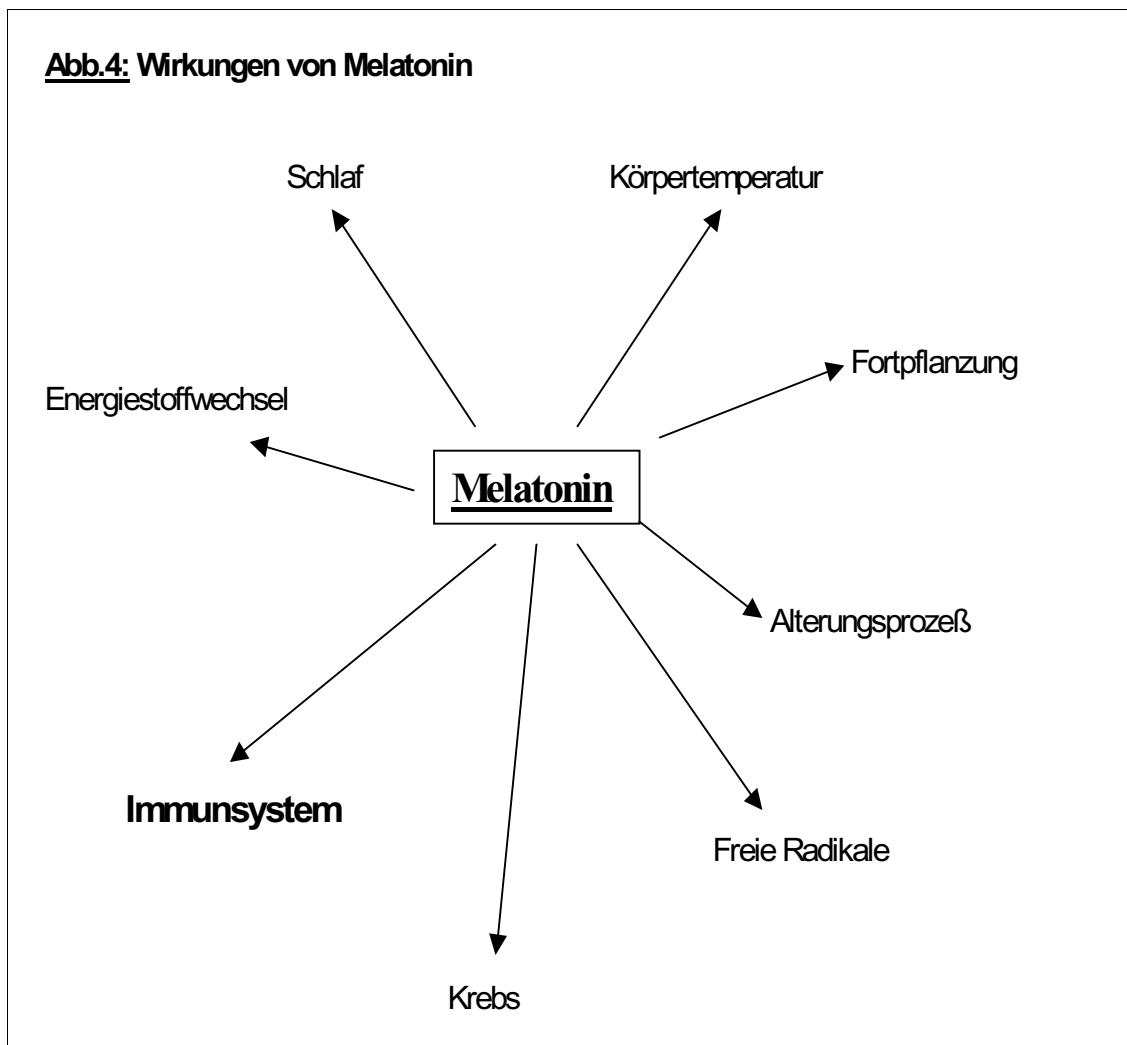
Bei pinealektomierten Tieren, denen Melatonin in einem kurz oder lang andauernden Impuls infundiert wurde, konnten Effekte des kurzen oder langen Tages nachgeahmt werden (CARTER und GOLDMAN, 1983; BITTMAN, 1985).

Melatonin scheint das photoperiodische Signal zu sein, unabhängig davon, ob das Tier an kurzen Tagen in den Zyklus kommt wie z.B. das Schaf oder an langen Tagen wie z.B. der Hamster (CARTER und GOLDMAN, 1983; BITTMAN, 1985; KARSCH, 1984).

Weitere Melatoninwirkungen (siehe Abb. 4) sollen hier nur kurz erwähnt werden, da sie mit Ausnahme des Immunsystems, welches weiter hinten ausführlich besprochen wird, nicht Thema dieser Arbeit sind.

Außer der Fortpflanzung beeinflusst Melatonin den Schlaf (WURTMAN, 1986), die Körpertemperatur (BROWN, 1984), den Energiestoffwechsel (NOWAK et al., 1990), den Alterungsprozeß (BOYKOWSKY und ARENDT, 1990), das Immunsystem (siehe Kap.1.4), und es ist einer der stärksten körpereigenen Radikalfänger (REITER, 1996).

Dies sind natürlich nicht alle Melatoninwirkungen, aber die bekanntesten, und in den nächsten Jahren werden sicher noch weitere bekannt werden.



1.2 Lichteinfluß auf den Melatoninspiegel

Das über das Auge einfallende Licht besitzt neben seiner optischen auch noch eine biologische Funktion, nämlich die synchronisierende Wirkung auf verschiedene Stoffwechselfunktionen (DIEKHUES, 1974).

Die Zeit, während der alle Lebewesen dem Licht ausgesetzt sind, verändert sich mit zwei Zyklen: dem 24 Stunden Hell-Dunkel-Rhythmus von Tag und Nacht und dem Jahreszyklus mit unterschiedlichen Tageslängen, der nur am Äquator fehlt. Diese Veränderungen des Lichtes spiegeln sich auch in anderen 24 Stunden Rhythmen der Lebewesen wieder, wie Aktivität, Schlaf, Futter und Wasseraufnahme, Körpertemperatur und der rhythmischen Sekretion von Hormonen (WURTMAN et al., 1975).

Die rhythmischen Veränderungen des Melatoninspiegels in Abhängigkeit vom Licht, die wohl direkt oder indirekt an den anderen Rhythmen beteiligt sind, führen zu der Hypothese, daß über diesen Mechanismus eine optische in eine humorale Information umgewandelt wird (ILLERNOVA und VANECEK, 1980). Diese Umwandlung hängt von vielen verschiedenen Einflußfaktoren ab, die hier näher besprochen werden sollen.

1.2.1 Photoperiode

Bei konstanter Dunkelheit wird der Rhythmus endogen gesteuert. Er umfaßt dann eine Periode von annähernd 24 Stunden. Durch den fehlenden „zeitgebenden“ Stimulus verschiebt er sich im Laufe der Zeit gleichmäßig in eine Richtung. Ein Lichtimpuls von einer Stunde täglich reicht aus, um den Rhythmus wieder genau einzustellen, der Melatoninpeak erscheint dann kurz nach der vorübergehenden Lichtperiode. Weiterhin beeinflußt die Photoperiode die Dauer der Melatoninsekretion bei Nacht. Kurze Photoperioden und totale Dunkelheit bewirken einen nächtlichen Melatoninanstieg von 12-14 Stunden, bei längeren Lichttagen beträgt die Erhöhung weniger als 10 Stunden. So wird der Anstieg des Melatoninspiegels vermutlich durch das Ende der Lichtperiode eingeleitet und am Morgen durch den Lichtstimulus wieder unterdrückt (Schaf; LINCOLN et al. 1985).

1.2.2 Intensitätsabhängige Unterdrückung des Melatoninspiegels

Welche Lichtintensität notwendig ist, um den nächtlichen Melatoninspiegel zu unterdrücken, darüber sind sich die Forscher vor allem beim Menschen nicht einig. So berichten LEWY et al. (1980 b), daß Lichtintensitäten von 2500 lx notwendig sind, um den nächtlichen Melatoninspiegel annähernd auf Tageswerte zu senken, 500 lx hat keine Wirkung und 1500 lx ist nur halb so effektiv wie 2500 lx. BOYCE und KENNAWAY (1987) verwendeten Lichtintensitäten von 1000 bis 2500 lx. Sie waren alle in der Lage, den Melatoninspiegel signifikant zu senken, aber nicht auf das Niveau von Tageswerten. Die deutlichste Senkung wurde mit 2500 lx erreicht. Dagegen konnten MC INTYRE et al. (1989) schon mit 200 lx eine Senkung des Melatoninspiegels um 16 % erreichen. 1000 lx waren in dieser Studie ausreichend, um annähernd Tageswerte zu erreichen. BRAINARD et al. (1988 a) konnte mit noch geringeren Lichtintensitäten den nächtlichen Melatoninspiegel senken. Dies geschah aber unter besonderen Versuchsbedingungen (mit direktem Blick in die Lichtquelle und mit einer durch ein Mydriatikum weitgestellten Pupille), so daß diese Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Versuchen vergleichbar sind und auch unter natürlichen Bedingungen nicht erreicht werden.

AOKI et al. (1998) konnten zeigen, daß die für eine Senkung des Melatoninspiegels benötigte Lichtintensität von der Dauer der Einwirkung abhängt, d.h. je länger die Lichtexposition, desto geringer kann auch die Lichtintensität sein.

Eine interessante Beobachtung wurde bei einigen völlig blinden Personen gemacht, die mit einer Senkung des Melatoninspiegels reagierten, nachdem sie in der Nacht hellem Licht ausgesetzt wurden. Drei von elf blinden Versuchsperson reagierten auf diese Weise. Es waren auch diejenigen, die nicht über Schlaflosigkeit klagten, ein Zeichen dafür, daß die Tagesrhythmik bei diesen Personen erhalten geblieben ist. Somit kam es trotz Blindheit nicht zur Zerstörung der Rezeptoren auf der Netzhaut, die für die Übertragung der Lichtinformation zum SCN verantwortlich sind (CZEISLER et al., 1995).

Einig sind sich die Forscher darin, daß die Unterdrückung des nächtlichen Melatoninspiegels von der Lichtintensität abhängt, d.h. je höher die Luxzahl, je stärker die Unterdrückung des Melatoninspiegels, und daß die Epiphyse somit sensibel auf Unterschiede in der Lichtintensität reagieren kann.

Forschungen bei Säugetieren haben gezeigt, daß bei ihnen noch geringere Lichtintensitäten ausreichen, um den Melatoninspiegel zu senken. Eine Vermutung dazu

wird bei LEWY et al. (1980 b) geäußert. Es könnte beim Menschen zu einer Anpassung an das künstliche Licht, dem er täglich ausgesetzt ist, gekommen sein. Eine Sensibilität für das natürliche Licht (höherer Lichtintensitäten) blieb ihm aber erhalten (siehe auch Tab. 1).

So reichen beim Japanischen Affen (*Macaca fuscata fuscata*) 10-30 lx aus, um den nächtlichen Melatoninspiegel auf Tageswerte zu senken (NOZAKI et al., 1990). Beim syrischen Hamster sind es 1.08 lx (BRAINARD et al. 1982), bei der Ratte senken 0,5 $\mu\text{w}/\text{cm}^2$ (ca. 1,18 lx) den Melatoninspiegel um mehr als 50 % (MINNEMAN et al., 1974; LYNCH et al., 1981).

Es hat den Anschein, daß die erforderliche Lichtintensität, die für eine Unterdrückung des Melatoninspiegels notwendig ist, auch von den natürlichen Lebensbedingungen der jeweiligen Tierart abhängt. So ist auch zu verstehen, daß bei dämmerungs- bzw. nachtaktiven Tieren, wie z.B. dem Hamster und der Ratte, schon geringe Lichtintensitätsunterschiede ausreichen müssen, um eine Reaktion der Epiphyse hervorzurufen und damit als Zeitgeber für den circadianen Rhythmus zu dienen.

Tab.1: Gegenüberstellung verschiedener Lichtintensitäten (eigene Messungen)

Sonnentag	ca. 100 000 – 200 000 lx
Bedeckter Tag	ca. 5 000 - 15 000 lx
Schweine laut Verordnung	mind. 50 lx = ca. 170 Kerzen im Abstand von 1m
Kälber laut Verordnung	mind. 80 lx = ca. 270 Kerzen im Abstand von 1m

1.2.3 Licht oder Dunkelheit über 24 Stunden

Extrembedingungen für die circadiane Rhythmik herrschen in der Antarktis, deshalb waren diese Breitengrade im Winter und Sommer interessante Gebiete für Forschungen auf dem Gebiet von Melatonin.

COCKREM (1991) konnte beim Adelpinguin in der Antarktis während des kontinuierlichen Tageslichtes zeigen, daß der Melatoninspiegel in dieser Zeit zwar dauerhaft

erniedrigt ist, aber nicht völlig unterdrückt wird. Die Melatoninspiegel verschiedener Vögel waren sehr variabel und nicht aufeinander abgestimmt. Bei wenigen Individuen konnte eine geringe Tendenz zu etwas höheren Konzentrationen in den Tageszeiten gefunden werden, in denen die Lichtintensität etwas erniedrigt war. Trotz dauerhaftem Tageslicht schwankten die Lichtintensitäten im Dezember von ca. 11300 - 53600 lx während des Tages. Auch ELORANTA et al. (1992) konnte beim Rentier im arktischen Sommer einen fast linear verlaufenden niedrigen Melatoninspiegel messen.

Bei der Wedell-Robbe widersprechen sich die Forschungsergebnisse. So fanden BARRELL und MONTGOMERY (1989) einen gegen Null gehenden niedrigen, relativ konstanten Melatoninspiegel, wie er auch bei den anderen Tieren beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu berichten GRIFFITHS et al. (1986) zwar von einem niedrigen Melatoninspiegel über die meiste Zeit des Tages, aber auch von einem dreistündigen Peak, der um 17 Uhr der Ortszeit auftritt. Es werden ca. dreimal so hohe Melatoninwerte erreicht, wie während der übrigen Zeit. Bei dieser Tierart gibt es auch Verhaltensbeobachtungen, die gegen die vollständige Ausschaltung des diurnalen Rhythmus durch das konstante Licht sprechen. So wird von regelmäßigen frühmorgendlichen Tauchaktivitäten der Robben im antarktischen Sommer berichtet (THOMAS und DE MASTER, 1983). Für eine Aufklärung dieser widersprüchlichen Ergebnisse sind weitere Forschungen notwendig.

Im Gegensatz dazu untersuchten KENNAWAY und VAN DORP (1991) die Reaktionen des zirkadianen Rhythmus im antarktischen Winter beim Menschen. Sie stellten fest, daß es dabei zu freilaufenden Rhythmen kommt, die etwas mehr als 24 Stunden betragen, aber in täglicher Regelmäßigkeit ablaufen. Diese Rhythmen sind von Individuum zu Individuum verschieden und betragen ca. 24,5-25,5 Stunden. Sie stellten sich trotz möglicher Zeitgeber wie bekannte Uhrzeit und soziale Kontakte ein. Alle gemessenen Parameter (Schlaf-Wach-Rhythmus, Melatoninspiegel, Kortisolspiegel und Elektrolyte) spiegelten bei den Individuen in übereinstimmender Weise den eigenen Rhythmus wieder.

1.2.4 Naturlicht - Kunstlicht

Bei einem Vergleich von natürlichen Lichtbedingungen (Tageslicht durchs Fenster) und künstlichen Lichtbedingungen bei Ratten konnte ein deutlicher Unterschied im Melatoninspiegel gemessen werden. Die wichtigsten Unterschiede des natürlichen Licht im Vergleich zum Kunstlicht liegen in der höheren Intensität, den tageszeitlichen Schwankungen, der langsamen Zu- bzw. Abnahme der Lichtintensität während der Dämmerung und der höheren nächtlichen Intensität durch Mond- bzw. Sternlicht. So war bei Ratten unter „Naturlicht“-Bedingungen der nächtliche Melatoninpeak signifikant höher, aber der Melatoninspiegel am Tag signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe unter Kunstlichtbedingungen (LAAKSO et al., 1988).

1.2.5 Zeitverschiebungen

Ziel einer weiteren Studie war es festzustellen, wie schnell die Epiphyse in der Lage ist, auf Zeitverschiebungen zu reagieren. So wurden Versuchspersonen einer Zeitverschiebung von 12 Stunden ausgesetzt und dabei der Melatoninspiegel im Urin gemessen. Nach der Zeitverschiebung treten die ursprünglich nächtlichen Melatoninpeaks am Tag auf, nachts ist die Konzentration niedrig. Erst nach ca 5-7 Tagen kommt es wieder zu nächtlichen Melatoninanstiegen und damit zur Wiederherstellung des circadianen Rhythmus (LYNCH et al., 1978). Die langsame Anpassung an größere Zeitverschiebungen führt auch zu dem bekannten Phänomen des Jetlags nach weiteren Flugreisen. Diese verzögerte Anpassung des zirkadianen Rhythmus an die veränderten Umweltbedingungen kann durch die abendliche Melatoningabe verbessert werden (ARENDDT et al., 1987).

1.2.6 Verschiedene Wellenlängen

CARDINALI et al. (1972 b) untersuchten anhand der HIOMT-Aktivität von Ratten den Einfluß verschiedener Wellenlängen auf dieses Enzym und damit indirekt auf den Melatoninspiegel (siehe auch Tab. 2). Wellenlängen im grünen Bereich (ca. 530 nm) konnten die Enzymaktivität am effektivsten unterdrücken, blaues (ca. 435 nm) und gelbes Licht (ca. 590 nm) waren etwas weniger effektiv und rotes (ca. 660 nm) und UV-Licht (ca. 360 nm) konnten keine signifikante Unterdrückung mehr erreichen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch BRAINARD et al. (1984) beim Hamster. Sie verwendeten deutlich geringere Lichtintensitäten der verschiedenen Wellenlängen und kamen dadurch zu dem Ergebnis, daß blaues Licht den Melatoninspiegel am effektivsten unterdrückt, die anderen Wellenlängen sind mit den Ergebnissen bei Ratten zu vergleichen. Dies zeigt, daß die Wirksamkeit der einzelnen Wellenlängen auch von ihrer Intensität abhängen können.

Der Haupteffektivitätsbereich im blau-grün-gelben Bereich führt zu der Vermutung, daß das retinale Photopigment Rhodopsin der Vermittler der Epiphysenantwort auf das Licht ist, oder ein Pigment mit annähernd gleichem Absorbtionsbereich (CARDINALI et al., 1972; BRAINARD et al., 1984).

Unterschiedliche Effekte bestimmter Wellenlängen können auch vom Zeitpunkt der Exposition abhängen. So stellten HONMA et al. (1992) fest, daß rotes Licht gleicher Intensität um 24 Uhr den Melatoninspiegel von Ratten nicht senken kann, dies aber um 4 Uhr, mit der gleichen Effektivität wie grünes Licht, bewirkt. Eine mögliche Erklärung hierfür wären unterschiedliche Sensibilitäten der Retina oder auch der Epiphyse während verschiedener Phasen des circadianen Rhythmus.

Tab. 2: Einteilung der optischen Strahlung (nach Methling et al., 1979)

Bereich	Bezeichnung	Wellenlänge in nm
Ultraviolettstrahlung -UV- (100-380 nm)	UV-C	100-280
	UV-B	280-315
	UV-A	315-380
Sichtbare Strahlung -Licht- (380-760 nm)	violett	380-436
	blau	436-495
	grün	495-566
	gelb	566-589
	orange	589-627
	rot	627-760
Infrarotstrahlung -IR- (760-10 ⁶ nm)	IR-A	760-1400
	IR-B	1400-3000
	IR-C	3000-1 000 000

1.2.7 UV - Licht

Einige Arbeiten beschäftigten sich mit der Frage, ob UV-Licht, das außerhalb des sichtbaren Bereichs liegt, einen Einfluß auf den Melatoninspiegel ausübt, oder ob es nicht registriert werden kann. Studien an Hamstern, Ratten und Hühnern konnten zeigen, daß monochromatisches- oder Breitband-UV-A Licht alleine in der Lage ist, den nächtlichen Melatoninspiegel zu senken (BRAINARD et al., 1986; ZAWILSKA et al., 1999 a, b).

Beim Hamster zeigte ein Vergleich zwischen sichtbarem Licht von 500 nm und UV-Licht, daß das UV-Licht für eine Unterdrückung des Melatoninspiegels von 50 % zwar zehnmal so intensiv sein muß wie sichtbares Licht, daß die notwendige Schwelle aber weit unter der natürlich erreichten Strahlungsintensität liegt und deshalb berücksichtigt werden muß (PODOLIN et al., 1987).

Genauere Untersuchungen über den Wirkmechanismus konnten noch keine eindeutige Aufklärung ergeben. Es hat sich aber gezeigt, daß alle Wellenlängen von UV-A (360 nm), ein Teil der UV-B-Strahlung (320 nm) und keine UV-C-Strahlung (280 nm) eine Unterdrückung des Melatoninspiegels bewirken können. Nach Ausschluß einiger anderer möglicher Mechanismen wurde von BRAINARD et al. (1991) die Vermutung geäußert, daß die Wirkung über ein oder mehrere Photopigmente vermittelt wird, z.B. Rhodopsin, das zwar seinen effektiven Bereich bei 450-550 nm hat, aber auch Wellenlängen von 300-400 nm absorbieren kann (BRAINARD et al., 1986).

1.3 Der Melatoninspiegel des Schweines

Die Melatoninrhythmik des Schweines hat in den letzten Jahren einige Forschungsteams beschäftigt.

Diese Arbeiten führten aber zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, da einige Parameter wie Lichtintensität, Beleuchtungsdauer und Umstellungszeiten auf kürzere oder längere Beleuchtungszeiten bei verschiedenen Versuchsanordnungen sehr unterschiedlich gewählt worden sind. Auch scheinen große individuelle Unterschiede zwischen den Schweinen vorhanden zu sein. Es ging vor allem um die Frage, ob Schweine einen nächtlichen Melatoninanstieg ausbilden oder nicht.

Aus den verschiedenen Versuchen lassen sich Fakten ableiten, die für einen physiologischen circadianen Rhythmus beim Schwein von Bedeutung zu sein scheinen:

1.3.1 Lichtintensität

Um einen nächtlichen Anstieg des Melatoninspiegels hervorzurufen, ist wohl eine ausreichende Lichtintensität notwendig. GRIFFITH und MINTON (1992) konnten zeigen, daß 113 lx zu wenig, 1783 lx mehr als ausreichend sind, um einen nächtlichen Melatoninanstieg auszulösen. Bei 270 lx konnte noch ein nächtlicher Anstieg erreicht werden (PATERSON et al., 1992), aber bei 202 lx nur noch bei der Hälfte der Schweine (MINTON and CASH, 1990). Demnach liegt die kritische Lichtintensität vermutlich zwischen 200 und 300 lx. In vielen der Versuche wurden aber trotz Lichtintensitäten von über 200 lx keine nächtlichen Anstiege gefunden (DIEKMAN et al., 1992; DIEKMAN and GREEN, 1997). Dies zeigt, daß es weitere Einflußfaktoren geben muß.

1.3.2 Beleuchtungsdauer

Schweine unter Dauerbeleuchtung (202 lx) oder dauerhafter Dunkelheit haben einen annähernd 24 Stunden Rhythmus des Melatonins mit höheren Konzentrationen und größerer Variabilität bei Dauerlicht (GRIFITH and MINTON, 1991). LEWCZUK und PRZYBYLSKA-GORNOWICZ (2000) konnten nur bei 24 Stunden Dunkelheit einen Tag-Nacht-Rhythmus messen, bei einer Dauerbeleuchtung von 500 lx waren die Melatoninwerte relativ konstant mit geringen Schwankungen.

Einige Studien zeigten, daß nur ein 12:12 Stunden Lichtregime einen nächtlichen Melatoninanstieg verursacht (MC CONNELL und ELLENDORFF, 1987; MINTON und CASH, 1990). So konnten MC CONNELL und ELLENDORFF (1987) bei 8:16 und 16:8 Stunden Licht zu Dunkelheit keinen nächtlichen Anstieg mehr messen.

PATERSON et al. (1992) konnte dagegen in kurzen, gleich langen und langen Lichtphasen einen nächtlichen Anstieg registrieren.

Die Erklärung hierfür liegt vermutlich in einer allmählichen Verlängerung bzw. Verkürzung der Lichtphasen, ähnlich wie auch in der Natur, die PATERSON et al. (1992) in seinen Versuchen gewählt hat. Die anderen Autoren veränderten die Beleuchtungszeiten sehr abrupt, vermutlich kann sich das Schwein, im Gegensatz zu anderen Spezies, darauf nicht einstellen.

1.3.3 Übergänge zwischen verschiedenen Lichtregimen

Einige der Studien unter künstlichen Lichtbedingungen haben abrupte Übergänge zwischen verschiedenen Versuchsreihen gewählt (MC CONNELL and ELLENDORFF, 1987) und konnten unter den von einem zum anderen Tag veränderten Lichtregime keine nächtlichen Anstiege finden. PATERSON et al. (1992) hingegen veränderte das Lichtregime von 12 Stunden Licht zu 12 Stunden Dunkel in den Ställen um 15(10) Minuten mehr bzw. weniger pro Woche. Es wurde so ein Hell-Dunkel-Rhythmus von 8:16 bzw. 16:8 Stunden erreicht. Durch diese allmähliche Anpassung, die auch dem Jahreszeitenwechsel in der Natur entspricht, konnten deutliche nächtliche Melatoninanstiege gemessen werden.

1.3.4 Jahreszeit

Bei frühträchtigen Sauen, die in einem Offenstall gehalten wurden, konnte ein nächtlicher Melatoninanstieg nur im Frühjahr und im Sommer gemessen werden. Höchste Melatoninkonzentrationen wurden im Sommer und im Herbst gemessen, im Winter waren sie am niedrigsten (KLUPIEC et al., 1992; PEACOCK et al., 1991). Die Melatoninkonzentrationen im Winter waren denen ähnlich, die bei totaler Dunkelheit gemessen wurden (GRIFFITH and MINTON, 1991), obwohl im Winter mittags mehr als 300 lx zu messen waren.

TAST et al. (2001) konnten allerdings in einer neueren Arbeit zeigen, daß es in allen vier Jahreszeiten zu einem nächtlichen Melatoninanstieg kommt und zwar sowohl beim Europäischen Wildschwein (unter natürlichen Lichtbedingungen) als auch beim Hausschwein (unter Stallbedingungen mit ca. 200 lx). Unterschiede zwischen den Jahreszeiten aufgrund der Tageslänge bestanden vor allem in einer Verlängerung des nächtlichen Melatoninanstieges im Winter und einer Verkürzung im Sommer.

1.3.5 Physiologisches Stadium und Geschlecht

In Studien wurden junge Eber (MINTON und CASH, 1990), Kastraten (GRIFFITH und MINTON, 1992), weibliche Jungschweine (DIEKMAN et al., 1992; PATERSON et al., 1992), laktierende Sauen (DE BOER und HACKER, 1986), Sauen im Zyklus (MC CONNELL and EILENDORFF, 1987) und trächtige Sauen (PEACOCK et al., 1991) untersucht. Bei all diesen Schweineklassen konnte zumindest in einem der Versuche jeder Klasse eine nächtliche Melatoninerhöhung festgestellt werden, außer bei laktierenden Sauen. Bei den laktierenden Sauen wurden sogar Tagesanstiege des Melatonins beobachtet, die mit der Fütterung in Verbindung standen (DE BOER und HACKER, 1986).

GREEN et al. (1999) konnten in ihrer Studie zeigen, in der sie 120 weibliche Jungschweine und 60 junge Kastraten einsetzten, daß die Melatoninspiegel am Tag und bei Nacht bei beiden Gruppen annähernd gleich sind. Geschlechtsspezifische Unterschiede scheinen beim Schwein keine Rolle zu spielen.

1.3.6 Genetische Einflüsse

Bei der Berücksichtigung verschiedener Zuchtlinien in den Ergebnissen einer Studie stellte sich heraus, daß es signifikante Unterschiede in der Höhe der nächtlichen Melatoninspiegel bei verschiedenen Vatertieren gab (ANDERSSON et al., 2000). Weiterhin fielen zwei Schweine aus einer Gruppe durch einen deutlich verlängerten Melatoninanstieg auf, es waren Halbgeschwister. Dies weist auf einen möglichen genetischen Einfluß auf das Melatoninbildungsvermögen der Epiphyse hin.

1.3.7 Alter

Die Höhe des Melatoninspiegels sinkt mit dem Alter bei Ratten (PANG et al., 1984) und beim Menschen (WALDHAUSER et al., 1988). Bei Schweinen konnte festgestellt werden, daß nächtliche Melatoninanstiege bei jungen Ferkeln (ca. 7 Wochen) deutlicher als bei Jungschweinen kurz vor der Geschlechtsreife oder bei mehrfachgebährenden Sauen waren (KLUPIEC et al., 1992).

GREEN et al. (1999) konnte bis zum Alter von 5 Monaten einen Anstieg der mittleren Melatoninkonzentration feststellen. Danach erfolgte ein allmählicher linearer Abfall des Melatoninspiegels.

1.3.8 Fütterung

Die Fütterung beeinflusst die Melatoninausschüttung nicht nur beim Schwein. So führen z.B. Eßstörungen des Menschen zu abnormen Melatoninspiegeln (FERRARI et al., 1989). Eine restriktive Fütterung von 60 % führte bei weiblichen Jungschweinen bei einer Beleuchtungsdauer von 14,5 Std zu einer dramatischen Erhöhung des Melatoninspiegels, im Gegensatz dazu war bei einer Beleuchtungsdauer von 9,5 Stunden kein Effekt vorhanden (KLUPIEC et al., 1992). Auch PEACOCK et al. (1995) berichten von einer Erhöhung des Melatoninspiegels am Tag bei einer Futterreduktion auf 30 %. Dies könnte die erhöhten Melatoninkonzentrationen bei Sauen im Sommer und Herbst erklären, da trächtige Sauen meist restriktiv gefüttert werden. HUETHER (1994) konnte bei Ratten zeigen, daß diese erhöhten Melatoninspiegel durch eine gesteigerte Melatoninproduktion im Gastrointestinaltrakt hervorgerufen werden und nicht von der Epiphyse.

Um den Einfluß der Fütterung näher zu untersuchen wurde nach der Fütterung stündlich Blut aus der Portalvene, der vorderen Hohlvene und der Aorta über Katheter entnommen und der Melatoningehalt bestimmt. Es kam zu einem deutlichen Anstieg in der Portalvene. In der vorderen Hohlvene war der Anstieg ebenfalls signifikant (BUBENIK et al., 2000). Auch in einer früheren Arbeit konnten BUBENIK et al. (1996) schon zeigen, daß es zu einer Erhöhung des Serumspiegels von 3,4 pg/ml (vor der Fütterung) auf 15,5 pg/ml (5 Stunden nach der Fütterung) kommt.

Dies zeigt, daß die Fütterung selbst oder die restriktive Fütterung den Melatoninspiegel im Serum beeinflusst und damit vielleicht auch ein Grund für die sehr verschiedenen und häufig unklaren Ergebnisse vieler Studien sein könnte.

1.4 Epiphyse und Immunsystem

In den letzten drei Jahrzehnten haben zahlreiche Studien gezeigt, daß zwischen Epiphyse und Immunsystem eine beidseitige Verbindung besteht. Es handelt sich vermutlich um komplizierte Regelkreise, die zur genaueren Identifizierung noch einige Forschungsarbeit erfordern.

Diese Zusammenarbeit der beiden Systeme ist möglich, da sie eine Reihe von Neurotransmittern, neuroregulatorischen Substanzen, Hormonen und Rezeptoren teilen.

1.4.1 Wirkung der Epiphyse auf das Immunsystem

1.4.1.1 Pinealektomie

Die ersten Annäherungen an dieses Thema erfolgten über die Ausschaltung der epiphysären Melatoninwirkung, auch wenn heute klar ist, daß es noch weitere Melatoninbildungsorte gibt.

JANCOVIC et al. (1970) entfernten neugeborenen Ratten und 6 Wochen alten Ratten die Epiphyse. Neonatale Pinealektomie hatte keinen Effekt auf die gemessenen Immunparameter, aber die im Alter von 6 Wochen operierten Tiere zeigten eine verminderte Arthus Reaktion auf Rinder-Serum-Albumin und eine deutlich geringere Ausbildung der allergischen Encephalomyelitis. Beide Gruppen zeigten keinen Einfluß auf die Antikörperbildung und die Haut-Homotransplantat-Reaktion.

CSABA und BARATH (1975) konnten bei neonataler Pinealektomie von Ratten einen morphologischen Umbau des Thymus feststellen. Er bestand aus vermehrtem Epithel und Bindegewebe und deutlich geringerem Anteil an lymphoiden Elementen.

Eine reduzierte IL-2 Bildung und eine verminderte natürliche Killerzellaktivität wurde von DEL GOBO et al. (1989) nach Pinealektomie bei Mäusen im Alter von 5 Wochen berichtet. Die einmalige Gabe von Melatonin am späten Nachmittag konnte diese Verminderung wieder rückgängig machen, wohingegen chronische Melatoningaben über 9 Tage keinen Effekt hatten.

VERMEULEN et al. (1993) fanden eine verminderte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität bei neonatal pinealektomierten weiblichen Mäusen. Diese zeigte sich aber erst ab einem Alter von 2 Monaten. Hier könnte ein Einfluß der Geschlechtshormone eine

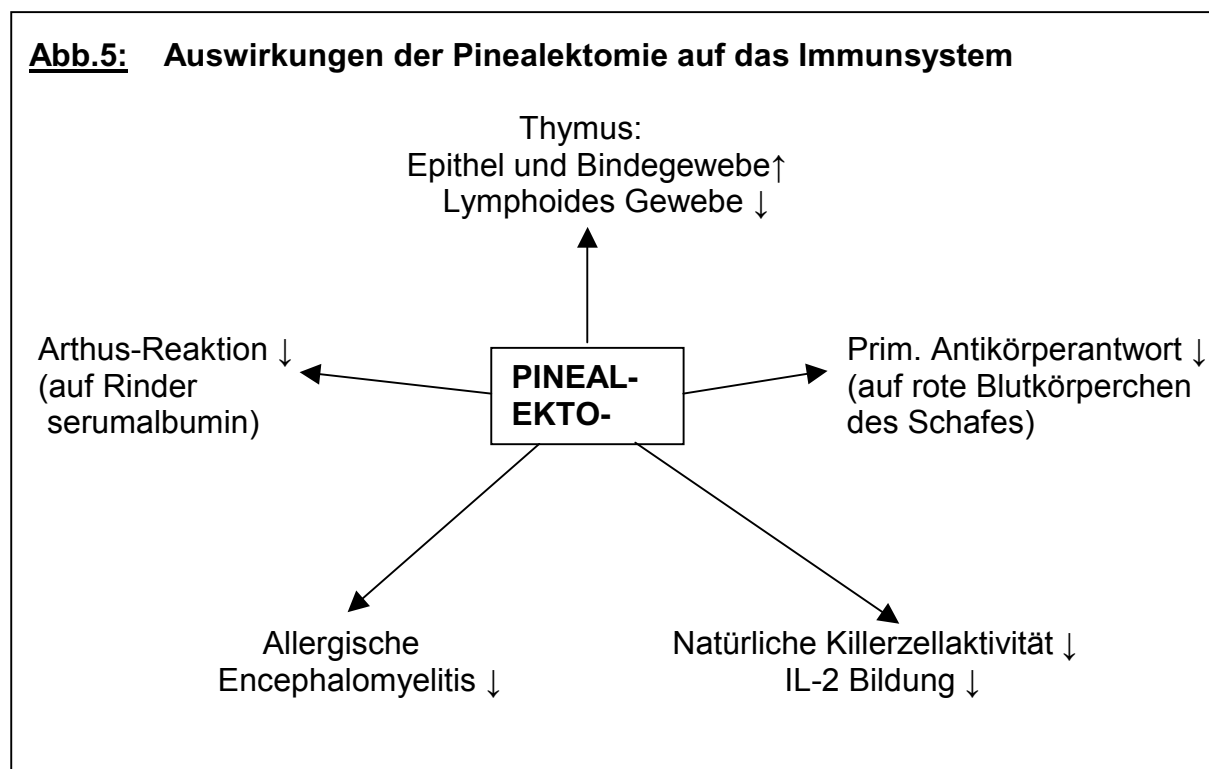
Rolle spielen. Eine Melatoningabe konnte die verminderte Zytotoxizität wieder rückgängig machen und zwar sowohl im Sommer, als auch im Winter, und unabhängig von der Tageszeit.

In einem weiteren Versuch von PALERMO et al. (1994) konnte diese Forschungsgruppe zeigen, daß es nach Pinealektomie nur bei weiblichen Mäusen ab zwei Monaten zur verminderten Zytotoxizität kommt. Im Gegensatz dazu bleibt bei männlichen und auch ovariectomierten Mäusen diese Verminderung aus. [Auch DEMAS und NELSON (1998) konnten bei der männlichen Hirschmaus keinen Einfluß der Geschlechtshormone feststellen.] Dies läßt auf einem deutlichen Einfluß weiblicher Geschlechtshormone schließen.

Bei pinealektomierten Tieren reichten auch im Winter relativ niedrige Melatoningaben aus, um eine starke Steigerung der Zytotoxizität zu erreichen, wohingegen bei intakten Tieren deutlich höhere Konzentrationen notwendig waren, um denselben Effekt wie im Sommer zu erzielen (PALERMO et al., 1994).

Eine pharmakologische Pinealektomie durch die abendliche Gabe von Propranolol oder tägliche Gaben von p-Chlorophenylalanin, einen Inhibitor der Serotonin Synthese, führten bei Mäusen zu einer signifikanten Unterdrückung der primären Antikörper-Antwort auf rote Blutkörperchen des Schafes und einer verminderten Reaktivität von Milzzellen auf Antigene. Abendliche Gaben von Melatonin konnten beides rückgängig machen (MAESTRONI et al., 1986).

Einen Überblick gibt Abbildung 5.



1.4.1.2 Immunsuppression

CAROLEO et al. (1992) untersuchten die Wirkung von Melatoningaben bei jungen, alten und mit Cyclophosphamid behandelten Mäusen. Es kam zu einer deutlichen Erhöhung der Antikörperantwort der Milzzellen bei alten und jungen Mäusen. Die verminderte T-Zell-Aktivität von alten Mäusen konnte mit Melatonin auf das Niveau von jungen Mäusen gehoben werden, deren normale T-Zell-Aktivität von Melatonin kaum beeinflusst wurde. Bei mit Cyclophosphamid behandelten Mäusen konnte die Aktivität verbessert, aber nicht auf den ursprünglichen Wert gebracht werden. Auch die IL-2 Produktion konnte bei alten und Cyclophosphamid behandelten Mäusen verbessert werden.

Melatonin kann den immunsuppressiven Effekt von Kortikosteron auf die primäre Antikörperantwort gegen rote Blutkörperchen des Schafes aufheben (MAESTRONI et al., 1986).

Des Weiteren kann es auch die α_2 -adrenerge Immunsuppression von Katecholaminen verhindern. So führten β -Blockade oder Dauerlicht, durch die Unterdrückung der Melatonin-ausschüttung, zu einer verstärkten Immunsuppression durch Noradrenalin, die aber durch die Gabe von Melatonin rückgängig gemacht werden konnte. Auch Ratten unter einem normalen Lichtregime waren resistent gegen die selektive α_2 -Aktivierung durch Clonidin (LIEBMANN et al., 1996).

1.4.1.3 Virusinfektionen

BEN-NATHAN et al. (1995) untersuchten den schützenden Effekt von Melatonin bei Virusinfektionen. Bei der Infektion von Mäusen mit dem Semilike Forest Virus konnten sie die Todesrate von 100% auf 44% senken. Weiterhin wurde der Beginn der Krankheit und der Eintritt des Todes verzögert. Auch bei gestreßten Mäusen, entweder durch Dexamethason oder Isolation, konnte bei Infektion mit dem schwächeren West Nile Virus eine deutliche Verminderung der Todesrate und ein verzögerter Eintritt des Todes mit Melatoningaben erreicht werden.

1.4.1.4 Streß und das Opioid-System

MAESTRONI et al. (1987) konnten zeigen, daß Melatonin auch die Wirkung von akutem Streß, der sich in einer Verringerung des Thymusgewichts und einer verminderten Antikörperantwort auf rote Schafblutzellen bemerkbar macht, aufheben kann. Des Weiteren hob

Melatonin die Überlebensrate von gestreßten mit Encephalomyocarditisvirus behandelten Mäusen von 5-10 % auf 85 %. Diese Melatoninwirkungen konnten aber mit dem μ -Rezeptorantagonist Naltrexone rückgängig gemacht werden. δ -Rezeptorblocker zeigten diese Wirkung nicht. Dies spricht für die Beteiligung des endogenen Opioid-Systems.

Um Näheres über das Prinzip des endogenen Opioid-Systems zu erfahren, testeten MAESTRONI und CONTI (1989) die endogenen Opiode β -Endorphin und 1-13 Dynorphin auf ihre Anti-Streß-Wirkung. Bei nicht mit Antigenen behandelten Mäusen sind β -Endorphin und Dynorphin ähnlich effektiv in der streßprotektiven Wirkung, bei mit T-abhängigen Antigenen vorbehandelten Mäusen ist Dynorphin deutlich effektiver. Die primäre Antikörperantwort von ungestreßten Mäusen konnte nur mit β -Endorphin verbessert werden. Dynorphin hatte die günstigere Wirkung bei mit Prednisolon behandelten Mäusen. Naltrexone konnte die Wirkung beider endogenen Opiode unterbinden, was für die Wirkung über Opioidrezeptoren spricht. Beide zeigten des weiteren tageszeitliche Wirkungsschwankungen, die bei β -Endorphin deutlicher ausgeprägt waren. Es war, wie auch Melatonin, am späten Nachmittag am effektivsten.

In einem weiteren Versuch testeten MAESTRONI und CONTI (1991) Antiseren gegen β -Endorphin und Met-Enkephalin an pinealektomierten Mäusen und Kontrolltieren. Es zeigte sich, daß nur ein Einfluß bei intakter Epiphyse vorhanden war. Dies spricht für die Freisetzung endogener Opiode durch Melatonin. Anti- β -Endorphin senkt vor allem die Zelldichte im Thymus und Anti-met-Enkephalin vermindert die primäre Antikörperantwort. Außerdem konnte das Versuchsteam mit radioaktiv markiertem Naltrexon zeigen, daß es sättigbare Opioidrezeptoren an der Thymusmembran gibt. Es war ihnen auch möglich, durch die Zugabe von endogenen Opioiden das Naltrexon wieder von diesen Bindungsstellen zu verdrängen.

Versuche mit Mäusen verschiedenen Alters konnten eine altersabhängige Bildung und Antwort auf Melatonin induzierte Immuno-Opiode (MIIO), in diesem Fall β -Endorphin, nachweisen. Bei jungen Mäusen kann Melatonin die Bildung der MIIO noch nicht induzieren. Auch die Gabe von MIIO kann die durch Streß verminderte Immunantwort noch nicht verbessern. Genauere Analysen zeigten, daß es bei beiden Altersgruppen Unterschiede in den Bindungsverhältnissen gibt. Ältere Mäuse scheinen zwei verschiedene Rezeptoren mit niedriger und hoher Bindungsaffinität zu besitzen, mit einer hohen Bindungskapazität des niedrig affinen Rezeptors. Dieser fehlt den jungen Mäusen noch (MAESTRONI et al., 1994 a).

1.4.1.5 Zytotoxizität

Durch zwei abendliche Melatonininjektionen konnte die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität deutlich erhöht werden. Diese Erhöhung erreichte erst am 6. Tag nach Melatoningabe wieder den Ausgangswert. Naloxon, ein Opiatrezeptor-Antagonist, konnte diesen Effekt nicht verhindern. Dies spricht gegen eine Beteiligung eines opiatvermittelten Mechanismus (GIORDANO and PALERMO, 1991).

GIORDANO et al. (1993) konnten später zeigen, daß die immunmodulierende Wirkung des Melatonins jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, denn so reichten im Sommer geringe Mengen aus, um eine Erhöhung der Zytotoxizität zu erreichen, und im Winter war für denselben Effekt ein Vielfaches an Melatonin notwendig.

1.4.1.6 Primäre Antikörper-Antwort

PIOLI et al. (1993) zeigten, daß eine Melatoningabe an normale und immunsupprimierte Mäuse eine signifikante Erhöhung der Antikörperantwort bewirkt. Außerdem kam es zu einer 2,2 mal höheren Bildung von IL-1 durch die stimulierten Makrophagen, zu einer gesteigerten Bildung von TNF- α und zu einer erhöhten Anzahl von Zellen mit Ausbildung der MHC-Klasse-II-Moleküle an ihrer Oberfläche.

Auch MAESTRONI et al. (1987) konnten durch abendliche Melatoningaben eine Erhöhung der primären Antikörperantwort, vor allem IgM und IgG bei Mäusen, feststellen. Die Gabe von Naltrexone konnte den Melatonineffekt jedoch verhindern. Dies spricht für eine immunregulatorische Rolle des Melatonins über opioide Peptide.

Dagegen konnten DEMAS und NELSON (1998) bei der männlichen Hirschmaus keine Wirkung von Melatonin auf den IgM-Spiegel im Serum feststellen. Sie schlossen daraus, daß exogenes Melatonin nur die zellvermittelte Immunität, in ihrer Studie die gesteigerte Milzzellproliferation, verbessert, aber nicht die humorale Immunfunktion.

Melatonin und IgA

Bei immunisierten Mäusen hatte die Gabe von Melatonin eine 62-fache Erhöhung des IgA-Spiegels der Schleimhaut im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe zur Folge. Bei zusätzlicher Konfrontation mit enteropathogenem Rheovirus stiegen die IgA-Spiegel der Versuchsgruppe um das 172-fache. Die Messung des IgAs erfolgte im Fäces.

Diese Versuche unterstreichen die Rolle des Melatonins bei der Immunität der Schleimhaut (ROLLE et al., 2000).

1.4.1.7 Monozyten

Melatonin kann humane Monozyten aktivieren, in höheren Konzentrationen alleine und in niedrigeren Konzentrationen zusammen mit dem Mitogen Lipopolysacharid (LPS). Dies führt in den Monozyten zu vermehrter Zytotoxizität, IL-1 Bildung und H₂O₂-Bildung (MORREY et al., 1994).

1.4.1.8 T-Lymphozyten

Das Anliegen von GONZALEZ-HABA et al. (1995) war die Bestimmung der Hauptzielzellen von Melatonin. So konnten sie hochaffine Bindungsstellen an T-Lymphozyten aber nicht an B-Lymphozyten nachweisen. Unter den T-Lymphozyten waren es vor allem die CD4⁺-Zellen, bei denen eine Melatoninbindung nachgewiesen wurde.

SHAJI et al. (1998) berichten wiederum über eine selektive Wirkung von Melatonin auf die verschiedenen Subtypen der CD4⁺-Zellen. Th1 produziert vor allem IL-2 und IFN- γ , welches die IgG2a-Bildung von B-Zellen fördert. Melatonin verminderte die Bildung dieser Lymphokine und damit auch der IgG2a Unterfraktion. Th2 bildet IL-4, das die IgG1-Bildung in B-Lymphozyten stimuliert. Hier erfolgt eine Erhöhung der IL-4 Bildung durch Melatonin. Diese Melatoninwirkung konnte nur bei mit Antigen stimulierten T-Zellen beobachtet werden.

Weiterhin scheint Melatonin die Reifung von T-Zellen zu fördern. So erniedrigt es die Anzahl der immaturren CD4⁺CD8⁻-Unterfraktion und erhöht die reifere CD4⁺CD8⁺-Subpopulation (MAESTRONI et al., 1994 a).

1.4.1.9 Lymphokine

DI STEFANO und PAULESU (1994) zeigten in ihren Versuchen, daß Melatonin einen Einfluß auf die Zytokinproduktion hat. Bei mit Phytohämagglutinin (PHA) behandelten peripheren, einkernigen Blutzellen kam es bei 22 % nach Melatoninbehandlung in Konzentrationen von 10⁻⁶-10⁻¹⁵ M zu einer verminderten Bildung von IFN- γ und TNF- α . Dieser Effekt konnte ohne vorherige Stimulation nicht erreicht werden. Naloxon hatte in diesem Fall keinen Einfluß.

Fall keinen Einfluß.

Auch ARZT et al. (1988) berichteten schon über eine verminderte IFN- γ Produktion bei Melatoninkonzentrationen von 10^{-3} - 10^{-4} M.

Im Gegensatz dazu berichten MUSCETTOLA et al. (1994) von einer Erhöhung bei niedrigen Melatoninkonzentrationen (10^{-12} , 10^{-9} M), einer Unterdrückung der IFN- γ Produktion bei höheren Konzentrationen (10^{-6} M) von Melatonin und von einer Verhinderung des Melatonineffekts durch Naloxon.

Über die Beteiligung des Opioid-Systems herrscht in diesem Fall keine Einigkeit.

1.4.1.10 Lymphoproliferative- und Autoimmunerkrankungen

CONTI und MAESTRONI (1994) konnten zeigen, daß Melatonin auch nachteilige Wirkungen haben kann. So förderte Melatonin die Leukämiegenese bei Mäusen nach Inokulation von A-Rad-Leukämievirus. Mäuse, die zusätzlich mit Melatonin behandelt wurden, starben deutlich früher als pinealektomierte Mäuse. Die zusätzliche Gabe von Naltrexon verlängerte die Überlebensdauer deutlich. Da das Leukämievirus vermutlich dieselben T-Lymphozyten (CD4+ und/oder CD8+) stimuliert, die auch das Ziel von Melatonin sind, kommt es wahrscheinlich zu einer Überproduktion von MIO und damit zur gesteigerten Proliferation. Genaueres müssen weitere Forschungen noch zeigen.

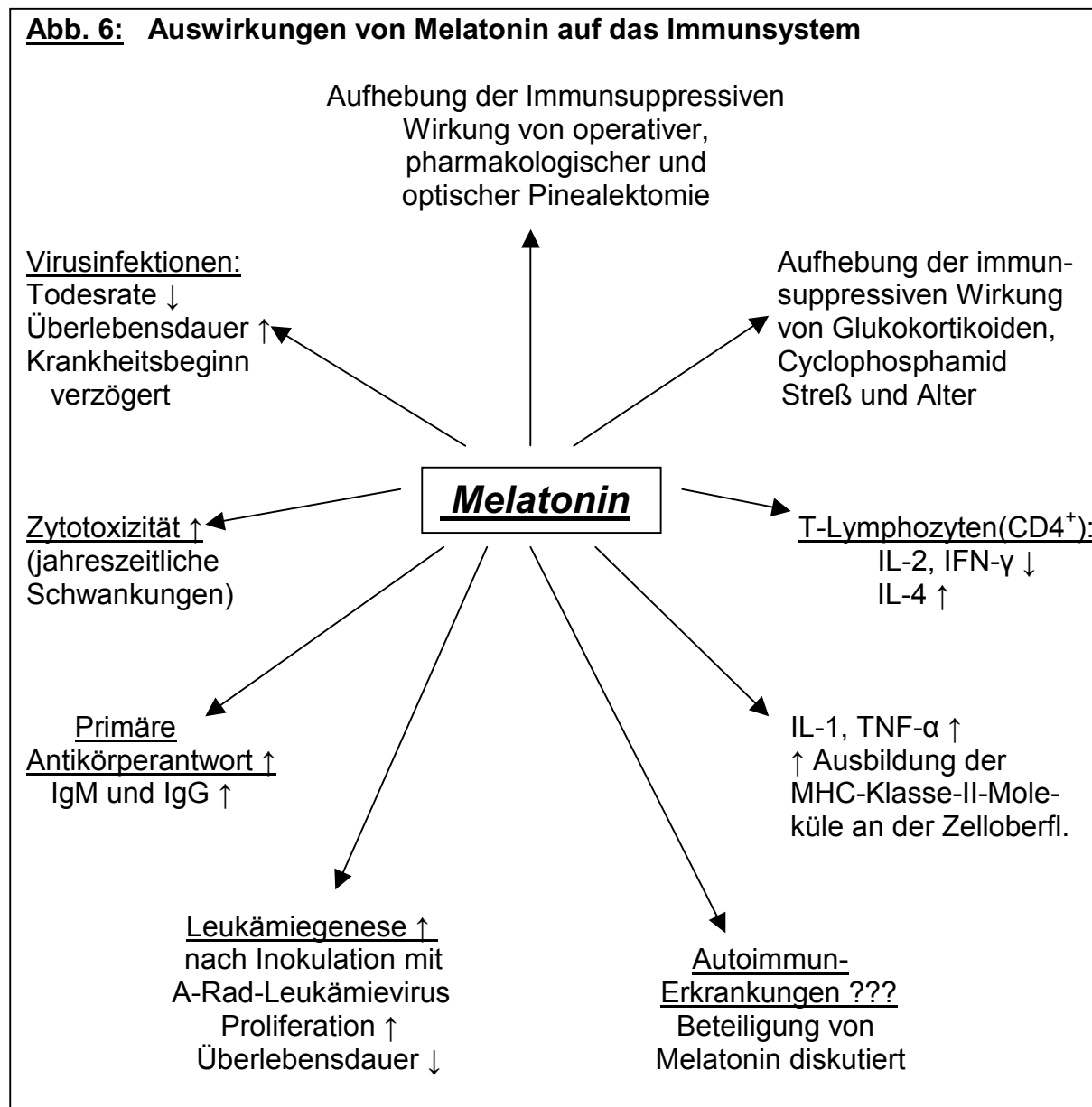
Außerdem wird auf eine mögliche Beteiligung des Melatonins an Autoimmunkrankheiten hingewiesen.

Einen Überblick über die Melatoninwirkungen gibt Abbildung 6.

1.4.1.11 Die Rolle des Zinkpools

Der Zinkpool steht in einer engen Beziehung zur immunogenen Wirkung des Melatonins. MOCCEGANI et al. (1994, 1996) konnten an alten und pinealektomierten Mäusen zeigen, daß sie eine negative Zinkbalance, einen niedrigeren Zinkplasmaspiegel, geringe Konzentrationen von aktiven Thymulin, ein geringes Thymusgewicht, eine geringe Zelldichte des Thymus und einen erniedrigten IL-2 Spiegel aufwiesen. Melatonin oder die Implantation von Epiphysen aus jungen Mäusen in den Thymus konnten diese Parameter deutlich verbessern oder auf das Niveau von jungen Mäusen heben. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Zink-Plasmaspiegel und dem Grad der Thymulinsättigung, dem Thymusgewicht und dem IL-2 Spiegel.

FABRIS et al. (1984, 1991) fanden bei einer reduzierten Zinkverfügbarkeit auch eine verminderte Thymulinaktivität. CHAMPION et al. (1986) zeigten, daß Thymulin chemotaktisch Thymusvorläuferzellen in den Thymus lockt und dort ihre Proliferation fördert. Dies könnte die erhöhte Zelldichte und das erhöhte Thymusgewicht erklären. Die Rolle des Melatonins in diesem Prozeß ist noch nicht geklärt. Es bestehen einige Theorien, z.B. die vermehrte Aufnahme von Zink im Darm, über die Stimulation von dort vorhandenen Melatoninrezeptoren (LEE und PANG, 1991).



1.4.2 Lichteinfluß auf das Immunsystem

FINOCCHIARO et al. (1995) konnten zeigen, daß periphere Blut-Lymphozyten und -Monozyten in vitro in der Lage sind, auf sichtbares Licht zu reagieren. Es war vor allem Licht des grün-blauen Spektrums, welches nach Stimulation durch Phythämagglutinin (PHA) zu einer weiteren Proliferation der Zellen führte, die durch den Einbau von [³H]Thymidin in die DNA meßbar gemacht wurde.

Ein Licht-Dunkel-Schicht-Wechsel von LD 14:10 zu DL 10:14 alle 3 Tage bei Ratten, Mäusen und Fruchtfliegen hatte einen deutlich negativen Einfluß auf das Immunsystem. So wurde bei Mäusen und Ratten die Blutlymphozytenkonzentration um 48 % vermindert. Die Lymphozytenkonzentration sank von 71 % (Kontrolltiere) auf 49,2 %, und auch die Serumhämolysinkonzentration sank signifikant ab. Außerdem wurde die Überlebensdauer bei induzierten Tumoren deutlich verkürzt und deren Wachstum beschleunigt. Darüber hinaus wurde die Lebensdauer von Fruchtfliegen um 9,6 % verkürzt. Die tägliche Gabe von Melatonin konnte diesen Auswirkungen entgegenwirken (LI und XU, 1997).

Verschiedene Autoren berichten bei Mäusen und Ratten von einem positiven Einfluß kurzer Photoperioden und totaler Dunkelheit auf verschiedene Parameter des Immunsystems wie Thymusmasse, T-Lymphozyten, Leukozytenzahl, Proliferation von Milzlymphozyten und verminderte Tumorentwicklung (MAMOUD et al., 1994; BLOM et al., 1994; NELSON und BLOOM, 1994). Beim syrischen Hamster konnte das erhöhte Milzgewicht bei kurzen Photoperioden eindeutig mit der Epiphysenfunktion erklärt werden, da bei pinealektomierten Tieren dieser Effekt nicht auftrat (BRAINARD et al., 1988 b). Diese Lichtregime wären vergleichbar mit jenen, die im Winter in der Natur vorkommen. So wäre die gesteigerte Immunfunktion des Körpers eine sinnvolle Anpassung, um dem Streß, der im Winter durch Kälte oder Nahrungsmangel entsteht, entgegenzuwirken (BLACK, 1994). In Bezug auf die Kälte konnten DEMAS und NELSON, 1996) zeigen, daß es dabei zu einem verminderten IgG Spiegel und einem erhöhten Cortisolspiegel bei der Hirschmaus kommt. Diese Veränderungen können durch gleichzeitig einwirkende kurze Photoperioden wieder auf ein normales Niveau gehoben werden.

BUCHHOLZ und MEHLHORN (1982) untersuchten den Einfluß verschiedener Lichtregime auf das Antikörperbildungsvermögen von Jungschweinen. Dabei stellte sich heraus, daß

ein 4-Phasen Tag mit 2 x 2 Stunden Licht einer Dauerbeleuchtung überlegen ist, eine bessere Antikörperbildung wurde aber bei einem 14 Stunden Lichttag erreicht. Eine Auswirkung der Lichtintensität (130 und 30 lx, oder 70 und 40 lx) auf die Antikörperbildung konnte nicht gemessen werden.

Für eine Bestätigung dieses Ergebnisses müßten die Lichtintensitätsunterschiede aber deutlich höher angesetzt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch NEUMANN und MEHLHORN (1982) bei der Untersuchung der Phagozytoseaktivität von weiblichen Jungschweinen. Weiterhin konnten sie zeigen, daß Naturlicht im Stall bei zunehmender Tageslänge einen positiven Einfluß im Gegensatz zu 14 Stunden Kunstlicht ausübt, bei abnehmender Tageslänge aber dem Kunstlicht unterlegen ist.

Melatonin und IgA

Eine Studie von PARK und TOKURA (1999) am Menschen konnte zeigen, daß IgA im Speichel einen sehr ähnlichen 24 Stunden Rhythmus besitzt, wie Melatonin, d.h. es kommt auch hier zum nächtlichen Anstieg. Eine Lichtintensität von 5000 lx im Vergleich zu 200 lx führte wie beim Melatonin zu einer signifikanten Erhöhung des nächtlichen IgA-Spiegels. Zwischen der IgA-Konzentration und der Gesamtmenge des in den Speichel abgegebenen IgA bestand eine positive Korrelation mit der Melatoninkonzentration im Urin.

1.4.3 Bildung von Melatonin in peripheren einkernigen Blutleukozyten

INF- γ hat einen stimulierenden Effekt auf die Tryptophanaufnahme von Lymphozyten und Monozyten, der durch die Anwesenheit von Serotonin noch potenziert wird. Die Serotoninaufnahme wird durch PHA gesteigert. Bei Vorhandensein von Serotonin im Kulturmedium konnte die Bildung von Melatonin nachgewiesen werden. Eine gesteigerte Bildung wurde durch INF- γ oder durch PHA erreicht (FINOCCHIARO et al., 1988).

ARZT et al. (1988) konnten einen unterdrückenden Effekt von Melatonin und Serotonin auf die Mitogen stimulierte Lymphozytenproliferation und IFN- γ -Bildung feststellen. Weitere Versuche mit Hilfe von Rezeptorantagonisten zeigten, daß Serotonin seine Wirkung über den S₁-Rezeptor entfaltet.

Bei einer genaueren Untersuchung des Stoffwechselweges konnten FINOCCHIARO et al.

(1991) eine lineare Tryptophan-Hydroxylaseaktivität nachweisen. Diese konnte durch die Inkubation mit IFN- γ verdoppelt und mit Serotonin um die Hälfte reduziert werden. Melatonin hatte keinen Einfluß. Weiterhin fördert vor allem Serotonin die Melatoninproduktion, aber auch IFN- γ führt zu einer mäßigen Steigerung. Umgekehrt fördern Melatonin und IFN- γ die Serotoninbildung. Durch verschiedene Versuchsansätze konnte dieses Versuchsteam zeigen, daß die peripheren einkernigen Blutleukozyten alle Enzyme enthalten, die in den Tryptophan-Indole-Pfad einbezogen sind.

Die Autoren zeigen einen möglichen Regelkreis der Synthese von Serotonin und Melatonin auf, vermutlich durch negatives Feedback, vor allem auf die IFN- γ Synthese.

1.4.4 Melatonin und Krebs

Da die Bildung und Entwicklung von Krebs eng mit dem Immunsystem verbunden ist und dieses deutlich von Melatonin beeinflusst wird, zeigten sich auch hier Wechselwirkungen.

So konnte nach Pinealektomie bei Ratten ein vermehrtes Wachstum und vermehrte Streuung transplantierter Tumoren festgestellt werden (BARONE und DAS GUPTA, 1970) und die Überlebenszeit war verkürzt (LAPIN, 1974).

Diese Wirkung müßte aber nicht alleine auf das fehlende Melatonin zurückzuführen sein, sondern es könnten auch andere von der Epiphyse gebildete Stoffe mitwirken. Deshalb wurde die Wirkung von Melatonin näher untersucht.

Eine große Anzahl von Versuchen wurde mit dem durch 7,12-Dimethylbenz(a)anthrazen (DMBA) induzierten Mammakarzinom der Sprague-Dawley Ratte durchgeführt, einem Modellsystem für Brustkrebs. TAMARKIN et al. (1981) konnten mit diesem System zeigen, daß nachmittägliche Melatoningaben die Entstehung von Mammatumoren von 79 % (Kontrollgruppe) auf 20 % senken können.

In einem ähnlichen Versuchssystem konnten SHAH et al. (1984) bei in Dauerlicht gehaltenen Ratten einen ähnlich protektiven Effekt von Melatonin erreichen, der die Tumorzinzidenz um 70 % senkte. Ohne Melatoningaben war bei diesen Tieren der Prolaktinspiegel deutlich erhöht, mit Melatonin konnte er extrem gesenkt werden. Prolaktin ist ein bekannter Stimulator dieser hormonabhängigen Tumoren (MEITES, 1980). So könnte Melatonin eine indirekte Wirkung über die Senkung dieses Hormons bewirken. Bei operativ pinealektomierten Tieren war der Effekt wesentlich geringer, was auf eine zusätzlich tumorhemmende Wirkung der Epiphyse schließen läßt (SHAH et al., 1984).

In einem weiteren Brustkrebsmodell, dem N-Nitroso-N-Methylharnstoff (NMH) induzierten Mammakarzinom weiblicher Ratten, konnte Melatonin in der Promotionsphase, aber nicht in der Initiationsphase die Inzidenz, das Wachstum und die Anzahl der Tumoren senken. Es wurde im Gegensatz zu den beiden vorigen Autoren kein Einfluß auf den Östrogen- und den Prolaktinspiegel gefunden. Melatonin konnte eine erneute Stimulation der Tumoren nach Ovariectomie durch die Gabe von Östrogen verhindern und zwar mit dem gleichen Effekt wie Tamoxifen, einem Östrogenantagonist (BLASK et al., 1991). So könnte Melatonin direkt auf zellulärer Ebene einen antitumorösen Effekt ausüben.

Bei dem im DMBA-Modell induzierten und seriell transplantierten Mammakarzinom der in-gezüchteten Fischer F344-Ratte, können verschiedene Phasen des Tumorstadiums unterschieden werden: langsam wachsende frühe Phasen (z.B. 2. Phase) und schnell wachsende späte Phasen (z.B. 12. Phase). Melatonin konnte nur die langsam wachsende 2. Phase hemmen. Diese beiden Phasen besitzen annähernd keine Östrogen- und Progesteronrezeptoren mehr, so kann die Melatoninwirkung nicht mit veränderten Hormonempfindlichkeiten erklärt werden (BARTSCH et al. 1994 a). In einer weiteren Studie konnten BARTSCH et al. (1995) zeigen, daß nur frühe Tumorstadien zu einer Stimulation des Immunsystems führen, späte Phasen es dagegen eher hemmen. So könnte Melatonin außer auf zellulärer Ebene auch über die Verstärkung der bereits aktivierten Abwehrmechanismen einen Einfluß auf die Tumorentstehung nehmen.

Einige Autoren beobachteten eine veränderte Melatoninsekretion bei Krebspatienten.

TAMARKIN et al. (1982) konnten bei 20 Frauen mit Brustkrebs einen erniedrigten nächtlichen Plasmamelatoninspiegel feststellen. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Erniedrigung des nächtlichen Peaks und der Konzentration der Östrogenrezeptoren des Tumors. Auch BARTSCH et al. (1989) berichten von einer durchschnittlichen Peakerniedrigung von 50 %, die von der Tumorstadiumgröße abhängt: je größer der Tumor, je stärker die Hemmung des Melatoninspiegels. Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen Melatonin und Progesteron- bzw. Androgenrezeptoren, aber nicht zu den Östrogenrezeptoren.

Es kommt aber nicht nur zu einer Erniedrigung des Melatoninspiegels, sondern in den frühen Phasen des Tumorstadiums (Phase 2) auch zu einem 30-50 % erhöhten Melatoninspiegel (BARTSCH et al., 1995)

Bei Prostatakrebspatienten zeigte sich ähnlich wie bei den Brustkrebspatienten eine von der Tumorstadiumgröße abhängige Verminderung der nächtlichen Melatoninkonzentration im Blut (BARTSCH et al., 1994 b).

Der anfänglich erhöhte Melatoninspiegel wird durch eine gesteigerte Aktivität der Serotonin-N-Acetyltransferase hervorgerufen (BARTSCH et al., 1994 c).

Der nächtliche Abfall des Melatonins in späteren Phasen wird wahrscheinlich durch einen Abfall des zirkulierenden Tryptophans bewirkt. Dieser kommt vermutlich durch einen vermehrten Abbau in der Leber auf Grund einer gesteigerten Aktivität der Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) zustande. Glukokortikoide sind Induktoren der IDO (CURZON und GREEN, 1971), und diese findet man in erhöhten Konzentrationen bei Tumortieren (BARTSCH et al., unveröffentlichte Resultate, gelesen in BARTSCH und BARTSCH, 1997). Dies weist auf einen adrenokortikalen Streß hin, der durch die maligne Erkrankung hervorgerufen wird.

Die mögliche Bedeutung von Melatonin in der Krebstherapie wurde unter anderem von LISSONI et al. (1994) untersucht, die sich mit einer Kombinationstherapie von Melatonin und IL-2 beschäftigten. In einer randomisierten Studie konnten sie zeigen, daß diese Kombinationstherapie eine deutlich bessere Wirkung auf die Tumorrogression und die Überlebensdauer zeigt als IL-2 alleine und besser verträglich war. So konnte Melatonin die durch IL-2 induzierte Thrombozytopenie in 70 % der Fälle wieder aufheben (LISSONI et al., 1995).

NERI et al. (1995) demonstrierte, daß Melatoningaben bei Tumorpatienten zu einer Erhöhung der Zytokinproduktion führen. Es kam zu einer Steigerung des TNF- α um 28 %, des IL-2 um 51 % und des INF- γ um 41 %. Dies zeigt, daß Melatonin bei Tumorpatienten über eine Aktivierung von T-Zellen, Makrophagen und anderen Abwehrzellen wirkt.

Unabhängig von dem direkten Effekt von Melatonin auf den Tumor, konnten MAESTRONI et al. (1994 b, c) einen protektiven Effekt während der Chemotherapie feststellen. So konnte Melatonin schon in sehr geringen Dosen der toxischen Wirkung dieser Agenzien auf das Knochenmark entgegenwirken, in dem es die haematopoetischen Funktionen wiederherstellte. Es wirkt über T-Lymphozyten, die IL-4 ausschütten, welches Stromazellen im Knochenmark anregt, Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) zu bilden. Bei gemeinsamer Gabe von Melatonin und Chemotherapeutikum kam es zu keiner Behinderung der Antikrebstherapie durch Melatonin.

Es besteht die begründete Annahme, daß außer Melatonin in der Epiphyse noch andere unbekannt Substanzen vorkommen, die eine Antitumoraktivität ausüben. So konnte Melatonin das durch Pinealektomie stimulierte Tumorwachstum nur teilweise wieder rückgän-

gig machen (SHAH et al., 1984). Dies spricht für eine wichtige Rolle der Epiphyse im Tumorgeschehen.

NOTEBORN et al. (1988, 1989) und BARTSCH et al. (1987) konnten mit ovinen Zirbeldrüsenextrakten in vitro eine Hemmung von humanen Melanomzellen erreichen. Sie zeigten daß diese Substanzen sich von den bereits bekannten unterscheiden.

BARTSCH et al. (1994 a) demonstrierten in vitro, daß fortgeschrittene Tumorzellen der Phase 12, die auf Melatonin nicht mehr ansprechen, durch diese Zirbeldrüsenextrakte gehemmt werden. Die Molekülgröße dieser Substanzen beträgt weniger als 1000 Dalton.

Es bedarf noch einiger Forschungsarbeit diese Substanzen zu identifizieren, um sie für die Krebstherapie nutzen zu können.

1.4.5 Mechanismen der Melatoninwirkung

1.4.5.1 Bindungsorte von Melatonin

Der Nachweis von Melatoninbindungsstellen an Zellen des Immunsystems unterstreicht die wichtige Rolle des Melatonins in diesem Bereich.

So konnten YU et al. (1991) Bindungsstellen in der Entenmilz nachweisen und diese genauer untersuchen. Dabei stellten sie fest, daß sie alle Kriterien eines Hormonrezeptors erfüllen: Sie sind sättigbar, reversibel, spezifisch und von hoher Affinität. Weitere Analysen ließen eine einzige Klasse dieses Rezeptors vermuten. Im tierartigen Vergleich ließen sich hohe Rezeptordichten bei der Ente, dem Huhn, der Taube und dem Meerschweinchen feststellen. Bei der Maus war die Dichte geringer, aber nachweisbar, hingegen konnten bei der Rattenmilz keine Rezeptoren nachgewiesen werden.

Dagegen konnten RAFII-EL-IDRISSI et al. (1995) auch Bindungsstellen in der Rattenmilz nachweisen. Sie konnten weitere Eigenschaften der Bindungsstellen erforschen: Zeit und Temperaturabhängigkeit, aber auch Lichtabhängigkeit, die vermutlich über die Anzahl der Rezeptoren gesteuert wird.

Der erstmalige Nachweis von Melatoninrezeptoren im Thymus gelang LOPEZ-GONZALEZ et al. (1993 a). Die Analysen zeigten zwei Klassen von Rezeptoren, von denen vermutlich nur die hochaffinen Bindungsstellen eine physiologische Bedeutung besitzen.

Auch in humanen Lymphozyten konnten Rezeptoren nachgewiesen werden. Es scheinen

hier zwei verschiedene Arten vorzukommen: ein hochaffiner Rezeptor, der bei Vorhandensein von vasoaktiven intestinalen Peptid (VIP) zu einer Erhöhung des c-AMP-Spiegels führt und ein niedrig affiner, der die Erhöhung von c-GMP bewirkt. Melatonin entfaltet seine Wirkung bei ersterem nur mit VIP und hat dann einen synergistischen Effekt, der auch schon bei physiologischen Konzentrationen vorhanden ist. Dem VIP verwandte Stoffe führen nicht zu diesem Effekt. Bei Anwesenheit des Phosphodiesterase-Hemmers IBMX, der einen ähnlichen synergistischen Effekt wie Melatonin hat, war Melatonin wirkungslos. So könnte auch Melatonin über die Hemmung der Phosphodiesterase wirken (LOPEZ-GONZALEZ et al., 1992 a und b).

Die Bindung von Melatonin erfolgte zum größten Teil an die CD4+ Fraktion der Lymphozyten (GONZALEZ-HABA et al., 1995).

LOPEZ-GONZALEZ et al. (1993 b) gelang auch der Nachweis von Melatoninbindungsstellen an humanen neutrophilen Granulozyten mit den charakteristischen Eigenschaften eines Rezeptors. Die Daten sprechen für eine einzige Rezeptorklasse, die auf höhere Melatoninkonzentrationen anspricht, als sie im Serum bei Nacht vorkommen. Deshalb ist die physiologische Rolle dieser Rezeptoren noch nicht geklärt. Man vermutet lokale Wirkungen des in Lymphozyten und Monozyten gebildeten Melatonins, das vor Ort höhere Konzentrationen erreichen könnte.

STEINHILBER et al. (1994) konnte intrazelluläre Melatoninrezeptoren in B-Lymphozyten nachweisen. Es handelt sich hierbei um Retinoid-Z bzw. Retinoid-Orphan Rezeptoren (RZR/ROR α). Diese führen über das 5-Lipoxygenase Gen zu einer Verminderung der 5-Lipoxygenase-Aktivität, die vor allem die Bildung von Leukotrienen beeinflusst.

Einen weiteren Bindungsort stellt das intrazelluläre Calmodulin da. Diese Bindung ist sättigbar, reversibel, Ca⁺⁺ abhängig, selektiv und hochaffin. Die Bindung von Melatonin führt zu einer Hemmung der Phosphodiesteraseaktivität. Da von Calmodulin weitere Wirkungen ausgehen, wie z.B. die Veränderungen am Zytoskelett der Zelle, hat Melatonin hier die Möglichkeit die Zellaktivität zu regulieren und zu synchronisieren (BENITEZ-KING et al., 1993)

Schließlich wird eine direkte Wirkung von Melatonin auf die Phospholipase C diskutiert. Da es ein sehr lipophiles Molekül ist, kann es die Zellmembran passieren und in der Zelle direkt wirken. Monozyten werden vermutlich über diesen Weg aktiviert (MORREY et al., 1994).

1.4.5.2 Indirekte Wirkung über andere endokrine Mechanismen

Außer dieser direkten Wirkung auf das Immunsystem wirkt Melatonin indirekt immunstimulierend über den Einfluß auf die Synthese und Freisetzung anderer Hormone. In einigen Studien wurde ein akut stimulierender Effekt des Melatonins auf den Prolaktin Spiegel beschrieben (LU und MEITES, 1973; VAUGHAN et al., 1978; KRAMER und BEN-DAVID, 1978). GAGNERAULT et al. (1993) konnten Prolaktinrezeptoren im Immunsystem nachweisen und deren Erhöhung bei autoimmunen Prozessen feststellen. HARTMANN et al. (1989) konnten die Lymphozytenproliferation mit Prolaktinantikörpern hemmen, was für eine bedeutende Rolle des Prolaktins im Immunsystem spricht.

Auch TRH scheint eine Rolle bei der Stimulation des Immunsystems zu spielen. PIERPAOLI und YI (1990) konnten vor allem einen Effekt auf die T-zellabhängige Immunität nachweisen. So konnte die Gabe von TRH die Prednisolon bedingte Verminderung des Thymusgewichtes bei Mäusen wieder rückgängig machen, ein Effekt, den auch Melatonin ausübt (MAESTRONI et al., 1988). Melatonin könnte also indirekt, über die Regelung der TRH-Ausschüttung im Hypothalamus, diesen immunstimulierenden Effekt bewirken.

Weiterhin beeinflussen Licht und Melatoninbehandlung die Reproduktion und den Sexualhormonspiegel, so daß eine Einbeziehung der Hypothalamus-Epiphysen-Gonaden-Achse vermutet wird (BRAINARD et al., 1988 b).

Adrenerge Steroide spielen vermutlich auch eine Rolle, da die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden durch Melatonin aufgehoben wird (AOYAMA et al., 1987). Der Thymus wurde als Ziel dieser gemeinsamen Wirkung vorgeschlagen, denn Melatonin übt eine steroidabhängige Stimulation auf den Glukortikoidrezeptor des Rattenthymus aus und eine Kortikosteroid induzierte Immunsuppression rief eine Veränderung der $2^{(125)}\text{I}$ Jodmelatonin Bindung am Ententhymus hervor (PERSENGIEV et al., 1991; POON et al., 1994).

Die indirekte Wirkung des Melatonins über das Opioid-System wurde mit dem Thema Streß bereits abgehandelt.

Es zeigt sich, daß hier komplexe Wechselwirkungen zwischen Neuroendokrinium und dem Immunsystem bestehen, deren genaue Abläufe aber noch nicht bekannt sind. Es wird noch intensive wissenschaftliche Arbeit notwendig sein, um ein klareres Bild des Zusammenspiels der beiden Systeme zu bekommen.

1.4.6 Produkte des Immunsystems, die die Epiphyse beeinflussen

Es sind vor allem Zytokine, die einen Einfluß auf die Epiphysenfunktion auszuüben scheinen.

So vermindert die Gabe von IL-1 (α und β) die Melatoninbildung in der Epiphyse der Ratte und senkt damit den Plasmamelatoninspiegel. Die Gabe von IL-1 Rezeptor-Antikörpern kann diesen Effekt rückgängig machen. Es handelt sich hierbei um eine rezeptorvermittelte, dosisabhängige, die Melatoninbildung unterdrückende Wirkung des IL-1 (MUCHA et al., 1994)

WITHYACHUMNARNKUL et al. (1991) konnten anhand von IFN- γ bei der Ratte zeigen, daß dieses zwei verschiedene Wirkungen ausüben kann. Bei intakter sympathischer Innervation führte es zu einer Verminderung der N-Acetyltransferase Aktivität in der Epiphyse, vermutlich über den Einfluß auf die Nervenendigung. Bei denervierten Zirbeldrüsen kommt es zur Steigerung der Melatoninproduktion, vermutlich über direkte Wirkung auf die Pinealozysten. Es konnte kein Einfluß des INF- γ auf die HIOMT- Aktivität und den c-AMP-Spiegel festgestellt werden.

Eine Erhöhung des Plasmamelatoninspiegels wird durch den Einfluß von Granulozyten-Makrophagen-Colony-stimulating-Factor (GM-CSF) und durch Granulozyten-Colony-stimulating-Factor (G-CSF) bewirkt. Da höhere Konzentrationen eine weitere Erhöhung des Melatonins nach sich ziehen, handelt es sich hierbei um eine positive Korrelation (ZYLINSKA et al., 1995).

1.4.7 Schlußfolgerung

Die Untersuchungen zeigen, daß eine Wechselwirkung zwischen Immunsystem und Melatonin besteht. Es werden weitere Forschungen nötig sein, um die genauen Mechanismen und bisherige widersprüchliche Untersuchungen aufzuklären und damit Chancen, die Melatonin im klinischen Bereich bietet, wie z.B. Immunstimulation und Unterstützung der Krebsbehandlung, zu nutzen.

2. Immunglobulin A

2.1 Besonderheiten des IgA

Immunglobulin A (IgA) ist das Hauptimmunglobulin der externen Sekretion. Es wird in speziellen Zellen gebildet, die in den Epithelien der Schleimhäute des Körpers vorkommen. Es dient der ersten Abwehr von Erregern aus Aerosolen, der Umwelt und der Nahrung (UNDERDOWN und SCHIFF, 1986), denn die Schleimhaut stellt die größte Kontaktfläche des Immunsystems mit der Umwelt dar.

2.1.1 Struktur

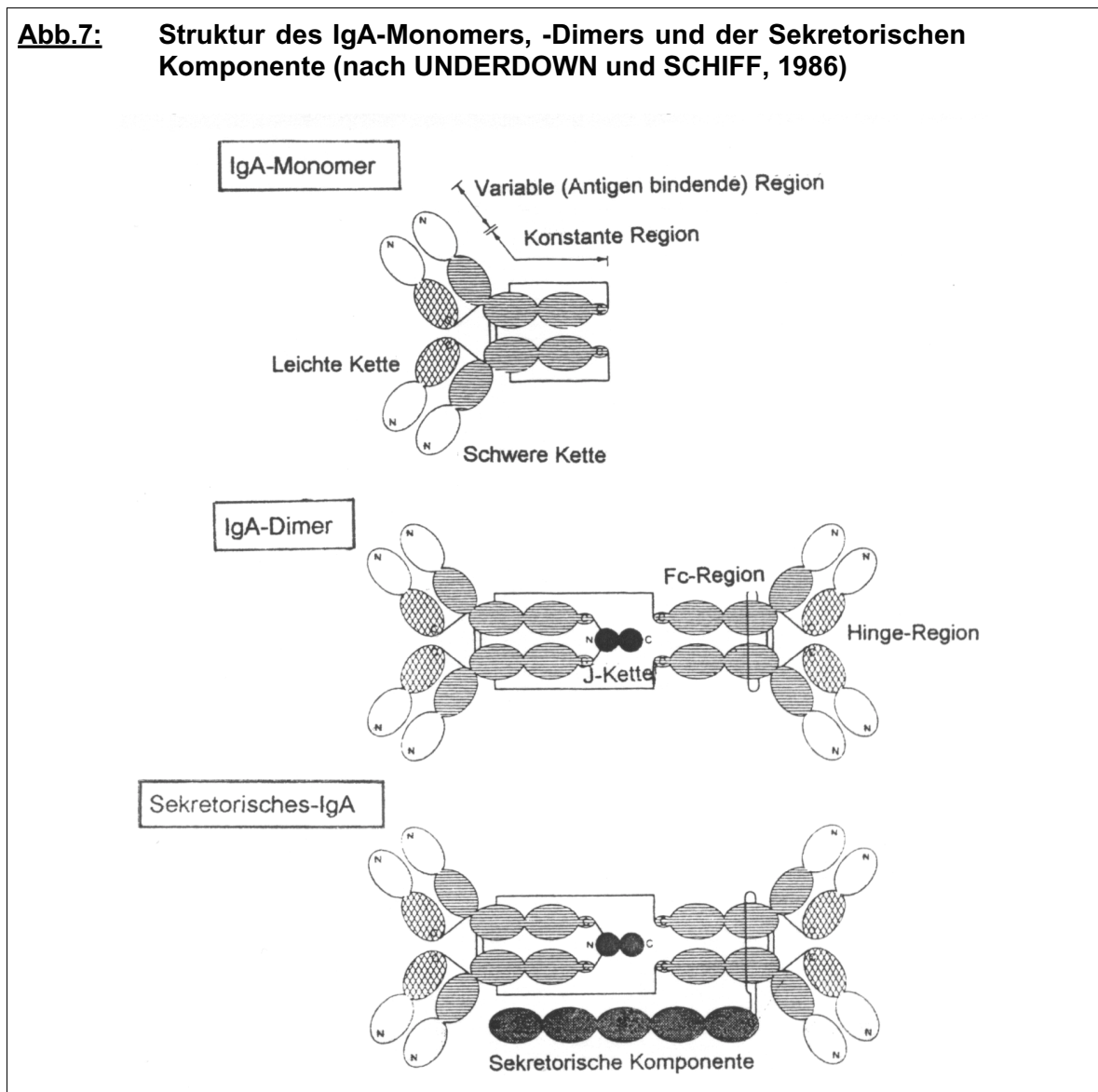
Wie auch die anderen Immunglobulin-Klassen besteht IgA aus vier Ketten monomerer Untereinheiten, zwei schweren α -Ketten und zwei leichten Ketten (κ und λ), mit zwei Antigenbindungsstellen. Einige seiner unverwechselbaren Besonderheiten sind sicher für die Funktion als sekretorischer Antikörper von Bedeutung. IgA besitzt die Fähigkeit zu polymerisieren. Wie auch IgM besitzt IgA eine spezielle Verlängerung des C-Terminals, die ein zusätzliches Cystein beinhaltet. Diese kann die Verbindung der Monomere unterstützen. Als spätes Ereignis der Synthese startet die J-Kette die Polymerisation und wird dabei in das Molekül eingebaut (KOSHLAND, 1985). Das Endprodukt ist beim IgA in der Regel ein Dimer, nur vereinzelt entstehen in geringer Zahl Trimere, Tetramere und Pentamere (RADL et al., 1974).

Diese Polymerisation ist für den Transport über die Schleimhaut wichtig, es steigert die Bindungsstärke zum Antigen und es erhöht die Resistenz gegenüber dem proteolytischen Abbau (UNDERDOWN und DORRINGTON, 1974).

Die Anzahl aktiver Gene bzw. Unterklassen ist zwischen den Spezies unterschiedlich. So gibt es bei der Maus nur eine, beim Kaninchen aber mindestens drei Unterklassen des IgA (KNIGHT et al., 1984). Beim Menschen unterscheidet man zwei Unterklassen: IgA1 und IgA2. Die wichtigsten Unterschiede liegen in der Länge und Zusammensetzung der Hinge-Region (siehe auch Abb. 7) (LIU et al., 1976; TSUZUKIDA et al., 1979). Diese Region ist gegenüber Proteasen empfindlich und damit ein möglicher Angriffsort bakterieller Enzyme (PLAUT, 1983). Dies könnte sogar soweit gehen, daß dadurch ein Selektionsdruck zwischen den beiden Klassen entstanden ist, der dazu führte, daß ca. 80 % des IgA im Serum monomer ist und ca. 80 % des IgA1 dort vorkommt. In der Schleimhaut findet man dagegen ca. 40 %

der IgA2-Unterklasse und 90 % ist polymer (DELACROIX et al., 1982).

Abb.7: Struktur des IgA-Monomers, -Dimers und der Sekretorischen Komponente (nach UNDERDOWN und SCHIFF, 1986)



2.1.2 Synthese

Die Bildung von IgA erfolgt in Zellen der B-Zell-Linie, in Lymphgeweben und der Schleimhaut. Der Ursprung dieser IgA produzierenden Zellen liegt nach CEBRA et al. (1977) in den Darm- und Bronchus-assoziierten Lymphgeweben (GALT und BALT). Das Mikromilieu dieser Bereiche mit regulatorischen T-Zellen und Hilfszellen, wie zum Beispiel Makrophagen, gibt den IgA-Vorläuferzellen ein Differenzierungspotential und eine Antikörperspezifität für Umweltantigene mit. Von dort gelangen sie in die Lymphbahn, weiter in die Zirkulation und dann in die Sekretionsgewebe, wo sie zu IgA-produzierenden Plasmazellen heranreifen (MICHALEK et al., 1983; CEBRA et al., 1983).

2.1.3 Transport

Die Hauptrolle spielt IgA im sekretorischen Milieu der Schleimhäute, wo es die vorherrschende Immunglobulin-Klasse darstellt. Die Epithelzellen der Mukosa bilden aber eine strenge Barriere zwischen dem Ort der IgA-Bildung und dem Ort der Sekretion, dem Lumen der Schleimhaut. Deshalb ist ein spezieller Transportmechanismus vorhanden, der im folgenden näher beschrieben werden soll.

Der IgA-Transport findet in vielen Schleimhautregionen statt, vom Gastrointestinaltrakt über den Respirationstrakt zu den Tränendrüsen, den Speicheldrüsen, dem Urogenitaltrakt, dem Uterus und der Haut. Bis auf eine Ausnahme (Leber, Gallensekretion) sind diese Gewebe von dem zirkulierendem Antikörperpool durch eine Basalmembran getrennt (DAHLGREN et al., 1981; SULLIVAN und ALLANSMITH, 1984; DELACROIX et al., 1983). Damit stammt die IgA-Sekretion vor allem aus der lokalen Synthese und kann rasch auf den physiologische Bedarf reagieren (WIRA und SULLIVAN, 1985).

Ein wichtiger Schritt zur Aufklärung dieses Mechanismus wurde durch die Entdeckung der Sekretorischen Komponente (SC) am IgA-Molekül geliefert (TOMASI et al., 1965; SOUTH et al., 1966)

Einige Autoren konnten zeigen, daß es sich beim IgA-Transport-Rezeptor um ein membrangebundenes Analog der SC handelt (FISHER et al., 1979; LEMAITRE-COELHO et al., 1981; BRANDTZAEG und PRYDZ, 1984; SCHIFF et al., 1986). Freies SC bindet eng an die Fc-Region von polymeren IgA oder auch IgM, aber nicht an Monomere oder Immunglobuline anderer Klassen (WEICKER und UNDERDOWN, 1975). Warum hier eine Bevorzugung der polymeren Form auftritt, ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Überlegungen, daß sich diese Form in der Evolution durchgesetzt hat, denn auch Fische scheiden über die Galle dimere Antikörper aus (LOBB und CLEM, 1981). Auch das in der Schleimhaut gebildete IgA besitzt bereits die polymere Form. Vermutlich ist diese Form essentiell, um die Aufgaben eines sekretorischen Antikörpers zu erfüllen (UNDERDOWN und SCHIFF, 1986).

Die Bindung zwischen SC und IgA ist hochaffin und erfolgt zuerst über nicht-kovale Bindungen und schließlich über Disulfid-Brücken-Bindungen (LINDH und BJORK, 1977). Die Affinität beträgt für polymere Immunglobuline mindestens 10^{10} M^{-1} und ist so ausreichend hoch, damit der Komplex sich während des Transportes durch die Schleimhaut nicht trennt (Schiff et al., 1979).

Der IgA-Transport ist einzigartig, da nur bei ihm ein Teil des Rezeptors, nämlich die

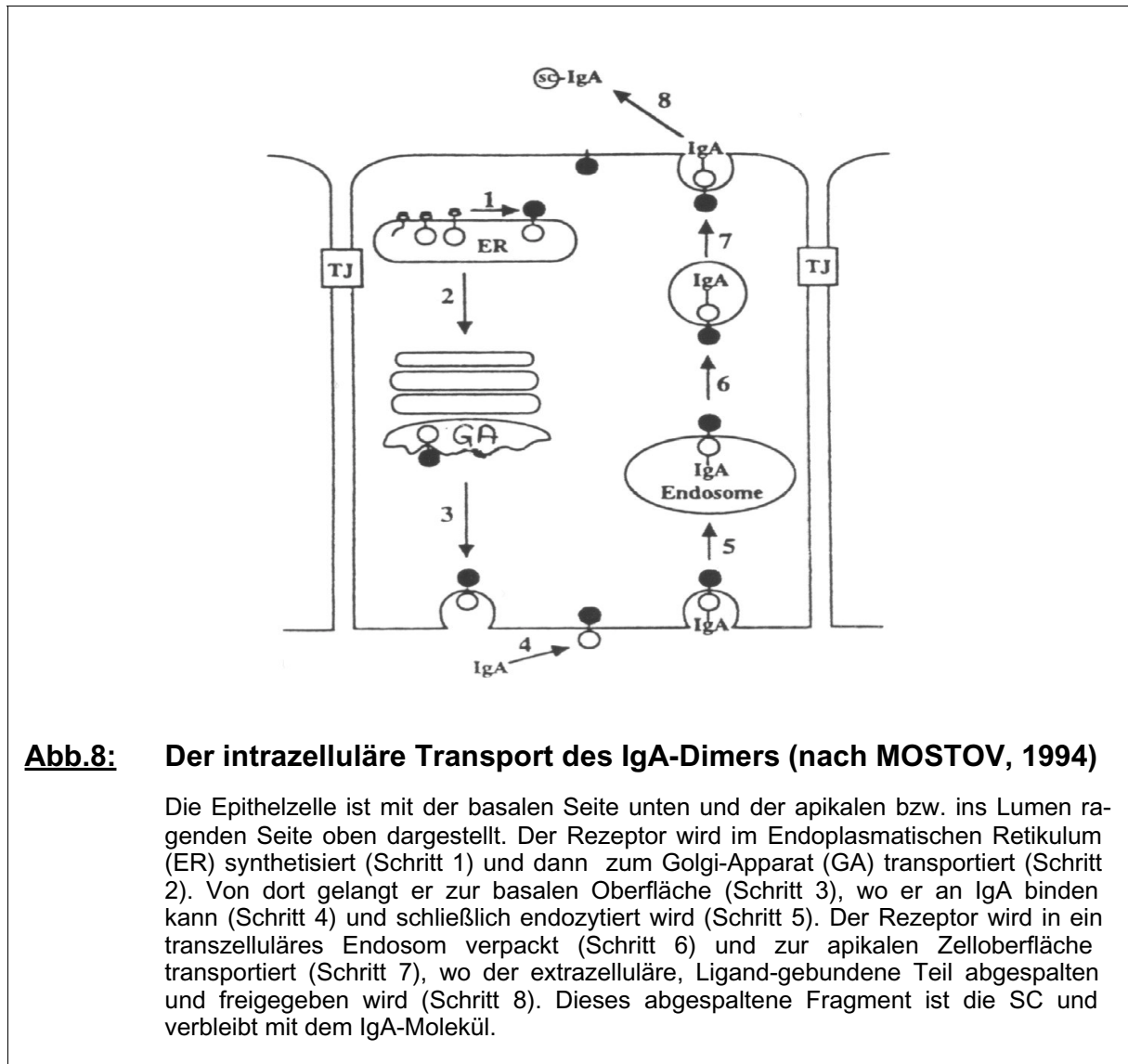
Sekretorische Komponente, am IgA-Molekül verbleibt, nachdem es durch Exozytose aus der Zelle geschleust wurde. Der Sinn darin liegt im zusätzlich verbesserten Schutz vor proteolytischer Spaltung (UNDERDOWN und DORRINGTON, 1974). Ein häufiger Mechanismus in Zellen, um den Ligand-Rezeptor-Komplex zu entkoppeln, ist die Schaffung eines sauren Milieus. Bei dem IgA-SC-Komplex wäre dieser Versuch sinnlos, denn der Komplex ist resistent gegenüber pH-Wert Änderungen (WEICKER und UNDERDOWN, 1975). So bleibt nur die Möglichkeit den Rezeptor mit abzugeben.

Das SC-Molekül muß zwei Funktionen erfüllen, zum einen muß es an der einen Seite der Zelle an die Membran gebunden sein, um die IgA-Moleküle abzufangen, zum anderen muß es aber auf der anderen Zellseite nach dem Transport frei abgegeben werden können. Durch die Isolation der mRNA der SC beim Kaninchen konnte dieses Phänomen aufgeklärt werden. Die mRNA kodiert für ein größeres Polypeptid als die SC. Es handelt sich hierbei um die Transmembranform. Bei dem Weg durch die Membran wird ein Teil abgespalten, und es bleibt die SC mit der Bindung an das IgA-Molekül übrig (MOSTOV et al., 1980). Die initiale Synthese des IgA-Rezeptors als Transmembran-Protein scheint für alle Spezies gültig zu sein, so wurde auch beim Menschen nur ein einziges Gen gefunden, welches für die SC kodiert. Auch dieses Gen produziert ein Protein mit einem Membran-Anker-Segment (MOSTOV und BLOBEL, 1982).

Mehrere Studien konnten den Syntheseweg des Rezeptors aufklären (MULLOCK et al., 1980 a; MOSTOV und BLOBEL, 1982; SOLARI und KRAEHENBUHL, 1984; SZTUL et al., 1985). Die Bildung des Transmembranproteins erfolgt zuerst im rauhen Endoplasmatischen Retikulum. Im Golgi-Apparat erhält es seine H-Resistenz über die Modifizierung von Oligosachariden. Danach erscheint es auf der Zelloberfläche, bindet ein IgA-Molekül und wird, in Vesikel eingeschlossen, durch die Zelle geschleust, wo es auf der anderen Zellseite über die Verschmelzung der Vesikel mit der Membran wieder abgegeben wird. Die Abspaltung des Membran-Anker-Segments erfolgt erst kurz vor der Abgabe durch die Zelle. Der genaue Mechanismus der Abspaltung und der Verbleib des Anker-Segments ist noch ungeklärt (siehe auch Abb. 8).

Die Regulation der Endozytose des IgA-Rezeptors scheint nicht über die Induktion durch IgA zu laufen. So konnten MULLOCK et al. (1980 b) zeigen, daß auch bei der Perfusion der Leber mit einem künstlichen Medium immer noch SC in die Galle abgegeben wird. Auch UNDERDOWN und SCHIFF (1986) konnten bei der

Leberperfusion mit Blut nach 5 Stunden, nachdem bereits das gesamte IgA verbraucht war, noch SC in der Galle nachweisen. Des weiteren findet man im intakten Tier das meiste SC in freier Form, d.h. daß der Rezeptor nur zu weniger als 50 % mit endogenem IgA gesättigt ist.



2.1.4 Funktion

Die Rolle des IgA im Blut ist nur wenig geklärt. Da zirkulierendes IgA vor allem von den Schleimhäuten stammt, macht es seine Spezifität dafür geeignet, die wenigen Nahrungs- und Bakterienantigene, die über den Darm in die Zirkulation aufgenommen werden, zu absorbieren. Es kann wichtig sein, vor allem Nahrungsantigene schnell zu entfernen, bevor diese eine umfangreichere Immunantwort auslösen, bei der Kapazitäten des Immunsystems für bedeutendere Infektionen verloren gehen

(UNDERDOWN und SCHIFF, 1986).

Die wichtigste Funktion des IgA ist es sicher, den Wirt vor einwandernden Mikroorganismen zu schützen, die ihren Angriff von der Außenseite der Schleimhaut beginnen. Die Aggregation der Mikroorganismen im Lumen kann die Wanderung zur Schleimhaut verhindern und damit die Invasion des Wirtes. Dafür ist IgA bestens geeignet, denn einerseits besitzt es durch die Polymerisation eine stärkere Bindungskraft zum Antigen und andererseits die Möglichkeit zur Quervernetzung mehrerer Partikel (ISHIZAKA et al., 1965).

Wenn Mikroorganismen wie Viruspartikel die Schleimhautoberfläche erreichen, binden sie diese über ihre Rezeptoren an die Zelloberfläche. Diese Bindung kann dadurch verhindert werden, daß der Antikörper entweder die Bindungsstelle blockiert, eine sterische Behinderung darstellt oder Änderungen in der Beschaffenheit hervorruft (LACHMANN, 1985; DIMMOCK, 1984). Andere Autoren konnten zeigen, daß Bakterien auf ähnliche Weise davon abgehalten werden können, an Schleimhautoberflächen anzuhaften (WILLIAMS und GIBBONS, 1972; FUBARA und FRETER, 1973; SVANGBORG-EDEN und SVENNERHOLM, 1978).

Dadurch, daß IgA die Bewegung der Mikroorganismen behindert und die Bindung an die Schleimhautoberflächen verhindert, macht es sie angreifbar für die natürlichen Reinigungsmechanismen der Schleimhaut, wie zum Beispiel Lysozym, Peroxidase, Laktoferrin und α -Lactalbumin, aber auch den Zilien im Respirationstrakt wird die Entfernung der Mikroorganismen erleichtert (MC NAAB und TOMASI, 1981; HERLEA, 1983).

IgA hat aber auch noch die Möglichkeit das Einschleusen des Mikroorganismus zu verhindern, wenn dieser bereits an die Zelloberfläche gebunden hat (TAYLOR und DIMMOCK, 1985). Weiterhin wird ihm eine Rolle als Antitoxin zugesprochen. So kann es den Effekt des Cholera-toxins minimieren, indem die Bindung der B-Untereinheit an die Epithelzelle des Wirtes verhindert wird (PIERCE und REYNOLDS, 1975).

KAETZEL et al. (1991) beschreiben einen Transport von IgA gebundenen Immunkomplexen die in gleichem Maße von den Membranrezeptoren der Schleimhaut ausgeschleust werden wie das freie IgA. Die Eliminierung dieser vor allem in der Schleimhaut entstandenen Immunkomplexe könnte eine weitere wichtige Funktion des IgA-Moleküls sein.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß IgA auch eine Rolle bei der Antikörper-abhän-

gigen-zellvermittelten-Zytotoxizität (ADCC) spielt. So konnten GAULDIE et al. (1983) und FANGER et al. (1983) eine Rezeptorregion an peripheren und Alveolarmakrophagen, an Lymphozyten und Neutrophilen nachweisen, die spezifisch für die Fc-Region des IgA-Moleküls ist. Diese Rezeptoren konnten in vitro eine ADCC der IgA sensibilisierten Ziel-Zellen auslösen (FANGER et al., 1983; LOWELL et al., 1980; TAGLIABUE et al., 1984). IgA könnte auch eine bedeutende physiologische Rolle bei der Auslösung der ADCC spielen, vorausgesetzt es sind geeignete Effektorzellen im Schleimhautmilieu vorhanden.

2.1.5 Einflußfaktoren auf die IgA-Konzentration im Speichel

Das Alter hat einen Einfluß auf die IgA-Konzentration und die Speichelflußrate. Bei neugeborenen Kindern ist schon am ersten Tag bei 74% IgA und bei 94,5 % die freie SC nachweisbar. Diese beiden Parameter sind signifikant vom Speichelfluß abhängig. Der Speichelfluß ist in diesem Alter noch sehr gering und ergibt geringe IgA-Konzentrationen bezogen auf die Minute mit 4,51µg/min, die absolute IgA-Konzentration erreicht aber schon Werte von Erwachsenen mit 175,37 µg/ml (SEIDEL et al., 2001).

GLEESON et al. (1991) untersuchten Kinder von 6 Monaten bis zu 5 Jahren und konnten dabei steigende absolute IgA-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter nachweisen. Bei Kindern, die an Infektionen litten, wurden erhöhte IgA-Konzentrationen gemessen. Die Speichelflußrate blieb in dieser Studie unberücksichtigt, deshalb sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten.

Bei Schulkindern zeigt sich bei der absoluten IgA-Konzentration eine Erhöhung mit dem Alter, wenn diese Konzentration aber auf die Speichelflußrate bezogen und in µg/min angegeben wird, gibt es keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen (NUESSLEIN et al., 1995).

Bei älteren Personen (60-80 Jahre) sinkt die IgA-Sekretionsrate und der Speichelfluß im Vergleich zu jüngeren Personen (20-30 Jahre) signifikant ab (MILETIC et al., 1996).

Auch KUGLER et al. (1992) konnten das Alter und die Speichelflußrate als wichtigste Einflußfaktoren bestätigen, sie konnten aber keinen Einfluß von Kortisol, Katecholaminen und der Stimmungslage auf den IgA-Spiegel im Speichel nachweisen.

RANTONEN und MEURMAN (2000) zeigten zusätzlich eine positive Korrelation des

IgA zum Gesamtproteingehalt im Speichel. Im Gegensatz dazu führte die Stimulation des Speichelflußes aber zu anderen Ergebnissen. Denn der IgA-Spiegel sank während der Stimulation, der Gesamtproteinspiegel zeigte sich aber nahezu unverändert oder erhöht (BRANDTZAEG, 1971; OBERG et al., 1982). Auch eine Schwangerschaft führt zu erhöhten Gesamtproteinkonzentrationen im Speichel, obwohl die IgA-Konzentration unverändert bleibt (DONAT et al., 1977). Den gleichen Effekt zeigt intensives Training. Hierbei bleibt die IgA-Konzentration unverändert, es kommt aber zu 3-fach erhöhten Gesamtproteinwerten direkt nach dem Training (WALSH et al., 1999). Es gibt also Einflüsse, die nur den Gesamtproteingehalt betreffen, aber den IgA-Spiegel unverändert lassen oder umgekehrt. Deshalb ist die Angabe des IgA in mg/100 mg Gesamtprotein, wie sie häufig verwendet wird, ungünstig.

Der zirkadiane Rhythmus scheint einen Einfluß auf die Speichelflußrate beim Menschen auszuüben, so konnten DAWES und ONG (1973) eine von der Tageszeit abhängige Speichelflußrate messen. Der Gesamtspeichelfluß erreicht den Peak um ca. 17 Uhr, der Speichelfluß aus der Parotis erreicht diesen schon gegen 11 Uhr. Am Tag ist die Flußrate damit erhöht, um nachts abzusinken. Dies könnte natürlich auch Auswirkungen auf die totale IgA-Konzentration haben, wenn diese nicht auf die Speichelflußrate bezogen wird.

Einen weiteren Einflußfaktor stellt Streß dar. Der akute Streßeffect führt zu einer direkten Erhöhung des IgA-Spiegels, wohingegen der verzögerte Streßeffect einige Tage nach der Streßsituation zu erniedrigten IgA-Werten führt (TSUJITA und MORIMOTO, 1999).

Eine Studie von NAGAO et al. (1995) an unterernährten Kindern in brasilianischen Slums konnte zeigen, daß Unterernährung nicht zu einer Verminderung der IgA-Antwort der Schleimhaut führt. Im Speichel kommt es sogar zu höheren IgA-Werten als bei der Vergleichsgruppe der Kinder der Mittel- bis Oberklasse. Lebensbedingungen in Slums gehen immer mit einer hohen Antigenkonfrontation einher, so kommt es sogar zu einer früheren Ausbildung der Schleimhaut-Abwehrbarriere als bei Kindern in besserem Umfeld.

2.2 Das Immunglobulin A des Schweines

Lange war das Vorkommen von IgA beim Schwein umstritten bis einige Autoren den Nachweis führen konnten. So wiesen unter anderem VAERMAN und HEREMANS (1970) ein, mit vergleichbaren Eigenschaften wie dem humanen IgA ausgestattetes, porcines IgA im Serum und der Milch des Schweines nach. Die Speicheldrüse des Schweines synthetisiert ebenfalls IgA, welches mit dem des Menschen vergleichbar ist, da es eine Kreuzreaktion mit ihm eingeht. Zusätzliche Determinanten am sekretorischen IgA-Molekül des Speichels sprechen für das Vorhandensein einer SC (HURLIMANN und DARLING, 1971). Der Beweis dafür wurde mit Hilfe der Polyacrylamide-Gel-Elektrophorese geliefert. Sie zeigte klare Bande für die SC und auch die J-Kette, die für die Polymerisation des IgA-Moleküls spricht (DE BUYSSCHER und BERMAN, 1975; THANH und PARAF, 1987)

Als Dimer kommt IgA beim Schwein auch im Urin vor, wo es beim Menschen nicht nachgewiesen werden konnte. Es ist vergleichbar mit dem in der Milch, im Speichel und im Darm und besitzt wie diese Moleküle eine sekretorische Komponente. Die Konzentrationen sind mit ca. 0,77 mg/ml geringer als die im Serum mit ca. 2,37 mg/ml (BOURNE et al., 1973).

Beim Ferkel stammen die nachweisbaren Antikörper im Serum zuerst noch aus dem Kolostrum, sind dadurch am ersten Tag relativ hoch, mit IgA-Konzentrationen von ca. 5 mg/ml. Diese fallen dann stetig bis auf Werte von 0,1-0,3 mg/ml ab. Erst nach ca. 3 Wochen ist allmählich wieder ein Anstieg zu beobachten (PORTER und HILL, 1970; CURTIS und BOURNE, 1971; SVENSEN und BROWN, 1973). Untersuchungen von EICHLER et al. (1986) brachten bei Ferkeln der Rasse Mini-Lewe ähnliche Ergebnisse mit etwas geringeren Anfangswerten von durchschnittlich 1,6 mg/ml am 4. Tag. Eine Übersicht über die Entwicklung der IgA-Produktion beim Ferkel gibt Tabelle 3.

Künstlich aufgezogene Ferkel, die nur über die ersten 24 Stunden bovines Kolostrum bekommen haben, zeigen schon nach einer Woche einen deutlichen Anstieg im IgA-Spiegel des Serums. Die Aufnahme von Kolostrum verhindert die Eigensynthese von Immunglobulinen bei den Ferkel (KLOBASA et al., 1981).

Tab. 3: IgA-Konzentrationen bei Ferkeln im Serum in Abhängigkeit vom Alter (nach SVENSEN und BROWN, 1973)

Alter	Anzahl	IgA-Konzentration in mg/ml
2 Tage	29	4,3 ± 1,6
3 Wochen	29	0,2 ± 0,1
6 Wochen	29	0,4 ± 0,1
9 Wochen	29	0,7 ± 0,2
12 Wochen	29	1,3 ± 0,4
15 Wochen	29	1,3 ± 0,6
18 Wochen	29	2,2 ± 0,8
21 Wochen	29	2,2 ± 0,8
24 Wochen	29	2,1 ± 0,9
2 Jahre (Sauen)	3	2,1 ± 0,4

Während der Trächtigkeit kommt es zum Anstieg des IgA-Spiegels im Serum in der 14-17 Trächtigungswoche um 35 % und zum weiteren Anstieg während der Laktation bis auf das 2-fache der Anfangswerte (KLOBASA et al., 1985 a).

KLOBASA et al. (1985 b) konnte einen Einfluß der Rasse auf den Serum-IgA-Spiegel bei 7-9 Monate alten weiblichen Jungschweinen nachweisen. Diese Unterschiede sind auch bei den Sauen in der Trächtigkeit und Laktation zu beobachten. Im Gegensatz zu den anderen Immunglobulinen kommt es aber beim IgA nur zu unbedeutenden Unterschieden in Abhängigkeit von der Anzahl der Trächtigkeiten.

Im Respirationstrakt ist IgA das vorherrschende Immunglobulin der nasalen und der trachealen Sekretion mit Konzentrationen von $0,3 \pm 0,2$ mg/ml bei 18-20 Wochen alten Schweinen. In der bronchioalveolären Sekretion herrscht aber IgG vor. Versuche mit radioaktiv-markiertem Immunglobulin konnten zeigen, daß 97 % der IgA-Produktion vor Ort stattfindet und nicht aus dem Serum stammt (MORGAN et al., 1980; MORGAN und BOURNE, 1980).

Die Plasmazellen der Speicheldrüsen produzieren überwiegend IgA. Sie liegen im interacinären Raum und kommen nicht im interlobären Bindegewebe vor (DE BUYS-SCHER und DUBOIS, 1978).

Zu den IgA-Konzentrationen im Speichel gibt es kaum Angaben. Bei DE BUYS-SCHER und BERMAN (1980) ist eine IgA-Konzentration im Speichel von 10 Wochen alten Ferkeln mit 3-10 mg/100 mg Protein angegeben, umgerechnet in die absolute IgA-Konzentration wären dies 0,16-0,17 mg/ml.

Einen Überblick über weitere IgA-Werte gibt Tabelle 4.

Tab. 4: IgA-Konzentrationen in Serum, Kolostrum und Milch (nach CURTIS und BOURNE, 1971)

Probe	Anzahl	IgA-Konzentration in mg/ml
Serum von Schlachtschweinen	27	1,44 ± 0,12
Serum von Sauen	28	2,37 ± 0,20
Kolostrum bei Geburt	24	9,66 ± 0,59
Milch, nach 24 Std.	6	3,76 ± 0,99
Milch, nach 2 Tagen	6	2,72 ± 0,67
Milch, nach 7 Tagen	9	3,41 ± 1,01
Milch, nach 35 Tagen	12	3,04 ± 0,74

3. Verhalten (Ethogramm) der Schweine

Es soll hier nur ein Überblick über die wichtigsten Verhaltensweisen des Schweines gegeben werden. Als Quellen dienen BOGNER und GRAUVOGL (1984) und SAMBRAUS (1978 und 1997).

Das Hausschwein (*Sus domestica*) ist ein sehr geselliges, leicht erregbares Tier. Das Nahrungsverhalten nimmt bei gutem Futterangebot wenig Zeit des Tages in Anspruch, es bleibt somit Zeit für intensives Ruheverhalten (ca. 80 % des Tages), aber auch für das beim Schwein sehr ausgeprägte Neugier- und Erkundungsverhalten.

3.1 Nahrungsaufnahme

Das Schwein ist ein Allesfresser. Die Freßzeiten betragen 10 Minuten bei Kraftfutter und bis zu 9 Stunden bei Weidegang. Die Futteraufnahme findet schwerpunktmäßig zweimal am Tag statt und zwar zwischen 6-9 Uhr und zwischen 15-18 Uhr unter mitteleuropäischen Verhältnissen.

Das Fressen findet immer noch mit intensivem Wühlen statt, dieser Wühltrieb dient unter natürlichen Verhältnissen dem Auffinden von Wurzeln, Knollen, Käfern und Larven.

Der Futterneid unter den Schweinen ist groß, da sie gemeinsame Freßstellen benutzen. Er führt soweit, daß ein fressendes Schwein die anderen animiert die Freßstelle aufzusuchen.

Die Wasseraufnahme findet im Durchschnitt 5 mal pro Tag statt. Das Aufsuchen der Tränke erfolgt aber meist häufiger, da sie auch der Befriedigung des Spieltriebes dient. Nach Auseinandersetzungen stellt der Gang zur Tränke zuweilen eine Übersprungshandlung da.

3.2 Ausscheidungsverhalten

Der Kotabsatz wird ca. 3 Mal pro Tag ausgeführt. Weiterhin dient er der Territorialabgrenzung und findet in Angstsituationen statt.

Das Schwein meidet eigene und andere Exkrememente, wenn es kann und legt dadurch einen Kotplatz an. Dieser muß einige Eigenschaften erfüllen. Die Abgrenzung

des Territoriums und der Abstand zum Liegeplatz muß ausreichend sein, und er sollte leicht erhöht liegen.

Der Harn wird ca. 2-5 Mal pro Tag abgesetzt, meist auch am Kotplatz, aber hier gibt es Ausnahmen, da die Abneigung geringer ist. Dies führt sogar soweit, daß Schweine außerhalb der Brunst am Harn der Kumpanen interessiert sind und diesen sogar probieren. An heißen Tagen kann es vorkommen, daß sich die Schweine zur Thermoregulierung darin wälzen, vermutlich aus Mangel an anderen Möglichkeiten.

Das Harnen kann auch bei geschlechtlicher Erregung vorkommen und findet dann kurz und stoßweise statt. In Angstsituationen kann es zum Harnträufeln kommen.

3.3 Komfortverhalten

Es dient vor allem der Körperpflege und findet in Form von Reiben an Gegenständen, sich Kratzen mit den Hinterbeinen und dem Suhlen statt. Das Suhlen dient der Abwehr von Ektoparasiten, der Linderung des Juckreizes und der Thermoregulation an warmen Tagen. In den meisten Stallungen bietet sich hierzu aber keine Möglichkeit.

Thermoregulation

Die Wärmeregulationsmöglichkeiten des Schweines sind sehr schlecht, denn es besitzt kein Haarkleid, eine schlecht durchblutete Haut, eine isolierende Fettschicht und, außer am Rüssel, keine Schweißdrüsen.

Den Ferkeln fehlt zusätzlich die subkutane Fettschicht, damit sind sie besonders empfindlich für Kälte. Sie versuchen die Wärmeverluste durch dicht gedrängtes Liegen so gering wie möglich zu halten.

Bei hohen Temperaturen erfolgt die Wärmeabgabe über den Schweiß am Rüssel, Hecheln, Wärmeabstrahlung und Suhlen an feuchten Stellen. Probleme entstehen vor allem dann, wenn zu hohen Temperaturen noch eine hohe Luftfeuchtigkeit dazu kommt und damit die Verdunstung verringert wird.

3.4 Ausruhverhalten

Ruhephasen bestimmen den größten Teil des Tagesablaufes des Schweines. Im Stall betragen die Ruhezeiten 16-22 Stunden und hängen von der Fütterungstechnik und Aufstallungsform ab. Bei Weidehaltung sind sie um ca. 30 % verkürzt. Die Hauptruhezeit erfolgt in Mitteleuropa von 20 bis 6 Uhr.

Das Schwein bevorzugt einen zugfreien, trockenen Liegeplatz, der Geborgenheit bietet, gute Wärmeeigenschaften besitzt und frei von Kotgeruch ist.

Das Ruhen erfolgt selten in Sitzhaltung, die aber vor dem Hinlegen oder Aufstehen häufig vorkommt, in Bauchlage, ein noch nicht sehr tiefes Ruhen und in Seitenlage, eine völlig entspannte Haltung, die meist auch dem Schlaf dient. Beim Ruhen bevorzugen die Schweine seitlichen Kontakt zu ihren Kumpanen.

3.5 Sozialverhalten

Schweine bilden eine feste Rangordnung aus. In Gruppen, die aus einem Wurf stammen, bilden sie sich natürlicherweise aus der Saugordnung heraus.

Sonst wird die Rangordnung von Geschlecht und Körperkraft bestimmt. Beim Geschlecht nimmt sie vom Eber über den Kastraten zum weiblichen Schwein hin ab. Bei der Körperkraft spielen Alter und Gewicht eine Rolle.

Fremde Tiere können bei bestehender Rangordnung erneute Rangkämpfe auslösen und auch temperamentvolle Tiere können Abweichungen bewirken.

Gegenüber anderen Gruppen oder fremden Einzeltieren versteht sich eine Schweinegruppe als Einheit, sie beschützt ihre Mitglieder und greift Fremde gemeinsam an.

Die Umwelt hat einen großen Einfluß auf das Sozialverhalten. Eine zu geringe Individualdistanz führt zu vermehrten und heftigeren Auseinandersetzungen. Eine zu kleine Anzahl von Freßplätzen führt zu geringeren Zunahmen der rangniedrigen Schweine. Starke Verschmutzung, schlechte Luft und sehr helles Licht führen zu vermehrten Auseinandersetzungen.

3.6 Kampf- und Fluchtverhalten

3.6.1 Intraspezifisches Kampfverhalten

Die Rangordnung und damit verbundene Vorteile am Freß- oder Liegeplatz werden bei Schweinen und auch schon bei Ferkeln durch harte Kämpfe ermittelt.

Als erstes steht der geruchliche Kontakt zum Kontrahenten, dann läuft der Kampf nach weitgehend feststehenden Regeln ab. Das Schwein droht zunächst durch Rasseln mit dem Kiefer (Patschen), kehlige Laute, gestäubte Rückenhaare, Klatschen mit dem Kiefer unter starker Speichelbildung und gesenktem Kopf. Bei Ebern ist häufig ein Aufwühlen des Bodens mit den Vorderbeinen zu beobachten. Dieses Drohveremoniell ist bei Sauen außerordentlich kurz. Dann erfolgen Bisse in Kopf, Ohren, Nacken und auch Flankenstöße, die vor allem beim Eber durch die Hauer sehr gefährlich sind. Bei den Sauen erfolgt der Kampf bis zur Demutshaltung oder Flucht des anderen, Eber kämpfen meist bis zum Tod des Gegners.

3.6.2 Fluchtverhalten

Die Demutshaltung besteht in einem raschen Abwenden und seitlichem Zurückweichen und einem intensiven Beschnüffeln des Bodens. Es kann auch eine dem Schmerzschrei ähnliche Lautäußerung vorkommen. Meist endet hier, mit Ausnahme des Ebers, der Kampf, selten finden nach der Flucht des Unterlegenen noch Verfolgungen statt.

3.7 Spiel-, Neugier- und Erkundungsverhalten

Normalerweise werden Tiere nur dann aktiv, wenn sie körperliche Bedürfnisse befriedigen müssen. Dies ist beim Spiel und beim Neugierverhalten nicht der Fall. Diese Verhaltensweisen sind ein wichtiges Ausdrucksmittel für das Wohlbefinden der Tiere.

Beim Spielen, welches vor allem bei Ferkeln zu beobachten ist, treten Verhaltensweisen aus verschiedenen Funktionskreisen durcheinander auf, ohne einen besonderen Zweck zu verfolgen, meist mit Rollentausch. Man beobachtet Elemente aus dem Sexualverhalten (Aufspringen), aus dem Kampfverhalten und der Flucht. Auch

gegenseitiges Schubsen, Hochheben und gemeinsames Rennen im Galopp kann beobachtet werden.

Sehr ausgeprägt ist beim Schwein der Rütteltrieb. Er wird an allen beweglichen Teilen der Bucht ausgeübt. Der Befriedigung dieses Triebes dienen auch in der Bucht aufgehängte Ketten.

Das Erkundungsverhalten kommt vor allem im starken Wühltrieb zum Ausdruck, der im Stall durch starkes Beschnüffeln des Territoriums und Unterwühlen von Futtertrögen oder Stallmatten ausgelebt wird.

3.8 Fortpflanzungsverhalten

Es besteht aus Brunstverhalten, Paarungsverhalten und Brutpflegeverhalten, soll hier aber nicht näher besprochen werden, da es nicht Thema dieser Arbeit ist.

III. Material und Methode

1. Allgemeines zum Versuch

1.1. Tiere

Die Durchführung der Versuche erfolgte am Oberwiesenfeld in den Stallungen des Instituts für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene der LMU München. Es wurden Tiere aus der institutseigenen Zucht verwendet. Es handelte sich um 16 Schweine der Rasse DE/DL (5 Kastraten, 11 weibliche Schweine) aus zwei Würfen verschiedener Sauen, die im Abstand von zwei Tagen geboren wurden. Die Wurfgröße betrug 6 bzw. 10 Ferkel.

Mit 9 Wochen wurden die Ferkel abgesetzt und in einen Stall mit Spaltenboden verbracht, der nach zwei Tagen komplett abgedunkelt wurde. Der Wurf mit den 6 Tieren wurde in zwei 3er-Gruppen (je ein Kastrat) aufgeteilt, der andere in zwei 5er-Gruppen (ein bzw. zwei Kastraten je Gruppe). So konnte ein Zusammenbringen verschiedener Würfe verhindert und eine gleichmäßige Aufteilung der beiden Würfe für den folgenden Versuch erreicht werden.

Die 1. Probenahme erfolgte im Alter von 12 Wochen, die 7. und letzte Probenahme im Alter von 24 Wochen (6 Monaten), danach wurden die Schweine geschlachtet.

Als Futter wurde eine im Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim hergestellte Futtermischung verwendet (genaue Angaben siehe Tab. 5). Gefüttert wurde zwischen den Probenahmen zweimal täglich. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Während der Probenahmen wurden nach jedem Probenahmezyklus nur kleine Mengen verfüttert, um eine Futteraufnahme kurz vor dem nächsten Entnahmezyklus zu verhindern.

Tab. 5: Inhaltsstoffe der verwendeten Futtermischung

Wintergerste	48,7 %
Hafer	36,0 %
Winterweizen	6,0 %
Sojaschrot	4,8 %
Premium Z *	3,5 %
Sojaöl	1,0 %

Aminosäurehaltiges-Mineralfutter der Fa. Salvana Tiernahrung GmbH

1.2. Versuchsanordnung

Um eine komplette Abdunkelung des Stalles zu erreichen wurden die Fenster mit schwarzer Folie verkleidet. Für die Versuchsanordnung war zusätzlich eine lichtundurchlässige Zweiteilung des Stalles notwendig, die über eine von der Decke bis zum Boden reichende dicke schwarze Folie erreicht wurde und den Stall in eine Kontroll- und eine Versuchsgruppe teilte, die aus jeweils einer 3er- und einer 5er-Gruppe bestanden (siehe Abb. 9).

Abb.9: Belegung des Stalles während des Versuches

Schwarze Folie, als Trennwand			
<p><u>Linke 5er Gruppe</u> (1 Kastrat, 4 weibl. Tiere)</p> <p>Schwein Nr.: 401, 403, 405, 407, 409</p>	K O N T R O L L G R U P P E	V E R S U C H S G R U P P E	<p><u>Rechte 5er Gruppe</u> (2Kastraten, 3 weibl. Tiere)</p> <p>Schwein Nr.: 402, 404, 408, 410, 411</p>
<p><u>Linke 3er Gruppe</u> (1 Kastrat, 2 weibl. Tiere)</p> <p>Schwein Nr.: 412, 414, 416</p>			<p><u>Rechte 3er Gruppe</u> (1Kastrat, 2 weibl. Tiere)</p> <p>Schwein Nr.: 413, 415, 417</p>

1.3 Versuchsdurchführung

1. Teil des Versuch

Zu Beginn erfolgte die Beleuchtung am Tag von 7.30 Uhr bis 15.30 Uhr (8 Stunden) über die dimbare Deckenbeleuchtung und wurde für beide Gruppen auf 50 ± 5 lx, gemessen auf Augenhöhe der Tiere, eingestellt. Von 15.30 Uhr bis 7.30 Uhr wurde ein Orientierungslicht von ca. 8 ± 2 lx eingeschaltet.

Die Adaptationszeit an diese Verhältnisse betrug drei Wochen, dann erfolgte die erste 48-stündige Videobeobachtung und direkt danach die 1. Probenahme über 48 Stunden (einmalig alle 2 Stunden, alle weiteren Probenahmen erfolgten im 4 Stunden Rhythmus). Im Anschluß daran wurde die Beleuchtungsstärke der Versuchsgruppe auf 250 lx erhöht (mit zusätzlichen, nicht dimbaren, aber in der Höhe verstellbaren Leuchtstoffröhren). Die Beleuchtungszeiten und das nächtliche Orientierungslicht blieben im gesamten Versuch gleich. Die Kontrollgruppe wurde bis einschließlich zur 5. Probenahme mit 50 lx beleuchtet. Nach dieser Lichtumstellung erfolgte eine Anpassungszeit von 10 (Videobeobachtung) bzw. 12 Tagen (Probenahme) an die neuen Bedingungen. Auf diese Art und Weise wurden auch die 3. (500 lx), 4. (1000 lx) und 5. (2000 lx) Videoaufzeichnung bzw. Probenahme durchgeführt.

2. Teil des Versuch

Im 2. Teil des Versuches wurde bei gleichbleibendem Stallaufbau die ehemalige Kontrollgruppe mit Biolux®-Leuchtstoffröhren der Firma Osram (mit UV-Anteil) beleuchtet und die Beleuchtungsstärke auf 500 lx eingestellt (siehe Tab. 7a und 7b und Abb. 10 für genaue spektrale Zusammensetzung im Vergleich zur herkömmlichen Leuchtstoffröhre). Die ehemalige Versuchsgruppe behielt die normalen Leuchtstoffröhren und wurde ebenfalls mit 500 lx beleuchtet. Beleuchtungszeiten und Orientierungslicht blieben wie im vorhergehenden Versuch. Nach 10 (Videoaufzeichnung) bzw. 12 (Probenahme) Tagen Anpassungszeit, erfolgte die 6. Videoaufzeichnung bzw. Probenahme sowie nach nochmaliger Anpassungszeit unter unveränderten Bedingungen die 7. Videoaufzeichnung bzw. Probenahme. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf zeigt Tabelle 6 .

Tab.6 : Zeitplan der Probenahmen

Datum	Tag	Alter der Versuchstiere In Tagen(Wochen)	Aktion	Lichtintensität am Tag (8 Std.)	
				Kontrollgruppe	Versuchsgruppe
21.03.00	1	58 (9)	Umstallen	Fensterlicht	Fensterlicht
23.03.00	3	60 (9)	Lichteinstellung	50 lux	50lux
23-12.04.00	3-23	60-78 (9-12)	Adaptation	50 lux	50 lux
10-12.04.00	21-23	78-80 (12)	1.Videobeobachtung	50 lux	50 lux
12-14.04.00	23-25	80-82 (12)	1.Probenahme	50 lux	50 lux
14-26.04.00	25-37	82-94 (12-14)	Adaptation	50 lux	250 lux
24-26.04.00	35-37	92-94 (14)	2.Videobeobachtung	50 lux	250 lux
26-28.04.00	37-39	94-96 (14)	2.Probenahme	50 lux	250 lux
28.04-10.05.00	39-51	96-108 (14-16)	Adaptation	50 lux	500 lux
8-10.05.00	49-51	106-108 (16)	3.Videobeobachtung	50 lux	500 lux
10-12.05.00	51-53	108-110 (16)	3.Probenahme	50 lux	500 lux
12-24.05.00	53-65	110-122 (16-18)	Adaptation	50 lux	1000 lux
22-24.05.00	63-65	120-122 (18)	4.Videobeobachtung	50 lux	1000 lux
24-26.05.00	65-67	122-124 (18)	4.Probenahme	50 lux	1000 lux
26.05-07.06.00	67-79	124-136 (18-20)	Adaptation	50 lux	2000 lux
05-07.06.00	77-79	134-136 (20)	5.Videobeobachtung	50 lux	2000 lux
07-09.06.00	79-81	136-138 (20)	5.Probenahme	50 lux	2000 lux
09-21.06.00	81-93	138-150 (20-22)	Adaptation	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.
19-21.06.00	91-93	148-150 (22)	6.Videobeobachtung	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.
21-23.06.00	93-95	150-152 (22)	6.Probenahme	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.
23.06-05.07.00	95-107	152-164 (22-24)	Adaptation	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.
03-05.07.00	105-107	162-164 (24)	7.Videobeobachtung	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.
05-07.07.00	107-109	164-166 (24)	7.Probenahme	500 lux Biolux	500 lux Kunstl.

Adaptation: Ca.17 Uhr: Einstellung der neuen Lichtintensität nach letzter Probenahme

Probenahme: Ab 20 Uhr des ersten Tages alle 4 Stunden bis 16 Uhr des letzten Tages (12 Proben);
bzw. **1. Probenahme** ab 20 Uhr alle 2 Std. bis 18 Uhr des letzten Tages (24 Proben).

Videobeob.: Von 20 Uhr des ersten Tages bis 20 Uhr des letzten Tages (48 Std.).

Tab.7a : Spektralverteilung der Leuchtstofflampe L 36W/72 BIOLUX

Spektrale Strahlstärke normiert auf 1000 Candela

Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd	Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd	Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd
250		430	29,9	610	69,9
255		435	250	615	71
260		440	42,1	620	70,9
265		445	49,9	625	69,9
270		450	58,2	630	65,2
275		455	66,3	635	61,3
280		460	72,5	640	57,1
285		465	77,1	645	52,6
290		470	80,6	650	48,7
295	0,138	475	82,2	655	42,7
300	0,236	480	82,9	660	38,9
305	0,334	485	85,4	665	34,1
310	3,12	490	83,9	670	30,7
315	5,45	495	79,1	675	26,9
320	0,473	500	74,9	680	24,3
325	0,278	505	71	685	20,5
330	0,319	510	67,2	690	19,1
335	1,63	515	63,2	695	15
340	0,496	520	60,2	700	13,8
345	0,557	525	56,9	705	11,5
350	0,945	530	54,8	710	11,7
355	2,49	535	53,5	715	9,63
360	6,51	540	64,8	720	9,08
365	41,6	545	204	725	7,33
370	12,4	550	60	730	7,86
375	10,2	555	51,5	735	6,26
380	7,94	560	50,9	740	7,83
385	7,11	565	51,3	745	5,98
390	7,8	570	52,8	750	7,58
395	8,6	575	63,7	755	4,94
400	10,4	580	79,5	760	7,94
405	85,5	585	60,9	765	
410	18,4	590	62,2	770	
415	18,8	595	63,4	775	
420	21,9	600	66,1	780	
425	25,5	605	68,2		

Watt / (sr* 1000 cd) (1nm Integration in den Bereichen)

280 - 315 nm =	0,009	380 - 400 nm =	0,032
315 - 350 nm =	0,0043	400 - 440 nm =	0,476
315 - 380 nm =	0,0824	440 - 480 nm =	0,55
315 - 400 nm =	0,115	480 - 520 nm =	0,597
		520 - 560 nm =	0,6
250 - 400 nm =	0,124	560 - 600 nm =	0,492
250 - 450 nm =	0,7	600 - 640 nm =	0,539
		640 - 680 nm =	0,316
		680 - 720 nm =	0,117
250 ... 280 nm	Teil UV - C	720 - 760 nm =	0,057
280 ... 315 nm	UV - B	760 - 780 nm =	0,002
315 ... 380 nm	UV - A		
315 ... 400 nm	UV - A (erweitert)	380 - 780 nm =	3,78

Lichtstärke = 243,1 Candela

Tab.7b : Spektralverteilung der Leuchtstofflampe L 36W/25 Universal-Weiß

Spektrale Strahlstärke normiert auf 1000 Candela

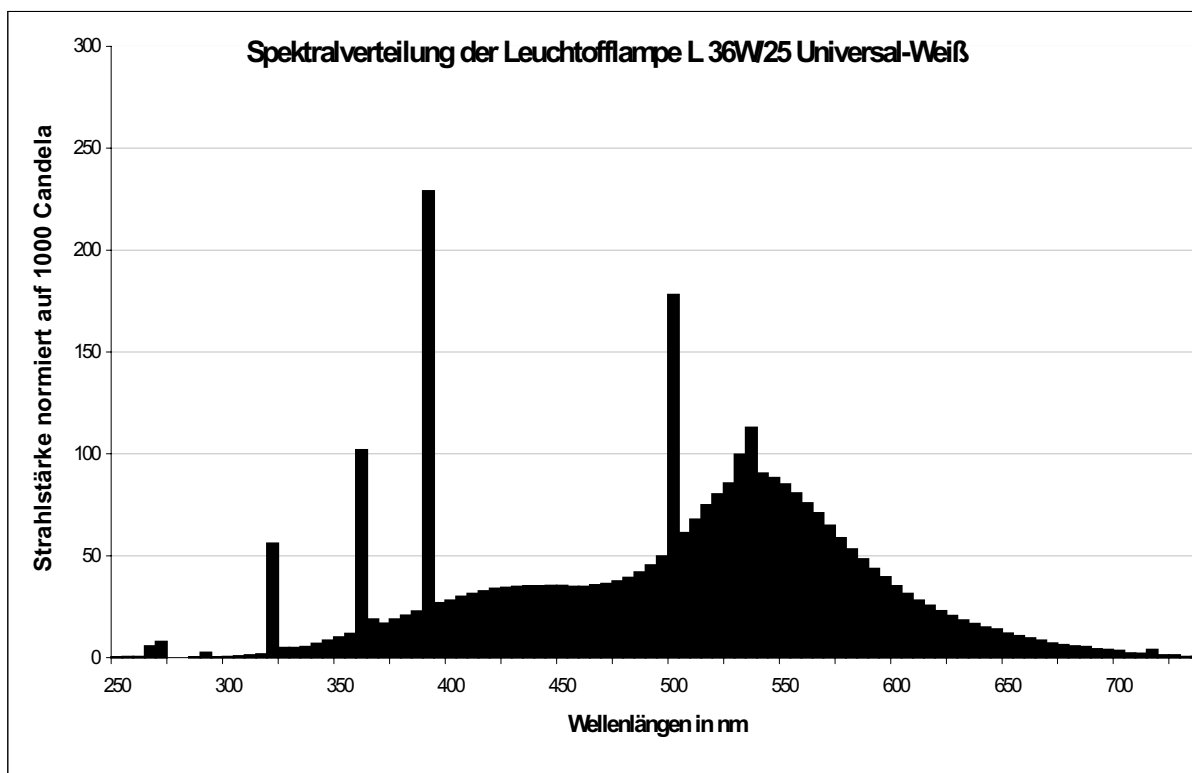
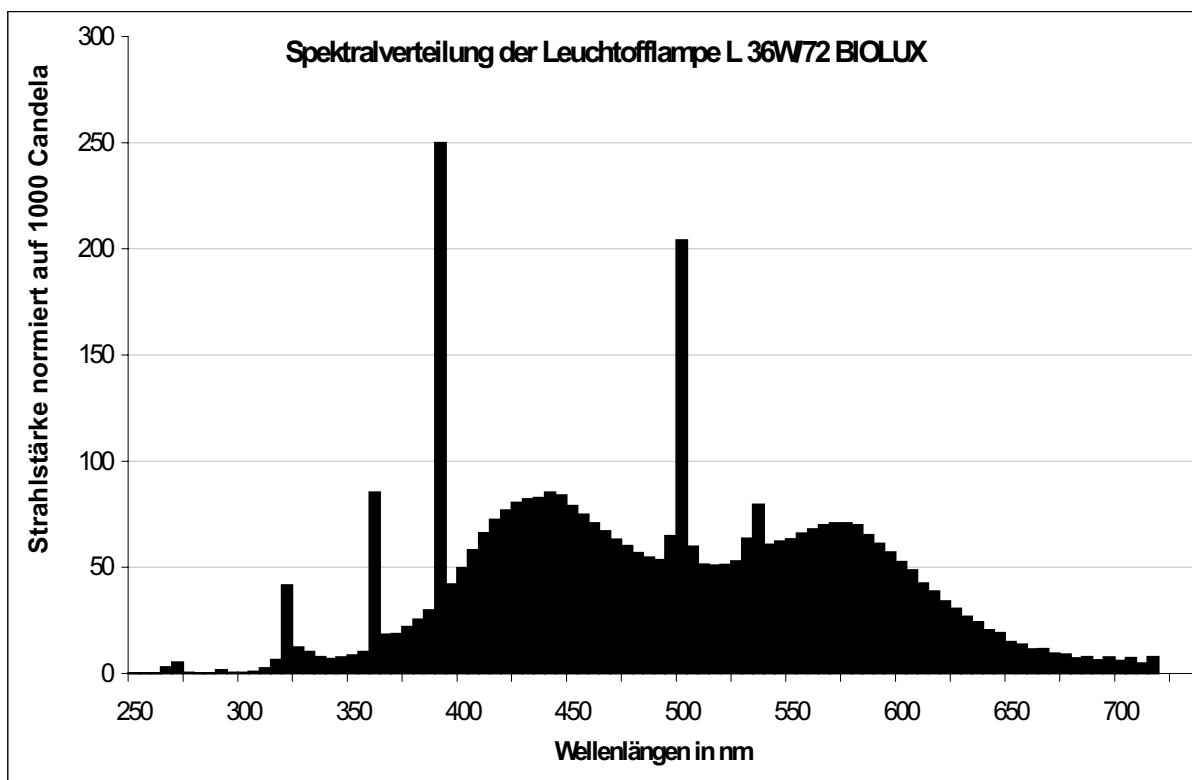
Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd	Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd	Lambda: in nm	Milli watt 5nm*sr*1000cd
250		430	22,8	610	70,9
255		435	229	615	64,9
260		440	26,8	620	58,8
265		445	28	625	53,2
270		450	29,9	630	48,2
275		455	31,4	635	43,6
280		460	32,8	640	39,5
285		465	33,9	645	35,1
290		470	34,5	650	31,4
295	0,225	475	34,9	655	28,1
300	0,466	480	35,1	660	25,5
305	0,386	485	35,1	665	23
310	5,68	490	35,4	670	20,6
315	7,72	495	35,3	675	18,2
320	0,0906	500	34,9	680	16,6
325	0,0752	505	35	685	14,9
330	0,153	510	35,5	690	14
335	2,37	515	36,3	695	12
340	0,359	520	37,6	700	10,7
345	0,467	525	39,2	705	9,47
350	0,711	530	41,9	710	8,62
355	1,25	535	45,3	715	7,12
360	1,73	540	49,8	720	6,43
365	56	545	178	725	5,68
370	4,79	550	61,2	730	5,3
375	4,95	555	67,9	735	4,04
380	5,48	560	74,8	740	3,94
385	6,76	565	80,3	745	3,33
390	8,58	570	85,6	750	2,25
395	10	575	99,7	755	1,83
400	11,8	580	113	760	3,94
405	102	585	90,4	765	1,16
410	18,7	590	88,4	770	1,15
415	16,8	595	85,1	775	0,608
420	18,7	600	80,7	780	0,42
425	20,7	605	75,8		

Watt / (sr* 1000 cd) (1nm Integration in den Bereichen)

280 - 315 nm =	0,0144	380 - 400 nm =	0,033
315 - 350 nm =	0,0038	400 - 440 nm =	0,448
315 - 380 nm =	0,0758	440 - 480 nm =	0,256
315 - 400 nm =	0,11	480 - 520 nm =	0,284
		520 - 560 nm =	0,538
250 - 400 nm =	0,124	560 - 600 nm =	0,722
250 - 450 nm =	0,628	600 - 640 nm =	0,475
		640 - 680 nm =	0,21
		680 - 720 nm =	0,088
250 ... 280 nm	Teil UV - C	720 - 760 nm =	0,031
280 ... 315 nm	UV - B	760 - 780 nm =	0,005
315 ... 380 nm	UV - A		
315 ... 400 nm	UV - A (erweitert)	380 - 780 nm =	3,09

Lichtstärke = 278,5 Candela

Abb.10 : Vergleich der beiden Leuchtstofflampen des 2. Teils des Versuchs



2. Spezielles zum Versuch

2.1. Gewinnung der Speichelproben

Zur Probenentnahme wurden Salivetten® der Firma Sarstedt verwendet. Sie bestehen aus einer Watterolle, die dem Aufsaugen des Speichels dient, einem Gefäß mit Loch, das die Watterolle aufbewahrt und das wiederum in das Zentrifugengefäß mit Deckel paßt. Der Speichel läuft beim Zentrifugieren durch das Loch in das Zentrifugengefäß und kann dort sauber entnommen werden.

Bei der Speichelentnahme wird die Watterolle mit einer Klemme fixiert und in das Maul des Schweines gehalten. Die beste Befeuchtung wird im Bereich der Backentaschen und Backenzähne erzielt. Eine ausreichende Feuchtigkeit wird je nach Schwein nach ½ -2 Minuten erreicht. Um eine ausreichende Menge Speichel zu gewinnen, sind drei Salivetten® pro Schwein notwendig (durchschnittliches Fassungsvermögen 0,7-0,9 ml).

Im Anschluß an die Speichelgewinnung aller 16 Schweine erfolgte die Zentrifugation 10 Minuten bei 5000 U/min. Danach wurde der Speichel aus den drei Salivetten® je eines Schweines in ein Zentrifugengefäß zusammenpipettiert und bei -80 °C eingefroren.

2.1.1. Messung des Melatoningehaltes

2.1.1.1. Test

Für die Melatoninmessung wurde ein fertiger direkter Radioimmunoassay der Firma IBL-Hamburg verwendet: RE 293 71 (zur Melatoninmessung im Speichel). Es handelt sich um einen für den humanen Bereich konzipierten Kit.

Mitgeliefert werden:

- ¹²⁵I –Tracer lyophilisiert
- Melatonin-Antiserum des Kaninchens lyophilisiert
- Präzipitierendes Antiserum (anti Kaninchen-IgG Antiserum von der Ziege)
- Assaypuffer

- Speichelstandards A-G lyophilisiert
- Speichelkontrollen 1 und 2 lyophilisiert

Als Probenmaterial werden mindestens 1,2 ml Speichel benötigt (2x500 µl).

2.1.1.2 Validierung

Da es sich um einen humanen Kit handelt, mußte die Eignung für die Melatoninbestimmung im Schweinespeichel überprüft werden. Außerdem wurde mit Aktivkohle versetzter Schweinespeichel (1:10) als Verdünnungsmedium getestet. Dabei wird der Speichel mindestens 12 Stunden mit Aktivkohle versetzt. Diese bindet das Melatonin und andere Bestandteile, dann erfolgt eine mehrmalige Zentrifugation und Pipettierung, bis der Speichel optisch frei von Kohlepartikeln ist.

Für die Validierung wurde eine Verdünnungsreihe und ein Spiking mit gepooltem Schweinespeichel durchgeführt. Die Messung erfolgte nach dem unter 2.1.1.3 beschriebenen Verfahren.

Verdünnungsreihe:

Als Verdünnungsmedium diente der mit Aktivkohle versetzte Schweinespeichel (AK-Sp.).

Abweichungen innerhalb des Assays:

Probenmaterial	x (pg/ml)	s (pg/ml)	VK. %	n
100% Pool-Sp.	45,6	2,2	4,9	8
100% AK-Sp.	0,2	0,3	139,9	8
75% Pool-Sp.	35,0	2,9	8,4	8
50% Pool-Sp.	22,4	1,7	7,7	8
25% Pool-Sp.	9,8	1,4	14,6	8

Verdünnungsgenauigkeit:

Probenmaterial	Erwartet (pg/ml)	Gemessen (pg/ml)	Wiederfindung
100% Pool-Sp.	-----	45,6	-----
100% AK-Sp.	-----	0,2	-----
75% Pool-Sp.	34,2	35,0	102,4%
50% Pool-Sp.	22,8	22,4	98,3%
25% Pool-Sp.	11,4	9,8	86,2%

Spiking:

In zwei Assays wurden 10 bzw. 5 Speichelpool-Proben mit steigenden Mengen an Melatonin gespickt. Hierfür wurde Melatonin der Firma Sigma Aldrich verwendet.

Abweichungen innerhalb der Assays:

Probenmaterial	x (pg/ml)	s (pg/ml)	VK. %	n
Speichel-Pool A	5,4	0,7	12,5	10
Speichel-Pool B	4,8	1,5	31,7	5
Sp.-Pool B + 5 pg	8,8	2,6	29,9	5
Sp.-Pool A + 20 pg	30,6	1,7	5,7	10
Sp.-Pool A + 40 pg	44,8	2,5	5,6	10
Sp.-Pool A + 60 pg	46,1	3,7	8,1	10

Genauigkeit des Spikings:

Basiswert (pg/ml)	Zugefügt(pg/ml)	Erwartet (pg/ml)	Gemessen (pg/ml)	Wiederfindung
4,8	5	9,8	8,8	90,2%
5,4	20	25,4	30,6	120,3%
5,4	40	45,4	44,8	98,7%
5,4	60	65,4	46,1	70,5%

2.1.1.3. Durchführung

Zuerst werden alle Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht und die Proben aufgetaut.

Die Speichelstandards und die Speichelkontrollen werden mit 1,25 ml, der Tracer mit 5,5 ml und das Antiserum mit 6 ml bidest. Wasser (oder Wasser für Injektionszwecke) aufgelöst und dann mit dem Assaypuffer zur gründlichen Durchmischung auf den Rollenmischer gelegt. Jetzt werden je 500 µl der Proben (mittlerweile auf Raumtemperatur), der Speichelstandards und -kontrollen, sowie 500 µl des Wassers für Injektionszwecke (Röhrchen für unspezifische Bindung = NSB) in die vorher beschrifteten Röhrchen pipettiert. Da es sich hier um einen humanen Kit handelt, war ein Probenröhrchen-Paar für die eigene Qualitätskontrolle vorgesehen und wurde mit jeweils 500 µl Schweinespeichel eines vorher gesammelten und portionierten Pools befüllt.

Als nächstes werden 50 µl des Assaypuffers in die Röhrchen pipettiert (exkl. Tracer) und dann 50 µl des Tracers in jedes Röhrchen. Zuletzt werden 50 µl Antiserum nur

in die Proben, Standards und Kontrollen pipettiert.

Alle Röhren werden gründlich geschüttelt und bei 1000xg zwei Minuten zentrifugiert.

Bei Raumtemperatur erfolgt die 36-48 stündige Inkubationszeit der mit Alufolie abgedeckten Röhren.

Nach erfolgter Inkubation wird das präzipitierende Antiserum auf Raumtemperatur gebracht und dann 500 µl in die Röhren pipettiert (exkl. Tracer).

Nach einer weiteren Inkubationszeit von 15 Minuten wird bei 3000xg 15 Minuten zentrifugiert.

Danach kann der Überstand abgesaugt werden und die Proben können im Gamma-counter gemessen werden (mindestens 1 Minute).

2.1.2. Messung des IgA Gehaltes

2.1.2.1. Test

Der Nachweis des IgA im Schweinespeichel wurde auf der Basis eines Sandwich-ELISA nach dem bei Erhard et al. (1995) beschriebenen Prinzip durchgeführt. Allerdings mußte für den Nachweis des IgA im Speichel der ELISA neu entwickelt werden.

Es wurden Antikörper der Firma Serotec (Biozol, Eching) verwendet. Zur Fixierung an die ELISA-Platte wurde Ziege-anti-Schwein-IgA (AAI 40), als Konjugat, ein an Peroxidase gekoppelter Ziege-anti-Schwein-IgA-Antikörper (AAI 40 P) verwendet.

Die Untersuchungen wurden freundlicherweise in Kooperation mit dem Institut für Veterinärphysiologie der Universität Leipzig (Prof. Dr. Erhard und Frau Dr. Buchholz) durchgeführt.

2.1.2.2. Durchführung

- a. Beschichtung: An eine 96-Loch-Mikrotiterplatte aus Polystyrol (Maxsorb, Nunc®, Wiesbaden) wurde Ziegen- anti Schweine-IgA fixiert. Die Konzentration betrug 1 µg pro ml Beschichtungspuffer. In jede Kavität der Platte wurden 50 µl pipettiert und anschließend über Nacht bei + 4 °C inkubiert.
- b. Waschvorgang: Nach dreimaligem Waschen der Platte mit PBS-Tween (siehe ERHARD et al., 1995) in einem mechanischen Wascher (Tecan, Modell: Columbus, Salzburg), wurde diese anschließend auf Zellstoff zur Entfernung von Flüssigkeitsresten ausgeklopft.
- c. Blockierung: Gelatine wurde zur Herstellung einer 0,5 %igen Lösung in PBS gelöst. Um die freien Bindungsstellen in jeder Vertiefung zu blockieren, wurden in jede Kavität 200 µl dieser Lösung pipettiert und die Platte danach bei 37 °C für eine Stunde inkubiert.
- d. Waschvorgang: wie unter Punkt b beschrieben
- e. Auftragen der Proben: Die Speichelproben wurden mit PBS-Tween im Verhältnis 1:100 verdünnt in die oberste Kavität einer jeden Spalte aufgetragen. In jeder Spalte wurde daraufhin eine zweierlogarithmische Verdünnungsreihe angelegt, so daß am Ende jede Vertiefung mit 50 µl beladen war. In Spalte 6 wurde als interner Standard ein Speichelpool (1:50 verdünnt) verwendet und ebenfalls in zweierlogarithmischen Schritten verdünnt. Spalte 1 diente als Leerwert und wurde mit 50 µl PBS-Tween pro Kavität gefüllt. Es folgte wiederum 1 Stunde Inkubation bei 37 °C.
- f. Waschvorgang: wie unter Punkt b beschrieben

- g. Hinzufügen des Konjugats: 100 µl des an Peroxidase gekoppelten Ziege-anti-Schwein-IgA wurde in einer Konzentration von 1:50 000 (in PBS-Tween) in jede Kavität pipettiert. Die Platten wurden wiederum für 1 Stunde bei 37 °C inkubiert.
- h. Waschvorgang: wie unter Punkt b beschrieben
- i. Hinzufügen des Substrats: 100 µl der Substratlösung (siehe ERHARD et al., 1995) wurden in jede Kavität pipettiert und diese anschließend für 10 Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert.
- j. Stoppen der Reaktion: Die Reaktionsvorgänge wurden nach 10 Minuten durch Zugabe von 50 µl einer 1 molaren Schwefelsäure beendet.
- k. Auswertung: Mit Hilfe des ELISA-Readers (EAR 400 AT, Tecan-Labinstruments, Overath) ist die Farbintensität bei 450 nm gemessen worden. Unter Verwendung eines Computerprogramms (Easyfit, Tecan) wurde die Standardkurve bestimmt und die Ergebnisse der einzelnen Verdünnungen im linearen Bereich der Standardkurve auf die Ursprungskonzentration zurückgerechnet. Der Mittelwert der Einzelkonzentrationen ergab dann die Endkonzentration in mg IgA/ml Speichel.

Die Ergebnisse des ELISA wurden in Units/ml angegeben und mit Hilfe eines IgA-Referenzserums der Firma Bethyl Laboratories, Montgomery (Katalog-Nr.: RS10-107; Lot-Nr.: RS10-107-2) in mg IgA/ml umgerechnet. 100 Units/ml entsprechen 1,38 mg IgA/ml.

2.2. Videobeobachtung

2.2.1. Aufzeichnung

Es wurden jeweils beide 5er Gruppen mit je einer Videokamera über dieselben 48 Stunden überwacht. Diese Kamera wurde an einer Ecke außerhalb der Bucht auf einem Stativ befestigt. Der Videoausschnitt konnte auf einem Monitor, der außerhalb des Stalles aufgestellt war, beurteilt werden. Die Aufnahmen erfolgten zeitgerafft im 24 Stunden Modus.

2.2.2. Auswertung

Auf dem Videofilm lief die aktuelle Uhrzeit während der Aufzeichnung mit, so konnte die Kassette exakt alle 5 Minuten gestoppt werden, um das Verhalten der Tiere zu dokumentieren. Aufgezeichnet wurde über 48 Stunden. Ausgewertet werden konnten nur 32 Stunden außerhalb der Belichtungszeit, da es bei höheren Luxzahlen zu Überbelichtungen kam und keine Erkennbarkeit der Schweine mehr gewährleistet war.

Beobachtet und dokumentiert wurde das Einzeltier.

In der Auswertung zu unterscheidende Verhaltensweisen:

Ausruhverhalten (R):

- Stehen (als Beginn des Abliegens)
- Bauchlage
- Seitenlage
- Sitzen (als Übergang zum Aufstehen)

Nahrungsaufnahme (F):

- Kopf im Futtertrog
- Platzwechsel um den Futtertrog
- Kauen vor dem Futtertrog

Sonstige Aktivität (A):

Diese verschiedenen Verhaltensweisen wurden zusammengefaßt, da sie sich häufig am Rand oder ganz außerhalb des Videoausschnittes abspielten und damit nicht sicher zu identifizieren waren.

- Spielverhalten
- Neugier- und Erkundungsverhalten
- Wasseraufnahme
- Ausscheidungsverhalten
- Komfortverhalten
- ruhiges Laufen

Die drei verschiedenen Verhaltensweisen wurden in Tabellen erfaßt, gezählt und in Prozent des Tages bzw. der belichtungsfreien Zeit (nur Orientierungslicht) umgerechnet.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SAS.

Der Einfluß des Lichtes auf die Tag-, Nachtwertunterschiede von Melatonin und IgA innerhalb der Gruppen wurde mit Hilfe des T-Tests auf Signifikanz getestet. Die Unterschiede zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Tagwerte oder Nachtwerte bei verschiedenen Lichtintensitäten wurden mit Hilfe des F-Tests berechnet.

Für die Beurteilung des Einflusses verschiedener Lichtintensitäten in der Videoauswertung wurde wiederum der T-Test verwendet.

Ein $p \leq 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet; ein $p \leq 0,01$ als hochsignifikanter Unterschied.

Weiterhin wurde die Wiederholbarkeit aufeinanderfolgender 24 Stunden innerhalb der 48-stündigen Probenahme mit der Korrelation nach Pearson überprüft. Diese wurde auch für die Korrelation von Melatonin und IgA und die Korrelation von Protein mit IgA oder Melatonin verwendet.

Alle berechneten Mittelwerte, Standardabweichungen, Varianzkoeffizienten, Minimal- und Maximalwerte sind in den Tabellen 9 a-g; 10 a-g und 11 im Anhang aufgeführt.

IV. Ergebnisse

1. Ergebnisse der Melatoninmessungen im Schweinespeichel

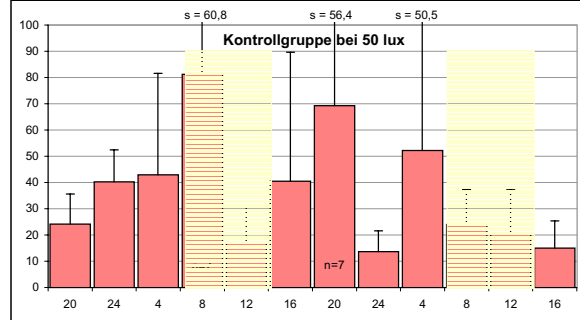
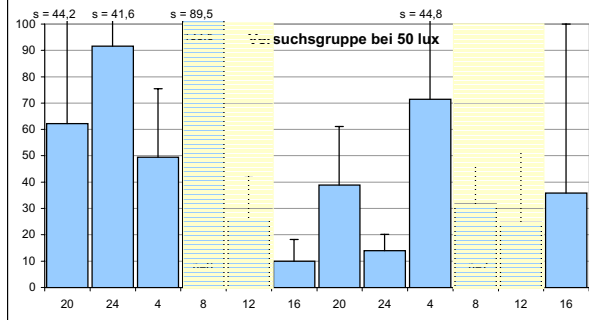
Bei dem Vergleich der 12 Einzelwerte über 48 Stunden zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe in Abhängigkeit verschiedener Lichtintensitäten fällt auf, daß sie im Auftreten von hohen und niedrigen Werten und in der Gesamthöhe der Werte innerhalb der jeweiligen Probenahme eine ähnliche Tendenz zeigen (siehe auch Abb. 11 a, b und Tab.9 a-g im Anhang).

Weiterhin ist ein Wechsel von höheren zu niedrigeren Werten von einer Probenahme zur nächsten zu beobachten. So treten bei der 1. Probenahme Maximalwerte von $133,5 \pm 89,5$ pg/ml (Versuchsgruppe bei 50 lx) und $81,2 \pm 60,8$ pg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx) auf, bei der 2. Probenahme nur noch Maximalwerte von $49,4 \pm 50,4$ pg/ml (Versuchsgruppe bei 250 lx) und $52,2 \pm 28,2$ pg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx). Die 3. Probenahme zeigt erneut höhere Maximalwerte von $66,9 \pm 23,6$ pg/ml (Versuchsgruppe bei 500 lx) und $68,2 \pm 79,3$ pg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx) und in der 4. Probenahme wieder niedrige Werte von maximal $24,7 \pm 55,9$ pg/ml (Versuchsgruppe bei 1000 lx) und $15,8 \pm 14,7$ pg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx). Bei der 5. Probenahme findet sich wiederum ein Anstieg der Werte auf maximal $42,6 \pm 23,8$ pg/ml (Versuchsgruppe bei 2000 lx) und eine geringere Erhöhung auf maximal $20,8 \pm 3,6$ pg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx).

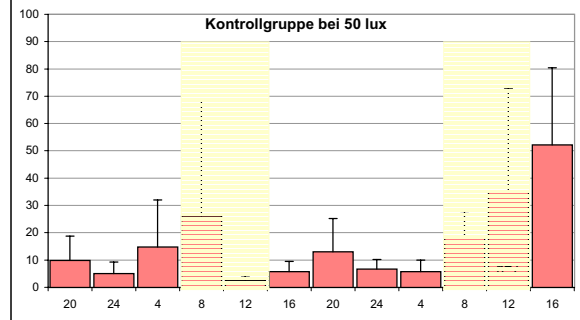
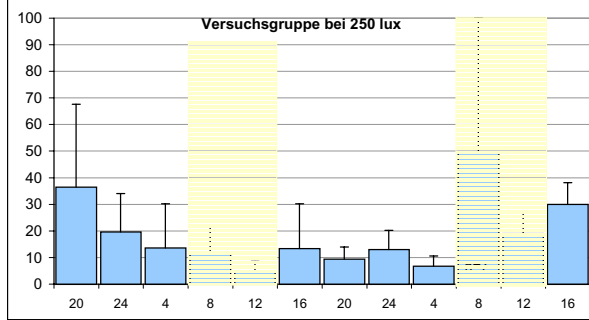
Diese deutlichen Schwankungen verlieren sich im zweiten Teil des Versuches in Abhängigkeit verschiedener Lichtqualitäten, zumindest in der 500 lx Gruppe. Die Biolux-Gruppe zeigt bei gleichbleibender Lichtintensität von 500 lx zuerst noch hohe Werte von maximal $31,0 \pm 77,2$ pg/ml (6. Probenahme), die nach 2 Wochen aber auf Maximalwerte von $11,7 \pm 18,8$ pg/ml (7. Probenahme) fallen und damit im Bereich der Normallicht-Gruppe von $8,9 \pm 6,7$ pg/ml (6. Probenahme) und $12,8 \pm 10,9$ pg/ml (7. Probenahme) liegen.

Auffällig ist, daß die Maximalwerte nicht zur gleichen Zeit auftreten, sondern sehr variabel sind. Am häufigsten findet sich der Melatoninpeak um 16 und 24 Uhr, gefolgt von 20 und 4 Uhr.

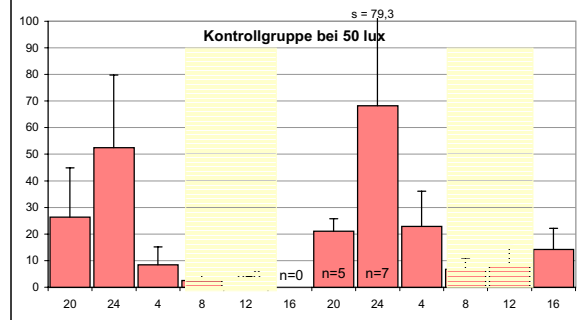
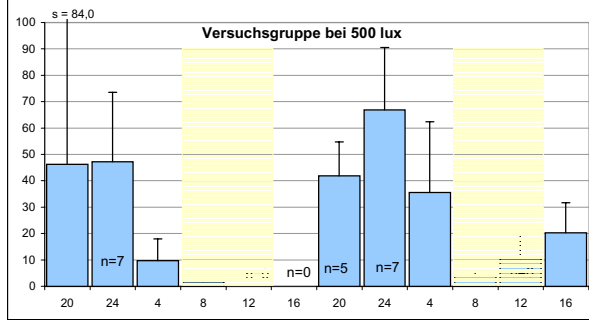
1. Probenahme



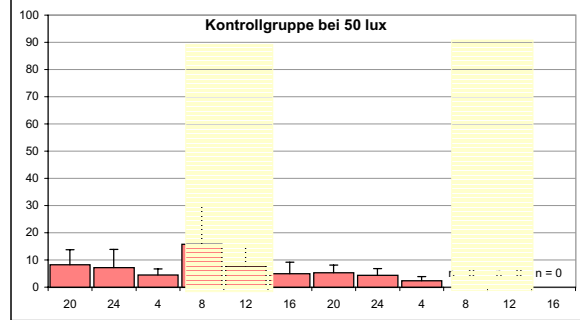
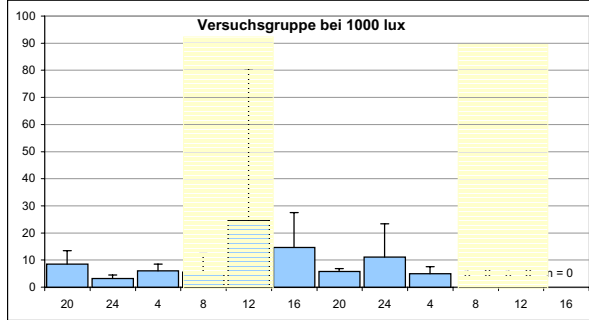
2. Probenahme



3. Probenahme



4. Probenahme



5. Probenahme

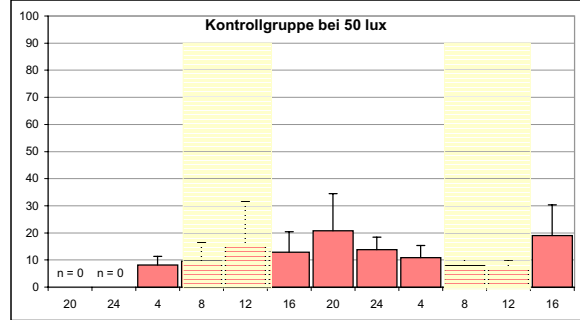
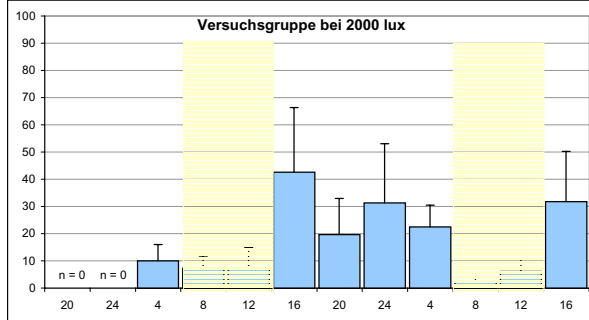
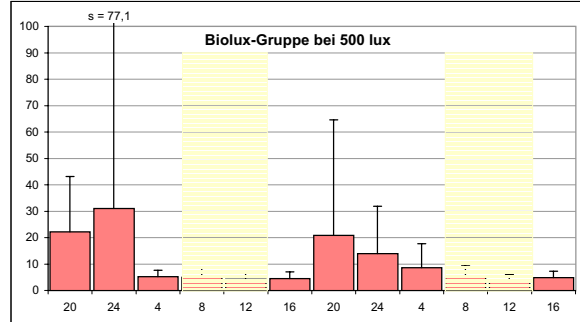
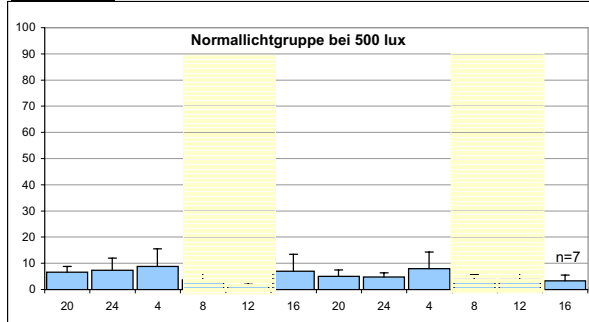


Abb.11a: Gegenüberstellung der Melatonin-Werte der Versuchs- und der Kontrollgruppe

Es handelt sich hierbei um die gemittelten Melatonin-Werte von n = 8 Schweinen, bei abweichendem n ist die Anzahl der Einzelwerte angegeben. Die X-Achse gibt die Melatonin-Konzentration in pg/ml an. Die Y-Achse zeigt die Uhrzeit zum Zeitpunkt der Probenahme; s = Standardabweichung in pg/ml. Schraffierter Bereich = Licht.

6. Probenahme



7. Probenahme

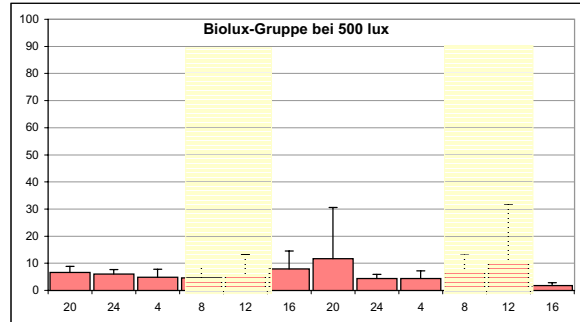
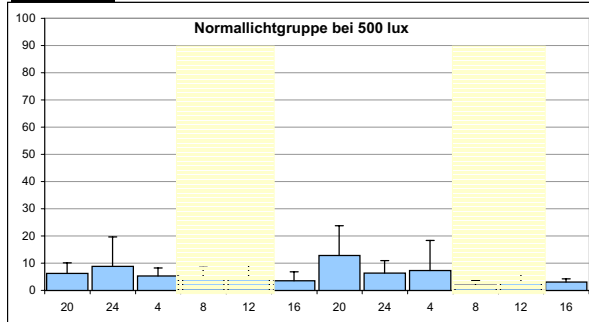


Abb.11b: Gegenüberstellung der Melatonin-Werte der Normallicht- und der Biolux-Gruppe

Es handelt sich hierbei um die gemittelten Melatonin-Werte von $n = 8$ Schweinen, bei abweichendem n ist die Anzahl der Einzelwerte angegeben. Die X-Achse gibt die Melatonin-Konzentration in pg/ml an. Die Y-Achse zeigt die Uhrzeit zum Zeitpunkt der Probenahme; s = Standardabweichung in pg/ml. Schraffierter Bereich = Licht

Für die Beurteilung des Tag-Nacht-Rhythmus wurden die Tagwerte von 8 und 12 Uhr und die Nachtwerte von 16, 20, 24 und 4 Uhr gemittelt. Der 16 Uhr Wert wurde beim Melatonin, im Gegensatz zum IgA, zu den Nachtwerten gerechnet, da er nach Ausschalten des Lichts sehr rasch mit einer Erhöhung reagiert.

Es zeigt sich (siehe auch Abb. 12 a und b), daß bei den ersten beiden Probenahmen kein nächtlicher Anstieg des Melatonins vorhanden ist, sondern eher eine Tendenz zu höheren Tagwerten. Bei der 3. Probenahme wird ein hochsignifikanter 7,8-facher nächtlicher Melatoninanstieg bei der Versuchsgruppe mit 500 lx ausgebildet ($p=0,0001$), aber auch eine 5,1-fache Erhöhung der Nachtwerte bei der Kontrollgruppe mit 50 lx ($p=0,0001$). Die 4. Probenahme weicht hiervon deutlich ab, denn hier sind die Tagwerte höher als die Nachtwerte. Bei der Kontrollgruppe besteht sogar eine signifikante Erhöhung der Tagwerte um das 2,2-fache ($p=0,05$). Während der 5. Probenahme kommt es wiederum zum nächtlichen Melatoninanstieg, der bei der Versuchsgruppe mit 2000 lx bei einer Erhöhung um das 4,5-fache hochsignifikant ausfällt ($p=0,0001$) und bei der Kontrollgruppe mit 50 lx signifikant ($p=0,04$) um das 1,4-fache erhöht ist.

Im zweiten Teil des Versuches zeigt sich bei der 6. und 7. Probenahme eine hochsignifikante ($p \leq 0,006$) nächtliche Erhöhung des Melatoninspiegels um das 2-fache bei der 500 lx Gruppe unter Normallichtbedingungen. Die Biolux-Gruppe hat in der 6. Probenahme signifikant um das 3,2-fache erhöhte nächtliche Melatoninwerte ($p=0,02$), in der 7. Probenahme zeigt sich jedoch eine geringgradige Erhöhung der Tagwerte bei gleichbleibender Lichtintensität von 500 lx.

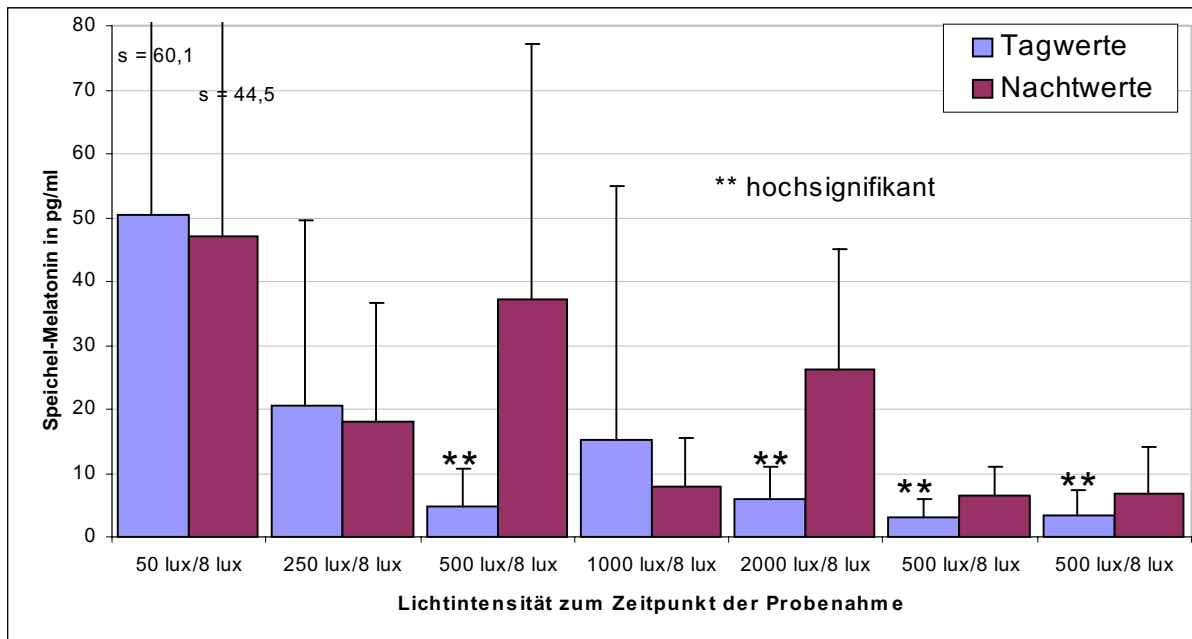


Abb. 12a: Vergleich der Melatonin-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Versuchsgruppe

Die Tagwerte bestehen aus den gemittelten Melatoninwerten der 8 Schweine der Versuchsgruppe von 8 und 12 Uhr und die Nachtwerte aus den gemittelten Werten von 16 bis 4 Uhr; s = Standardabweichung in pg/ml; hochsignifikant bedeutet ein $p \leq 0,01$. Der Zeitpunkt der Probenahmen ist in Tabelle 6 (Seite 57) beschrieben.

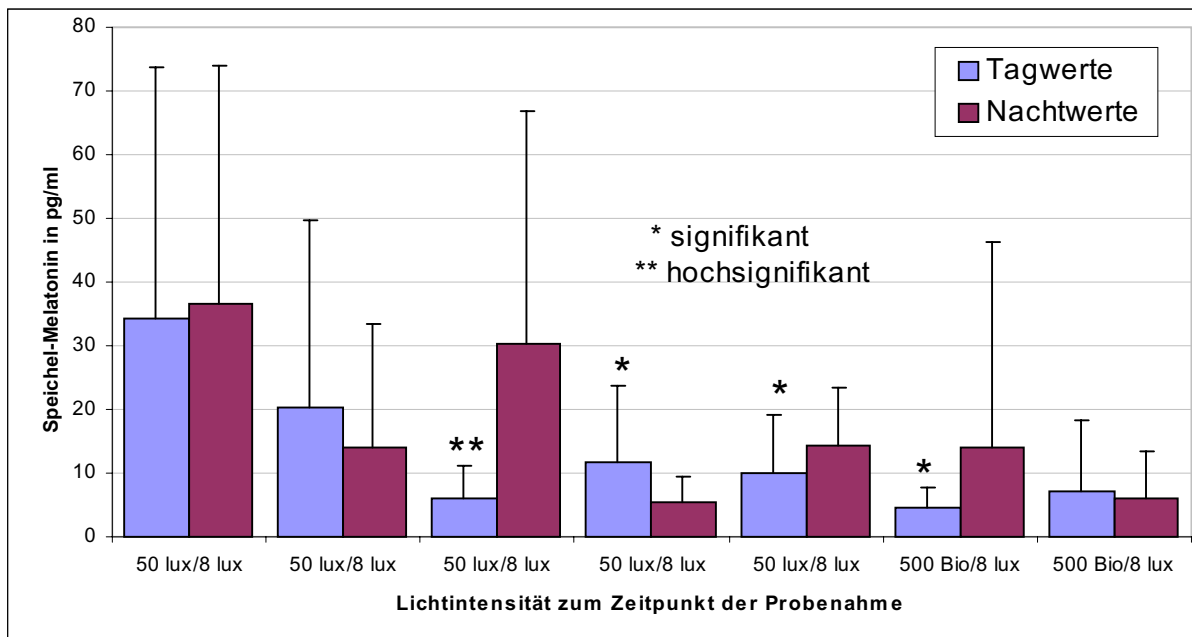


Abb. 12b: Vergleich der Melatonin-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Kontrollgruppe

Die Tagwerte bestehen aus den gemittelten Melatoninwerten der 8 Schweine der Kontrollgruppe von 8 und 12 Uhr und die Nachtwerte aus den gemittelten Werten von 16 bis 4 Uhr. Hochsignifikant bedeutet ein $p \leq 0,01$, signifikant ein $p \leq 0,05$. 500 Bio bedeutet Biolux -Gruppe bei 500 lx. Der Zeitpunkt der Probenahmen ist in Tabelle 6 (Seite 57) beschrieben.

Ein Vergleich zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe zeigt bei den gemittelten Nachtwerten im ersten Teil des Versuches bei allen fünf Probenahmen eine zumindest geringe Erhöhung der Melatoninwerte der Versuchsgruppe (siehe auch Abb. 13 a). Diese ist bei der 1. Probenahme, bei der beide Gruppen eine Lichtintensität von 50 lx erhalten, signifikant um das 1,3-fache erhöht ($p=0,02$). Auch die 1,2-fache Erhöhung bei der 3. Probenahme ist deutlich, fällt aber nicht signifikant aus. Erst die 5. Probenahme zeigt wieder eine signifikante Erhöhung ($p=0,02$) der nächtlichen Melatoninwerte der Versuchsgruppe auf das 1,8-fache der Kontrollgruppe. Beim zweiten Teil des Versuches erfolgt bei der 6. Probenahme eine deutliche, aber nicht signifikante 2,2-fache Erhöhung der Nachtwerte der Biolux-Gruppe, die in der 7. Probenahme in geringgradig höhere Werte der 500 lx Normallicht-Gruppe umgekehrt wird.

Der Vergleich der gemittelten Tagwerte beider Gruppen ergibt sehr unterschiedliche und wenig deutliche Ergebnisse zwischen den einzelnen Probenahmen (siehe auch Abb. 13 b). Die 1. Probenahme zeigt einen signifikant höheren Melatoninwert der Versuchsgruppe auf das 1,5-fache der Kontrollgruppe ($p=0,013$). Beide Gruppen erhalten zu diesem Zeitpunkt eine Beleuchtung von 50 lx. Bei der 2. und 3. Probenahme haben beide Gruppen annähernd gleich hohe Tagwerte, bei der 4. Probenahme liegt der Tagwert der Versuchsgruppe bei 1000 lx um das 1,3-fache höher und bei der 5.-7. Probenahme der Melatoninwert der Kontrollgruppe bzw. der Biolux-Gruppe um das 1,4-2-fache höher als derjenige der Vergleichsgruppe.

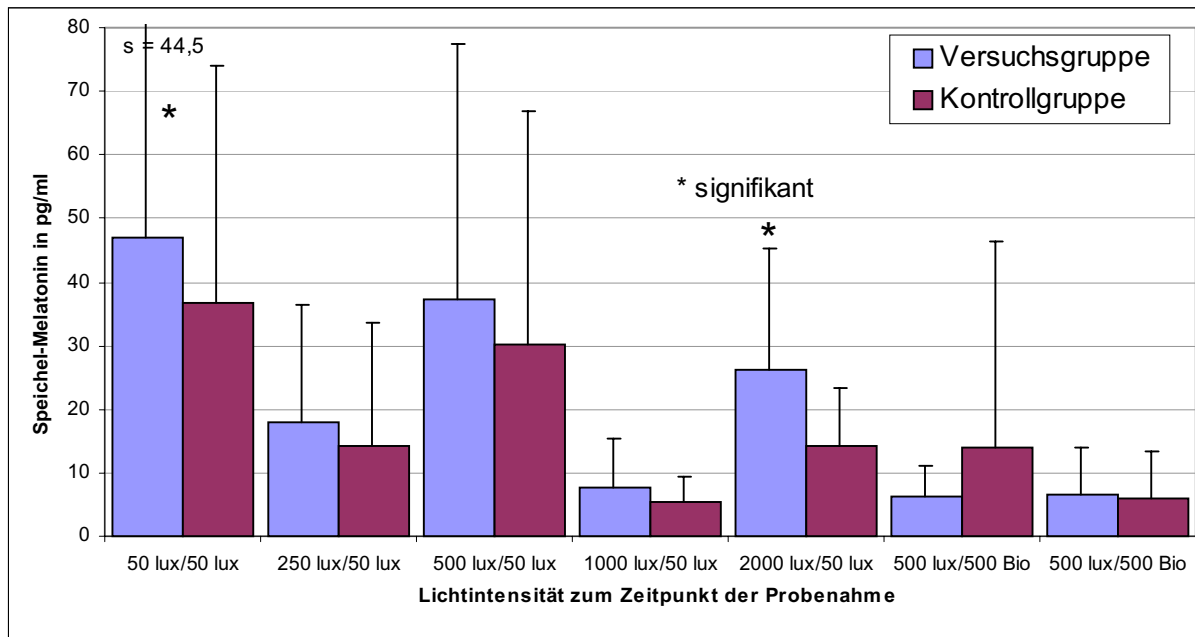


Abb.13a: Vergleich der Melatonin-Nachtwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Die Werte bestehen aus den gemittelten Melatonin-Nachtwerten von 16, 20, 24 und 4 Uhr; s = Standardabweichung in pg/ml; signifikant bedeutet ein $p \leq 0,05$; 500 Bio bedeutet Biolux -Gruppe bei 500 lx. Die X-Achse zeigt die am Tag vorherrschende Lichtintensität.

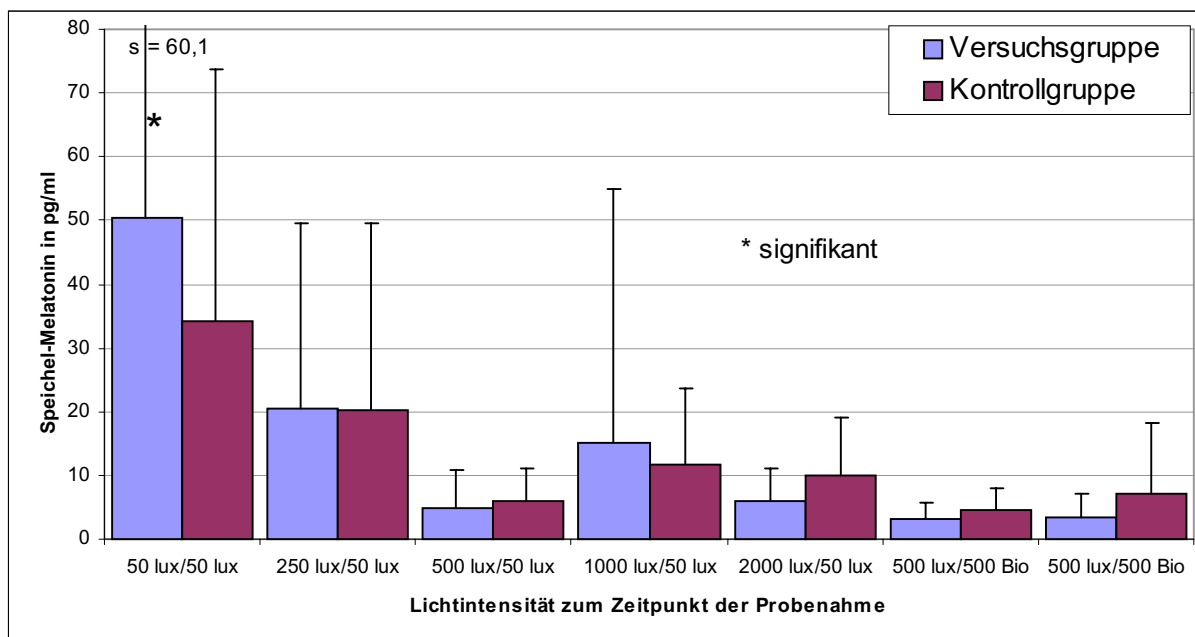


Abb.13b: Vergleich der Melatonin-Tagwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Die Werte bestehen aus den gemittelten Melatonin-Tagwerten von 8 und 12 Uhr; s = Standardabweichung in pg/ml; signifikant bedeutet ein $p \leq 0,05$; 500 Bio bedeutet Biolux-Gruppe bei 500 lx.

2. Ergebnisse der IgA-Messungen im Schweinespeichel

Der Vergleich der 12 Einzelwerte über 48 Stunden zeigt einen deutlichen Tag-Nacht-Rhythmus des IgA über alle 7 Probenahmen (siehe Abb. 14 a, b und Tab. 10 a-g im Anhang).

Hohe Nachtwerte finden sich in der überwiegenden Zahl der Probenahmen von 20 Uhr bis 4 Uhr. Die niedrigen Tagwerte zeigen sich von 8 Uhr bis 16 Uhr.

Die Werte der 1. Probenahme liegen mit Maximalwerten von $7,2 \pm 6,6$ mg/ml (Versuchsgruppe bei 50 lx) und $4,6 \pm 4,5$ mg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx) sehr hoch.

Die 2. Probenahme zeigt mit Maximalwerten von $3,3 \pm 3,2$ mg/ml (Versuchsgruppe bei 250 lx) und $2,7 \pm 2,1$ mg/ml (Kontrollgruppe bei 50 lx) deutlich niedrigere Werte und die 3.-5. Probenahme liegt mit Maximalwerten von 1,8 - 2,8 mg/ml IgA noch niedriger.

Im zweiten Teil des Versuches findet sich eine erneute Erhöhung der Werte auf Maximalwerte von 3,3 - 4,1 mg/ml bei beiden Gruppen wieder.

Der Zeitpunkt des höchsten IgA-Spiegels ist sehr variabel. Eine Häufung des IgA-Peaks ist um 24 Uhr und um 4 Uhr zu beobachten. Nur die Biolux-Gruppe zeigt ein konstantes Auftreten des Maximalwertes um 4 Uhr nachts.

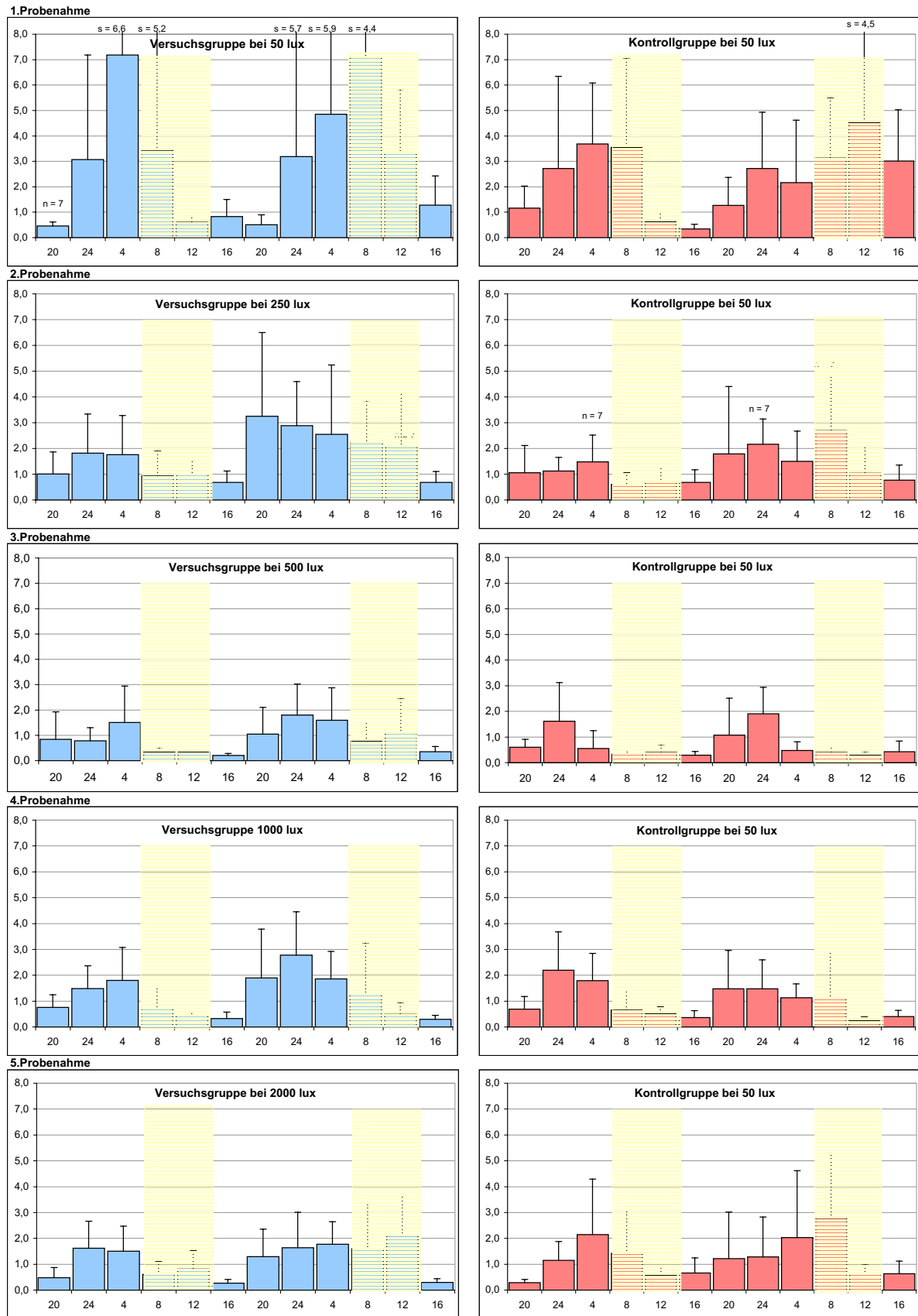
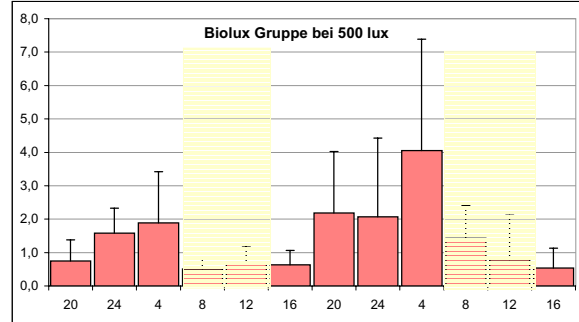
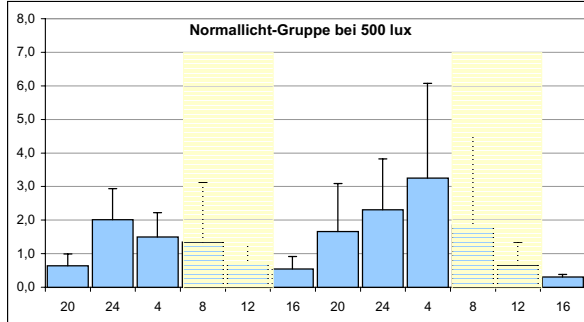


Abb.14a: Gegenüberstellung der IgA-Werte der Versuchs- und der Kontrollgruppe

Es handelt sich hierbei um die gemittelten IgA-Werte von $n = 8$ Schweinen, bei abweichendem n ist die Anzahl der Einzelwerte angegeben. Die X-Achse gibt die IgA-Konzentration in mg/ml an. Die Y-Achse zeigt die Uhrzeit zum Zeitpunkt der Probenahme; s = Standardabweichung in mg/ml. Schraffierter Bereich = Licht

6. Probenahme



7. Probenahme

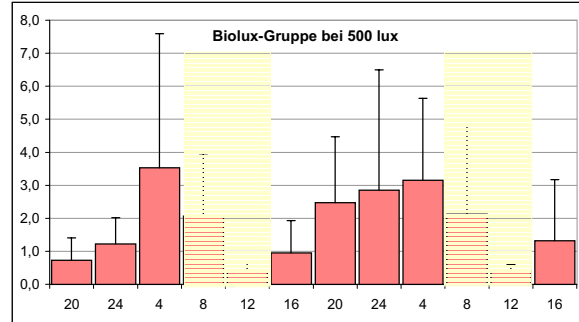
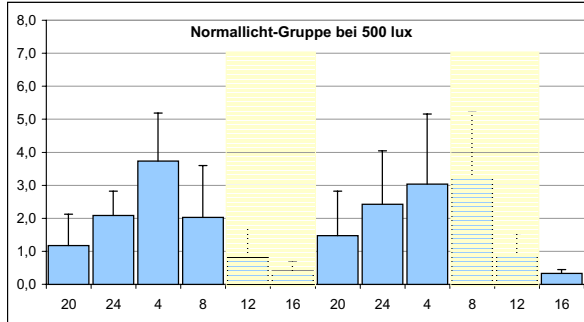


Abb.14b: Gegenüberstellung der IgA-Werte der Normallicht- und Biolux-Gruppe

Es handelt sich hierbei um die gemittelten IgA-Werte von n = 8 Schweinen. Die X-Achse gibt die IgA-Konzentration in mg/ml an. Die Y-Achse zeigt Uhrzeit zum Zeitpunkt der Probenahme. Schraffierter Bereich = Licht

Für den Vergleich der Tag- und Nachtwerte wurden die Tagwerte von 8, 12 und 16 Uhr und die Nachtwerte von 20, 24 und 4 Uhr gemittelt. In diesem Fall wurde 16 Uhr, im Gegensatz zum Melatonin, zu den Tagwerten gerechnet, denn um diese Zeit sind die Werte trotz ausgeschaltetem Licht sehr niedrig und zeigen noch keinen nächtlichen Anstieg.

Die Versuchsgruppe zeigt über alle 7 Probenahmen einen deutlichen Rhythmus mit erhöhten Nachtwerten (siehe auch Abb. 15 a), die bis auf die 1. (50 lx) und die 5. Probenahme (2000 lx) hochsignifikant sind ($p \leq 0,01$). So sind die Nachtwerte der 1. Probenahme (50 lx) um das 1,1-fache, der 2. Probenahme (250 lx) um das 1,7-fache, der 3. Probenahme (500 lx) um das 2,6-fache, der 4. Probenahme (1000 lx) um das 3-fache, der 5. Probenahme (2000 lx) um das 1,4-fache und die Nachtwerte der 6. und 7. Probenahme (500 lx) um das 2,1- bzw. 1,8-fache erhöht.

Außer der 1. Probenahme, bei der die Tagwerte um das 1,1-fache höher sind als die Nachtwerte, findet sich auch bei der Kontrollgruppe ein deutlicher nächtlicher Anstieg des IgA. Hochsignifikant ist dieser für die 3. (2,5-fache Erhöhung), 4. (3-fache Erhöhung) und 6. Probenahme (1,6-fache Erhöhung) mit einem $p \leq 0,0002$ und signifikant für die 7. Probenahme (2,1-fache Erhöhung) mit einem $p = 0,02$.

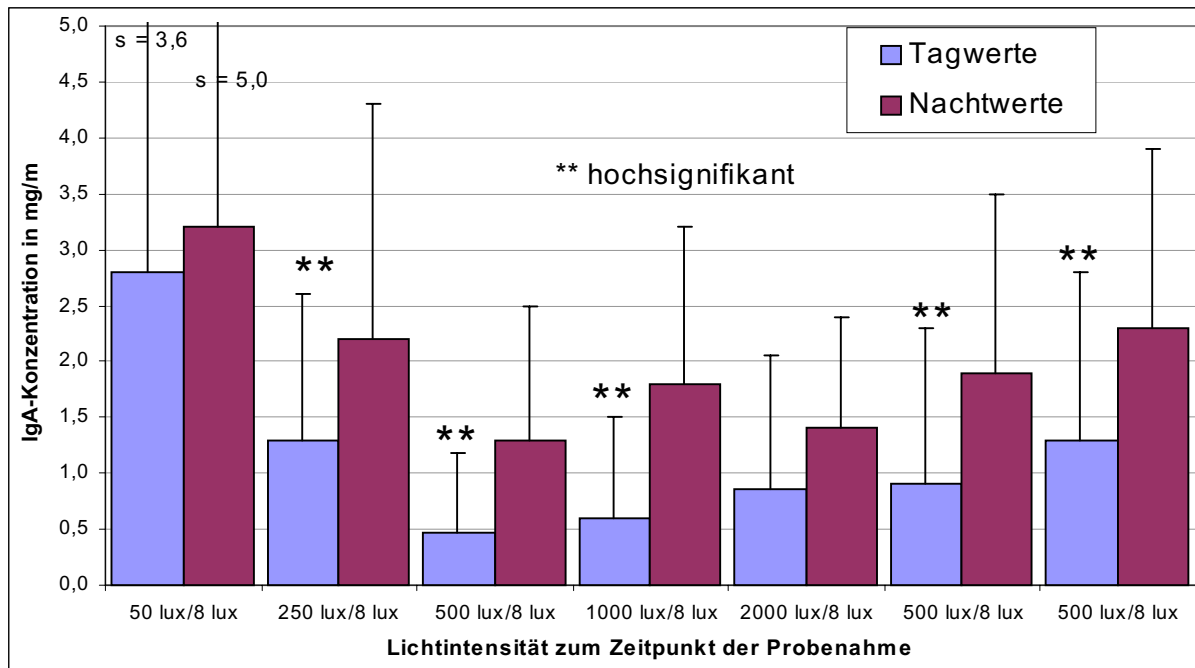


Abb. 15a: Vergleich der IgA-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Versuchsgruppe

Die Tagwerte bestehen aus den gemittelten IgA-Werten der 8 Schweine der Versuchsgruppe von 8, 12 und 16 Uhr und die Nachtwerte aus den gemittelten Werten von 20, 24 und 4 Uhr; s = Standardabweichung in mg/ml; hochsignifikant bedeutet ein $p \leq 0,01$. Der Zeitpunkt der Probenahmen ist in Tabelle 6 (Seite 57) beschrieben.

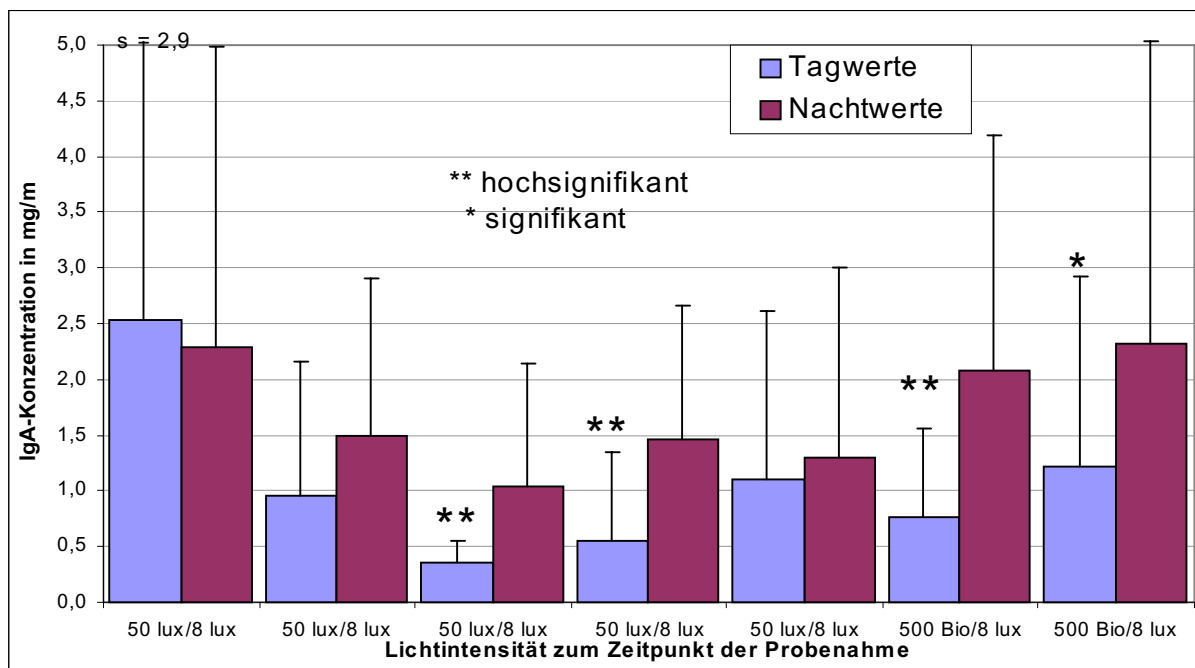


Abb. 15b: Vergleich der IgA-Tag- und Nachtwerte innerhalb der Kontrollgruppe

Die Tagwerte bestehen aus den gemittelten IgA-Werten der 8 Schweine der Kontrollgruppe von 8, 12 und 16 Uhr und die Nachtwerte aus den gemittelten Werten von 20, 24 und 4 Uhr; s = Standardabweichung in mg/ml; hochsignifikant bedeutet ein $p \leq 0,01$, signifikant ein $p \leq 0,05$; 500 Bio bedeutet Biolux -Gruppe bei 500 lx. Der Zeitpunkt der Probenahmen ist in Tabelle 6 (Seite 57) beschrieben.

Der Vergleich zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe während der jeweiligen Probenahme zeigt geringe Unterschiede. So sind die Nachtwerte (siehe auch Abb. 16 a) in der 1. Probenahme bei der Versuchsgruppe zwar signifikant um das 1,6-fache erhöht ($p=0,03$), dies aber zu einem Zeitpunkt, bei dem beide Gruppen eine Lichtintensität von 50 lx erhalten. Auch die 2. Probenahme zeigt noch eine deutliche, 1,5-fache, aber nicht signifikante Erhöhung der nächtlichen Werte der Versuchsgruppe. Diese Erhöhung verringert sich kontinuierlich bis auf das 1,1-fache bei der 5. Probenahme (2000 lx).

Im zweiten Teil des Versuches ist eine geringgradige Erhöhung der Nachtwerte der Biolux-Gruppe um das 1,1-fache der Normallicht-Gruppe bei 500 lx vorhanden. In der 7. Probenahme sind die Nachtwerte beider Gruppen gleich.

Die geringen Unterschiede der gemittelten Tagwerte zwischen den Gruppen (siehe auch Abb. 16 b) lassen bei der 1. bis 4. Probenahme um das 1,1-1,3-fache höhere Werte der Versuchsgruppe erkennen. Die 5. Probenahme zeigt eine 1,2-fache Erhöhung der Tagwerte der Kontrollgruppe.

Bei der 6. und 7. Probenahme im zweiten Teil des Versuches sind die Tagwerte der Normallicht-Gruppe um das 1,1-fache gegenüber der Biolux-Gruppe erhöht.

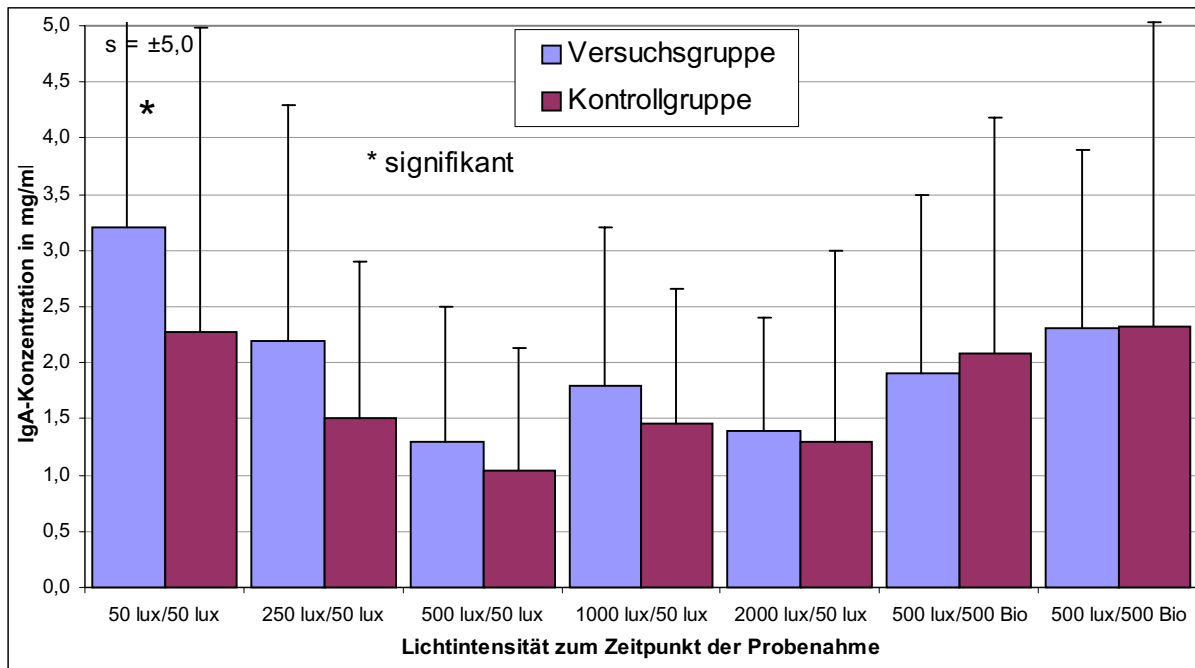


Abb. 16a: Vergleich der IgA-Nachtwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Die Werte bestehen aus den gemittelten IgA-Nachtwerten von 20, 24 und 4 Uhr; s = Standardabweichung in mg/ml; signifikant bedeutet ein $p \leq 0,05$; 500 Bio bedeutet Biolux-Gruppe bei 500 lx. Die X-Achse gibt die am Tag vorherrschende Lichtintensität an.

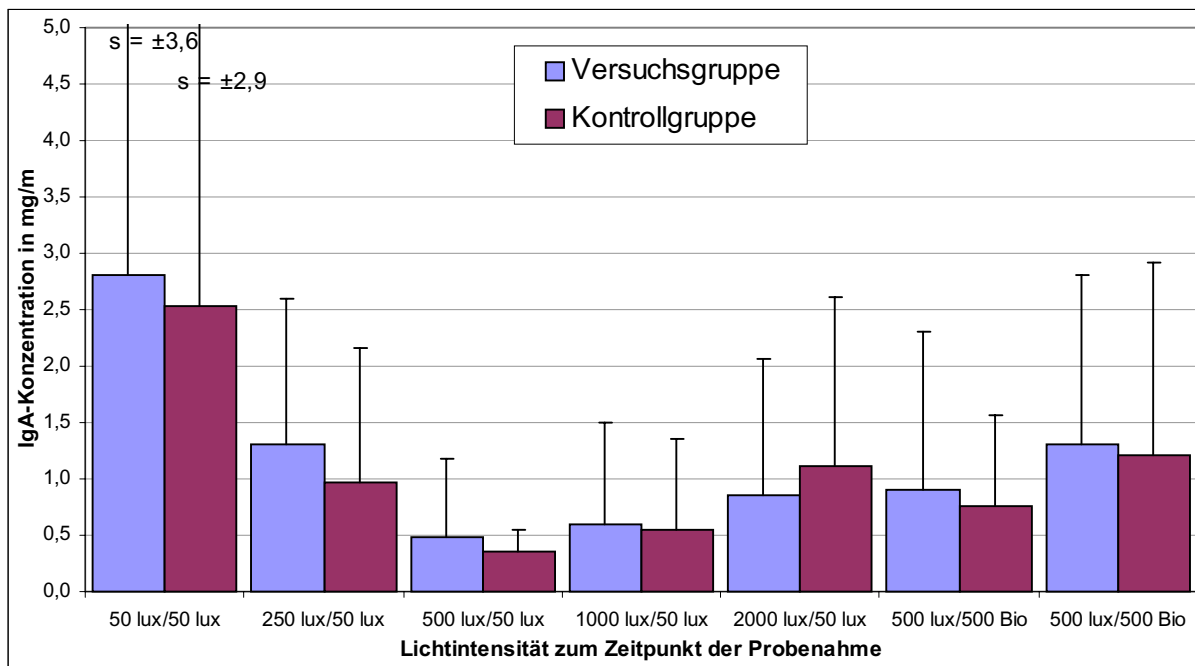


Abb. 16b: Vergleich der IgA-Tagwerte zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Die Werte bestehen aus den gemittelten IgA-Tagwerten von 8, 12 und 16 Uhr; s = Standardabweichung in mg/ml; 500 Bio bedeutet Biolux-Gruppe bei 500 lx.

3. Ergebnisse der Videobeobachtung

Die Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum von 32 Stunden. Es konnte nur die Dunkelphase von 15.30 Uhr - 7.30 Uhr über 48 Stunden beobachtet werden, wegen Überbelichtung der Lichtphase (siehe auch Diskussion). Die Werte sind in Tab. 11 im Anhang aufgeführt.

Ruheverhalten

Beim Vergleich des Ruheverhaltens beider Gruppen zeigt sich von der 1. bis zur 7. Videoauswertung eine Zunahme, die sowohl bei der Versuchsgruppe als auch bei der Kontrollgruppe zu beobachten ist (siehe auch Abb. 17 a). So werden bei der 1. Videobeobachtung, im Alter von 12 Wochen, $88,6 \pm 2,5$ % der Dunkelphase (15.30 Uhr - 7.30 Uhr) bei beiden Gruppen mit Ruhen verbracht. Dieses Verhalten erhöht sich bis zur 7. Videobeobachtung, im Alter von 24 Wochen, auf bis zu $93,7 \pm 1,8$ %.

Die 1. nächtliche Videoaufzeichnung zeigt fast keinen Unterschied beider Gruppen bei einer Beleuchtung von 50 lx am Tag. Bei der 2. Videoaufzeichnung (250 lx) ist die Ruhephase der Versuchsgruppe um 1 % und bei der 3. Videoaufzeichnung (500 lx) signifikant ($p=0,02$) um 3 % verlängert. In der 4. und 5. Videoaufzeichnung zeigt sich eine Verlängerung bei der Kontrollgruppe um 0,6-0,9 % im Vergleich zur Versuchsgruppe bei 1000 und 2000 lx.

Im zweiten Teil des Versuches ist in der 6. Videoaufzeichnung eine Verlängerung des Ruheverhaltens der Biolux-Gruppe um 1,4 % und in der 7. Videoaufzeichnung eine Verkürzung um 0,8 % im Vergleich zur Normallicht –Gruppe zu beobachten.

Freßverhalten

Das Freßverhalten zeigt von der 1. bis zur 7. Videoaufzeichnung eine abnehmende Tendenz (siehe auch Tab. 17 b). So werden mit 12 Wochen (1. Videoaufzeichnung) noch $5,5 \pm 1,7$ % der Dunkelphase mit Fressen verbracht, in einem Alter von 24 Wochen (7. Probenahme) nur noch $1,3 \pm 0,4$ %.

Bei keiner der beiden Gruppen ist eine eindeutige Tendenz des Freßverhaltens in Abhängigkeit von der Lichtintensität oder –qualität am Tag gegenüber der anderen Gruppe zu erkennen. In der 1. Videoaufzeichnung hat die Kontrollgruppe ein um 1,9 % deutlich verlängertes Freßverhalten gegenüber der Versuchsgruppe bei gleicher Beleuchtung von 50 lx. Bei der 2. Videoaufzeichnung zeigt sich bei der Versuchsgruppe (250 lx) ein mit 0,6 % gering verlängertes Freßverhalten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hochsignifikant verlängert ($p=0,003$) ist es wiederum bei der Kontrollgruppe in der 3. Videoaufzeichnung mit 3,3 % gegenüber der Versuchsgruppe bei 500 lx. Bei der 4. Videoaufzeichnung sind die Freßzeiten annähernd gleich, die 5. Videoaufzeichnung zeigt eine signifikante Verlängerung ($p=0,02$) der Futteraufnahme um 1,2 % der Versuchsgruppe bei 2000 lx.

Bei der 6. Videoaufzeichnung im zweiten Teil des Versuches sind die Freßzeiten erneut annähernd gleich. Die 7. Videoaufzeichnung zeigt um 0,5 % verlängerte Futteraufnahmezeiten der Biolux-Gruppe im Vergleich zur Normallicht-Gruppe bei 500 lx.

Sonstige Aktivität

Bei der sonstigen Aktivität, die aus allen Verhaltensweisen besteht, die nicht zum Freßverhalten oder zum Ruheverhalten gehören, ist keine steigende oder fallende Tendenz zu erkennen (siehe auch Tab. 17 c). Es besteht eine wechselnde Verlängerung oder Verkürzung des Verhaltens bei der Versuchsgruppe oder der Kontrollgruppe. So ist diese Aktivität in der 1., 3. und 4. Videoaufzeichnung bei der Versuchsgruppe um 1,9 %, 0,2 % bzw. um 0,8 % verlängert. In der 2. und 5. Videoaufzeichnung zeigt jedoch die Kontrollgruppe eine Verlängerung der sonstigen Aktivität um 1,7 % bzw. 0,6 %.

Im zweiten Teil des Versuches findet sich bei der 6. Videoaufzeichnung eine verlängerte Aktivität der Normallicht-Gruppe um 1,1 %, in der 7. Videoaufzeichnung dagegen eine Verkürzung um 0,3 % gegenüber der Biolux-Gruppe.

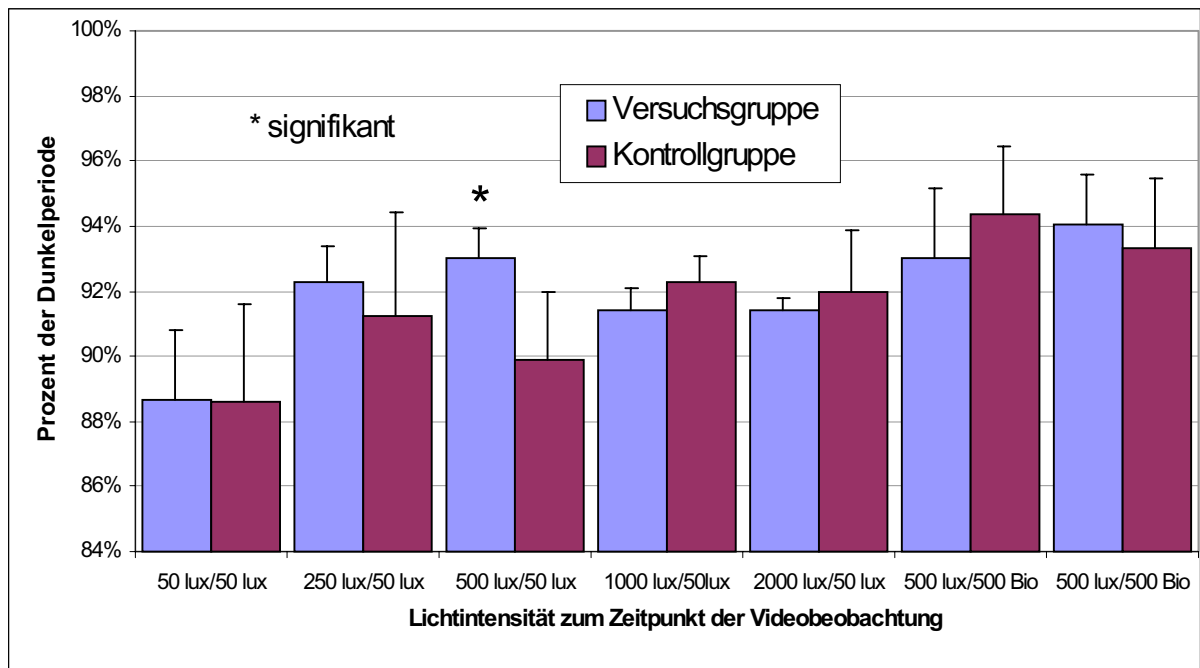


Abb. 17a: Vergleich des Ruheverhaltens zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Es handelt sich hierbei um gemittelte Werte von jeweils 5 Schweinen beider Gruppen. Die Prozentwerte sind bezogen auf den Beobachtungszeitraum von 32 Stunden, von 15.30 Uhr - 7.30 Uhr über 2 Tage, da die Lichtperiode nicht ausgewertet werden konnte. Signifikant bedeutet ein $p \leq 0,05$.

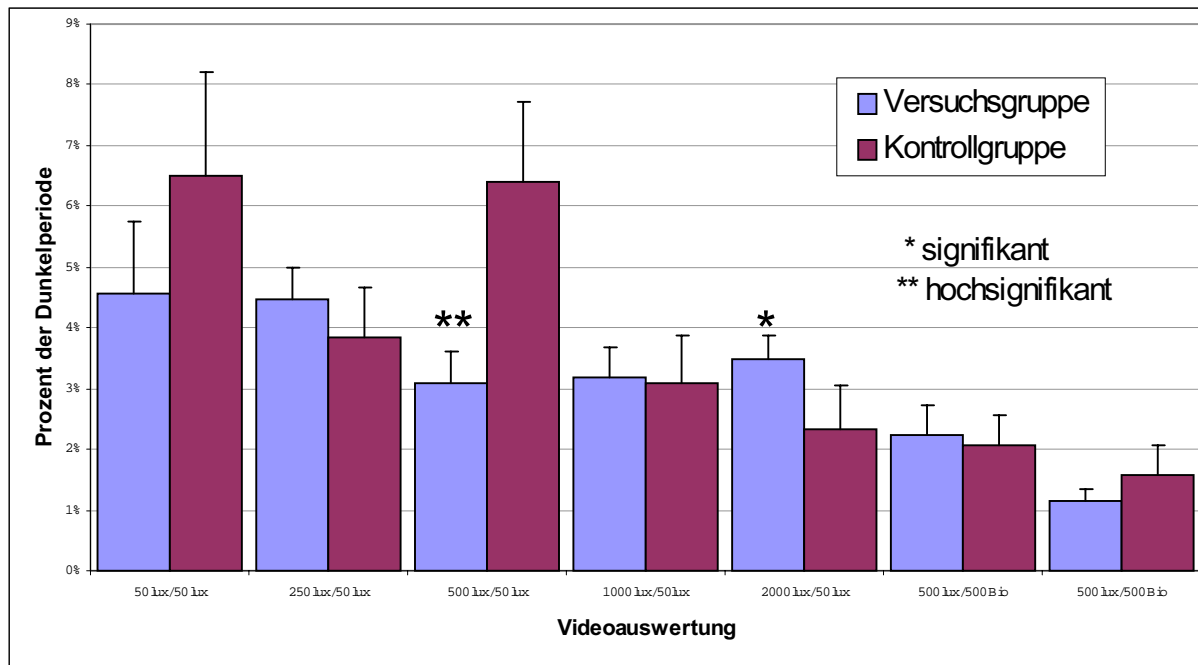


Abb. 17b: Vergleich des Fressverhaltens zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Es handelt sich hierbei um gemittelte Werte von jeweils 5 Schweinen beider Gruppen. Die Prozentwerte sind bezogen auf den Beobachtungszeitraum von 32 Stunden, von 15.30 Uhr - 7.30 Uhr über 2 Tage, da die Lichtperiode nicht ausgewertet werden konnte. Signifikant bedeutet ein $p \leq 0,05$; hochsignifikant ein $p \leq 0,01$.

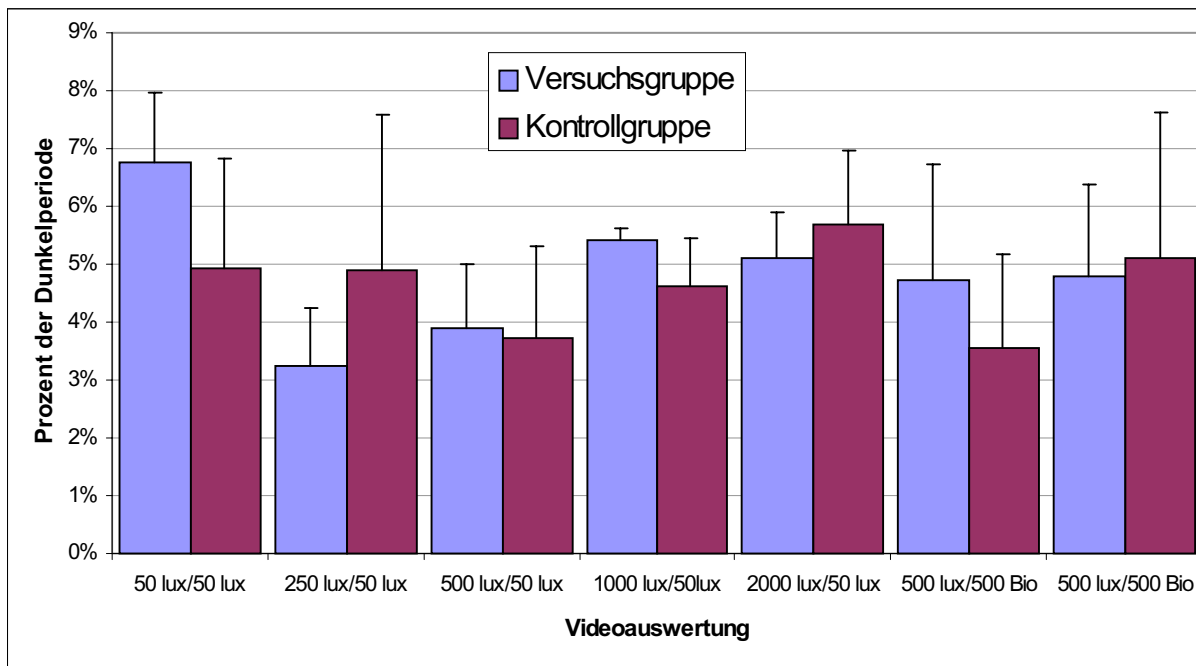


Abb. 17c: Vergleich der sonstigen Aktivität zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe

Es handelt sich hierbei um gemittelte Werte von jeweils 5 Schweinen beider Gruppen. Die Prozentwerte sind bezogen auf den Beobachtungszeitraum von 32 Stunden, von 15.30 Uhr - 7.30 Uhr über 2 Tage, da die Lichtperiode nicht ausgewertet werden konnte.

4. Korrelation zwischen Melatonin und IgA

Der beim Melatonin und IgA vorhandene Tag-Nacht-Rhythmus in Abhängigkeit vom Licht, bei dem es nachts zu erhöhten Werten kommt, führt zur Vermutung einer Abhängigkeit der beiden Parameter.

Die Berechnung der Korrelation erfolgte nach Pearson aus 1208 Wertepaaren des Melatonins und IgA. Es ergab sich eine sehr schwache Korrelation dieser beiden Parameter mit einem $r = 0,087$, die aber hochsignifikant war ($p = 0,003$).

5. Korrelation zwischen Gesamtprotein und IgA

Das Gesamtprotein kann als Meßparameter des Speichelflußes dienen. Um eine Abhängigkeit der IgA-Werte vom Speichelfluß beurteilen zu können, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet. Die Gesamtproteinbestimmung erfolgte anhand von 44 Stichproben, die mit dem jeweiligen IgA-Wert korreliert wurden.

Zwischen beiden Parametern besteht eine hochsignifikante Korrelation ($p = 0,0001$) mit einem $r = 0,84$ (siehe auch Abb. 18).

Die gemittelten IgA-Werte bezogen auf 100 mg Protein ergeben im Mittel $19,3 \pm 8,3$ mg IgA/100 mg Protein.

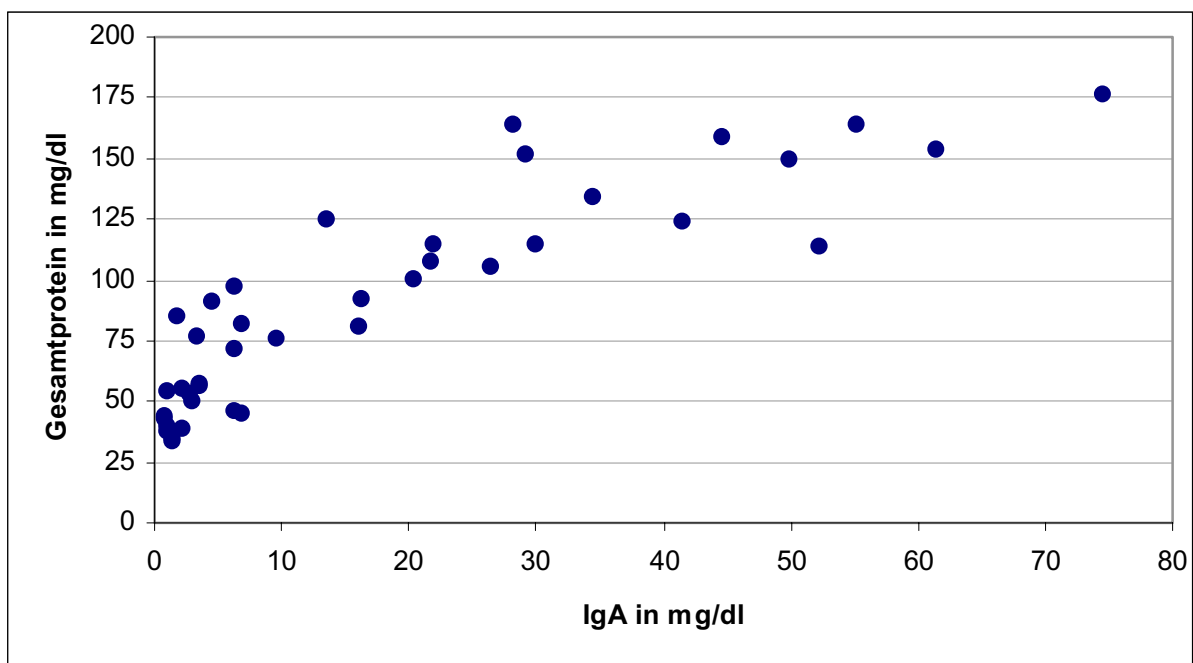


Abb. 18: Korrelation von IgA und Gesamtprotein

Jeder Punkt zeigt auf der X-Achse die IgA-Konzentration und auf der Y-Achse die Gesamtproteinkonzentration an.

6. Korrelation zwischen Gesamtprotein und Melatonin

Zwischen dem Gesamtprotein und dem Melatonin besteht nur eine schwache, nicht signifikante ($p=0,08$) Korrelation mit $r = 0,29$. Die Berechnung erfolgte ebenfalls mit der Korrelation nach Pearson.

7. Reproduzierbarkeit der 24 Stunden-Melatonin- bzw. IgA-Profile

Diese wurde mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson in Abhängigkeit von der Uhrzeit berechnet.

Für das Melatonin zeigte sich eine hochsignifikante ($p \leq 0,008$) aber schwache Korrelation für 24 ($r = 0,3$), 4 ($r = 0,4$) und 8 Uhr ($r = 0,3$), aber keine signifikante Korrelation für 20, 12 und 16 Uhr.

Das IgA korreliert um 20 ($r = 0,3$), 4 ($r = 0,4$), 8 ($r = 0,5$) und 16 Uhr ($r = 0,4$) schwach bis mittelmäßig, aber hochsignifikant ($p \leq 0,0004$). Für 24 und 12 Uhr bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen den entsprechenden Uhrzeiten der 48 Stunden. Einen genauen Überblick gibt Tabelle 8.

Tab. 8: Korrelation der Werte vom ersten zum zweiten Tag während gleicher Uhrzeiten

Uhrzeit	Melatonin			IgA		
	r	p	n	r	p	n
20 Uhr	0,15	0,1683	89	0,33	0,0004	110
24 Uhr	0,27	0,0079	93	0,10	0,2797	111
4 Uhr	0,37	0,0001	112	0,39	0,0001	111
8 Uhr	0,32	0,0017	91	0,53	0,0001	111
12 Uhr	0,10	0,3795	79	0,15	0,1173	112
16 Uhr	0,07	0,5194	79	0,38	0,0001	112

V. Diskussion

1. Melatoninmeßverfahren

Der für den humanen Speichel konzipierte RIA von IBL zeigte sich zwar in der Validierung geeignet für den porcinen Speichel, aber schon dabei gab es von Assay zu Assay Unterschiede in den Ergebnissen, die zum Teil verworfen werden mußten, obwohl die Kontrollen im Referenzbereich lagen.

Bei gewissen Problemen konnte die Ursache mit verschiedenen Tracerchargen in Zusammenhang gebracht werden. So gab es bei manchen Chargen dauerhaft Probleme mit der Linearität der Standardkurve. Wegen der Schwierigkeiten über den längeren Zeitraum ist ein ständiger Fehler oder eine Ungenauigkeit im Labor eher unwahrscheinlich, schlechte Läufe einzelner Assays könnten eher darauf zurückzuführen sein.

Weiterhin war eine Wiederholbarkeit der Messungen nicht möglich. Es war vorgesehen, daß Doppelwerte mit einer Varianz größer 15 % wiederholt werden sollten. Bei diesen Messungen zeigte sich aber, daß der Wert bis auf wenige Ausnahmen viel höher lag als die vorherigen Ergebnisse. Deshalb wurden diese Werte in der Auswertung nicht mit einbezogen. So erklären sich auch die Lücken der Werte in der 3. Probenahme um 12 und 16 Uhr und das Fehlen von drei Werten um 20 Uhr, in der 4. Probenahme am zweiten Tag von 8 bis 16 Uhr und in der 5. Probenahme am ersten Tag um 20 und 24 Uhr.

Der Grund könnte einmal in der Varianz zwischen den Assays liegen, was aber unwahrscheinlich ist, da der Interassay-Wert bis auf wenige Ausnahmen relativ gut reproduzierbar war. Er lag bei $10,8 \pm 5,3$ pg/ml. Zum anderen erfolgte für eine Wiederholungsmessung auch ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben, dieses sollte laut der mitgelieferten Broschüre von IBL vermieden werden. Im Gegensatz dazu konnte WEBLEY et al. (1985) nach zweimaligem Einfrieren und Auftauen keine Veränderung der Werte feststellen, seine Messungen erfolgten aber mit Serum und Plasma. Durch den Kristallisationsprozeß oder die kurzfristige Temperaturerhöhung (erneute Enzymaktivität) könnten sich aber dennoch Inhaltsstoffe des Speichels verändern und damit störend auf die Bindung der Antikörper einwirken.

WEBLEY et al. (1985) erwähnten in ihrer Arbeit weiterhin, daß Proben, die am Tag vor der Assaydurchführung aufgetaut und über Nacht bei 4 °C gelagert wurden, besser zu reproduzierende Ergebnisse ergaben als Proben, die erst am Tag des Assays

aufgetaut wurden, wie es für die Messungen der vorliegenden Arbeit erfolgte.

Ein weiteres großes Problem sind Futterreste im Speichel, die bei Schweinen aber nicht zu verhindern sind. In der mitgelieferten Beschreibung der Salivetten® für die Probengewinnung beim Menschen wird empfohlen, daß die Versuchsperson mindestens 30 Minuten vor der Probenahme keine feste oder flüssige Nahrung mehr aufnehmen soll. Beim Schwein ist dies sehr schwierig, da bei einem Probenahmezeitraum von 48 Stunden gefüttert werden muß. Außerdem könnte ein Futterentzug den Melatoninspiegel verändern (KLUPIEC et al., 1992; PEACOCK et al., 1995). Es wurde versucht den Futtereinfluß so gering wie möglich zu halten, indem direkt im Anschluß an die Probenahme eine geringe Menge gefüttert wurde. So blieben zumindest ab der 2. Probenahme ca. 3 Stunden Zeit bis zur nächsten Probengewinnung. Bei der 1. Probenahme war dieses Problem wegen der 2-stündigen Speichelgewinnung deutlich schwieriger zu lösen, da zwischen den Probenahmen nur eine halbe bis eine Stunde Zeit zum Fressen blieb. Es spiegelte sich auch in den Ergebnissen wieder, daß dieser Störfaktor in der 1. Probenahme eine bedeutendere Rolle spielte als in allen weiteren Probenahmen. Dieses Problem zeigte sich auch in einer Arbeit über die Melatoninbestimmung im Speichel des Menschen von MC INTYRE et al. (1987). Die Melatoninwerte im Speichel zweier Personen lagen höher oder annähernd auf Höhe der Plasmawerte und fielen aus allen anderen Werten heraus. Es stellte sich heraus, daß diese beiden Personen vor der Probenahme Chips gegessen hatten, die einen störenden Einfluß auf den Melatonin RIA hatten.

Um den Futtereinfluß zu klären wurden Futtermittel in absteigender Verdünnung mitgemessen. Im Assay wurde bei Krafffutter und Stroh bei einer Verdünnung von 1:16 ein Melatoningehalt von ursprünglich > 2000 pg/ml gemessen, Kleie war bei der 1:16-fachen Verdünnung noch nicht meßbar. Inwieweit es sich dabei tatsächlich um Melatonin handelte, ist fraglich. Anhaltspunkte dafür gibt es in den Arbeiten von HATTORI et al. (1995), DUBELS et al. (1995) und MANCHESTER et al. (2000). Diese untersuchten den Melatoningehalt in Pflanzen oder deren Samen. Sie konnten dabei in einigen Pflanzen und Samen nicht unerhebliche Mengen an Melatonin nachweisen. Für die Bestätigung der RIA-Ergebnisse wurden alle Messungen zusätzlich mit HPLC durchgeführt. Die für das Schweinefutter relevanten Samen wurden von HATTORI et al. (1995) gemessen. So enthält Gerste $378,1 \pm 25,8$ pg, Mais $1366,1 \pm 465,1$ pg und Hafer $1796,1 \pm 43,3$ pg Melatonin pro g Gewebe. DUBELS et al. (1995) konnten in der Kartoffel, aus der Chips hergestellt werden, hingegen kein

Melatonin nachweisen. Hiermit kann also die Störung des RIA in der Arbeit von MC INTYRE et al. (1987) nicht erklärt werden. Es ist fraglich, ob Melatonin, wenn es im Futter vorhanden ist, aus der Nahrung direkt in den Speichel übergehen kann. Auch die Erhöhung der Werte bei Wiederholungsmessungen sprechen nicht für einen gesteigerten Melatoningehalt in der Probe, denn mit der Zeit zerfällt Melatonin. Die Kreuzreaktionen des RIA betragen laut IBL für Melatonin 100 % und für alle anderen Melatonin-ähnlichen Substanzen weniger als 1 %. Dies unterstreicht die Spezifität für Melatonin. So werden die hohen Werte nicht dadurch zustande kommen, daß die unbekannt Substanzen an die Antikörper binden, mit Ausnahme des pflanzlichen Melatonins, sondern es wird zur Störung der Melatoninbindung kommen. Dies führt zu einer geringerer Anlagerung des mit I^{125} markierten Antigens und damit zu geringerer Radioaktivität. Da die Radioaktivität aber umgekehrt proportional zur Konzentration des Melatonins ist, ergeben sich höhere Werte. Eine endgültige Erklärung für die Ursache dieser Erhöhungen kann aber nicht gegeben werden, dafür wären nähere Untersuchungen zu diesem Thema notwendig.

Es scheinen auch verschiedene RIA-Methoden und Antikörper für die sehr verschiedenen Ergebnisse bei Schweinen verantwortlich zu sein. Ein Vergleich zweier verschiedener RIA für das Plasma durch KLUPIEC et al. (1997) konnte dieses Problem in sehr deutlicher Weise offensichtlich machen. Sie stellten fest, daß Assay 1 (direkter RIA mit Trennung von gebundenem und ungebundenem Antikörper durch die Doppel-Antikörper-Methode bzw. Immunpräzipitation) vor allem bei Futterreduktion der Schweine am Tag sehr hohe Werte lieferte und sich damit kein erkennbarer zirkadianer Rhythmus ergab. Im Gegensatz dazu bestätigte Assay 2 (RIA mit vorheriger Extraktion und Trennung durch Kohleabsorption) diese hohen Ergebnisse nicht. Er zeigte niedrige Tagwerte und damit auch einen zirkadianen Rhythmus des Melatonins. Obwohl der Assay 2 im niedrigen Bereich nicht mehr sehr sensitiv war, konnten dessen Werte doch mit Hilfe von der Gaschromatographie-Massen-Spektrometrie (GCMS) bestätigt werden. Daraufhin erfolgte eine Untersuchung der Ursachen für die hohen Melatoninwerte.

So wurden einzelne Arbeitsschritte des 2. Assays in den 1. Assay integriert. Dabei stellte sich heraus, daß beim Austausch der Trennungsmethode von Immunpräzipitation zu Kohleabsorption die Werte deutlich niedriger lagen, aber immer noch höher als bei Assay 2. Auch die Einführung einer vorherigen Extraktion führte zu deutlich niedrigeren Werten, die annähernd im Bereich des Assay 2 lagen. Schließlich wurde

das Antiserum ausgetauscht und das Antiserum des Assays 2 verwendet. Auch dies führte zu deutlich niedrigeren Werten, vor allem derjenigen Werte, die bei normaler Durchführung des Assays 2 sehr hoch lagen. Es müssen hier unspezifische Effekte eine Rolle spielen, die entweder durch die Matrix bedingt sind oder durch Kreuzreaktionen entstehen. Ersteres ist wahrscheinlicher, da die Effekte durch Lösungsmittelextraktion deutlich reduziert werden und daher Substanzen im niedrig molekularen Bereich in Frage kommen. Weiterhin führten KLUPIEC et al. (1997) auch diejenigen Studien auf, die mit Assay 1 gemessen wurden. Es sind vor allem diejenigen, bei denen meist kein nächtlicher Anstieg des Melatonins gefunden wurde, die Autoren raten zur Überprüfung dieser Ergebnisse. Auch ANDERSSON et al. (2000) führten eine Vergleichsstudie durch. Die Nachtwerte beider Assays waren vergleichbar, aber die Tagwerte waren sehr unterschiedlich. Bei Assay A lagen sie fast im Bereich der Nachtwerte, bei Assay B waren sie deutlich niedriger. Unterschiede zwischen den Assays bestanden hauptsächlich in der Art der Antikörper, denn eine vorherige Extraktion erfolgte bei beiden und auch die Trennung von gebundenen und ungebundenen Antigenen erfolgte durch die Immunpräzipitation. Der Antikörper des Assays B war derselbe, den auch KLUPIEC et al. (1997) im 2. Assay verwendeten und mit dem beide Gruppen einen nächtlichen Melatoninanstieg beim Schwein demonstrieren konnten.

Dies sind zwar Meßprobleme, die bei der Bestimmung von Melatonin im Plasma auftraten, aber auch auf die Messungen im Speichel übertragbar sind. Studien über die Messung des Melatonins im Schweinespeichel gibt es bisher leider zu wenige, als daß solche Probleme und Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden schon offensichtlich geworden wären. Eine Veröffentlichung von MACK und UNSHELM (1997) über die Melatoninrhythmik beim Schwein unter verschiedenen Lichtregimen, gemessen im Speichel, konnte bei 1300 lx eindeutige Ergebnisse erzielen und damit einen deutlichen zirkadianen Rhythmus nachweisen. Weiterhin fanden sie eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse über 24 Stunden bei 48-stündiger Probenahme. Sie verwendeten einen Assay der Firma Bühlmann Laboratories AG, Allschwill, Suisse, die Firma, die auch den sensitiveren Assay von ANDERSSON et al. (2000) herstellte.

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Assay, handelt es sich um einen direkten Assay, der im Gegensatz zum Assay der Firma Bühlmann keine Extraktion erfordert. Diese Extraktion könnte aber, wie sich bei den Plasamessungen gezeigt hat, einen Teil der unspezifischen Störfaktoren eliminieren. Einige können, wie oben beschrie-

ben, auf Fütterungseinflüsse zurückzuführen sein, die wiederum unspezifische Matrix-effekte bewirken.

Anhand dieser Ausführungen wird deutlich, daß es nicht nur Störeinflüsse im Speichel gibt, die durch direkte Futterreste gut erklärbar sind, sondern auch im Plasma. Damit ist es also nicht gerechtfertigt, den Speichel als ungeeignetes Untersuchungsmedium beim Schwein zu verwerfen. Dagegen würden auch aussagekräftige Studien des Melatonins im Schweinespeichel, wie diejenige von MACK und UNSHELM (1997) sprechen. Vielmehr muß eine Meßmethode entwickelt werden, die nicht so leicht von unspezifischen Effekten der Matrix zu beeinflussen ist, oder bei der die Matrixeffekte vor der Messung zum Großteil eliminiert werden.

2. Beurteilung der Melatoninergebnisse

Die Melatoninergebnisse weichen aus vorher besprochenen Gründen teilweise deutlich voneinander ab und geben daher nicht immer eine eindeutige zirkadiane Rhythmik wieder. So kommt es in der Versuchsgruppe nur bei 500 lx und 2000 lx zu einer hochsignifikanten Tag-Nacht-Rhythmik, bei der Kontrollgruppe ebenfalls zu diesem Zeitpunkt (3. und 5. Probenahme), obwohl die Lichtintensität gleichbleibend 50 lx beträgt. Im zweiten Teil des Versuches ist bei 500 lx bis auf die Biolux-Gruppe in der 7. Probenahme ein deutlicher Rhythmus vorhanden.

Die noch fehlende Rhythmik in den ersten beiden Probenahmen bei beiden Gruppen könnte eventuell durch Aufregung auf Grund der bis dahin noch nicht sehr vertrauten Speichelgewinnungsprozedur entstanden sein. Aber es könnten auch unbekannte Gründe wie zum Beispiel Stallklima oder Alter dazu führen. Eine zu geringe Lichtintensität ist unwahrscheinlich, da es sonst auch später bei 50 lx nicht zu einer Rhythmik gekommen wäre.

So geringe Lichtintensitäten wie 50 lx können somit in der Lage sein eine Rhythmik beim Schwein auszulösen. Dies widerspricht den meisten Ergebnissen in der Literatur. Lichtintensitäten von 113 lx (GRIFFITH und MINTON, 1992) und 50 lx (MACK und UNSHELM, 1997) waren hier im Gegensatz zu höheren Intensitäten nicht ausreichend für eine zirkadiane Rhythmik. Das Schwein ist somit fähig auch auf geringe Lichtintensitäten zu reagieren.

Die 4. Probenahme stellt bei beiden Gruppen einen Sonderfall dar, denn hier sind zum einen die Tagwerte höher als die Nachtwerte, zum anderen sind die Werte sehr viel niedriger als die der anderen Probenahmen. Hier müssen besondere Einflüsse

vorgelegen haben, die zu diesen Werten führen konnten. Zum einen wurde die Temperatur als mögliche Ursache in Erwägung gezogen, da im Zeitraum der Probenahmen häufig sehr hohe Außentemperaturen herrschten, die auch im Stall teilweise zu über 30 °C führten. Zum Zeitpunkt der 4. Probenahme lagen aber nur Außentemperaturen von durchschnittlich 15-17 °C vor (siehe auch Abb. 19 im Anhang), die nicht Ursache dieser abnormen Werte sein können. Zum anderen wurde der Einfluß der Mondphasen untersucht (siehe auch Tab. 19 im Anhang). Im Zeitraum der Probenahmen herrschte entweder zunehmender oder abnehmender Mond, während der 4. Probenahme war er zunehmend. Auffällig ist, daß auch die 2. Probenahme, die ebenfalls bei zunehmendem Mond erfolgte, etwas niedrigere Werte zeigt. Dagegen sind die Werte der 1., 3., und 5. Probenahme etwas höher, hier war der Mond abnehmend. Wissenschaftlich fundierte, geeignete Literatur zum Mondeinfluß ist kaum zu finden, der zunehmende Mond scheint aber deutlich negativere Einflüsse auf Organismen auszuüben, als der abnehmende, was sich hier in geringeren Melatoninwerten widerspiegeln könnte. Nur in der 6. und 7. Probenahme setzt sich dieses Schema nicht mehr fort. Dies kann aber nicht die einzige Ursache der auffälligen Werte der 4. Probenahme sein. Was wirklich dazu führte, muß offen bleiben.

Die Abhängigkeit der Höhe der Melatoninkonzentration von der Lichtintensität zeigt der Gruppenvergleich von der 1. bis zur 5. Probenahme. Hierbei kommt es bei den Nachtwerten in der Versuchsgruppe zu höheren Konzentrationen als in der Kontrollgruppe, dies aber schon in der 1. Probenahme, bei der beide Gruppen eine Beleuchtung von 50 lx erhalten. Dies spricht für eine individuelle Streuung der Werte der Gruppen, wie dies auch beim IgA zur selben Zeit der Fall ist. Signifikante Unterschiede zeigen sich bis auf die 1. Probenahme noch in der 5. Probenahme bei 2000 lx. Es wird somit eine sehr hohe Lichtintensität benötigt, um einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen zu erreichen. Unterschiede zwischen Gruppen in der Literatur bestehen häufig schon dadurch, daß die Gruppe mit der geringeren Lichtintensität keinen Tag-Nacht-Rhythmus ausbildet und somit deutlich niedrigere Nachtwerte besitzt als die Vergleichsgruppe mit höherer Lichtintensität (GRIFFITH und MINTON, 1992; MACK und UNSHELM, 1997). Aber auch extreme Lichtunterschiede von künstlichem Licht mit 700 lx und Sonnenlicht mit 50 000 lx konnten in einer Studie von DIEKMAN und GREEN (1997) keine Unterschiede zwischen den Gruppen hervorrufen. Versuche mit mehrmaliger stufenweisen Erhöhung der Lichtintensität wie in der vorliegenden Untersuchung fehlen in der Literatur

Im zweiten Teil des Versuches besteht in der 6. Probenahme bei der Biolux-Gruppe eine deutliche aber nicht signifikante Erhöhung der Melatoninwerte gegenüber der Normallicht-Gruppe bei gleicher Lichtintensität. Diese Erhöhung verschwindet aber zwei Wochen später bei unveränderten Bedingungen wieder und kann somit nicht als Unterschied zwischen den Gruppen gewertet werden. Grund für die Erhöhung können ein paar einzelne, extrem hohe Werte sein, denn bei einem Mittelwert von 13,9 pg/ml ist eine Standardabweichung von 32,5 pg/ml sehr hoch. Es besteht somit kein erkennbarer Einfluß von Licht verschiedener Qualitäten auf die Höhe des Melatoninspiegels.

Der Vergleich der Tagwerte ist nicht aussagekräftig, denn es bestehen wechselnd hohe Werte der Versuchs- und der Kontrollgruppe. Die signifikante Erhöhung der 1. Probenahme ist, wie oben erwähnt, auf individuelle Unterschiede zwischen den Gruppen zurückzuführen.

Auf Grund der Ergebnisse kann festgehalten werden, daß auch eine geringe Lichtintensität von 50 lx ausreichen kann eine Tag-Nacht-Rhythmik beim Schwein zu bewirken. Weiterhin können Schweine auf verschieden hohe Lichtintensitäten sensibel reagieren und dies mit höheren Melatoninkonzentrationen bei Nacht beantworten. Unterschiede in der Lichtqualität spiegeln sich jedoch nicht in veränderten Melatoninkonzentrationen wieder. Meßtechnische Probleme, die im ersten Teil der Diskussion besprochen wurden, sind aber bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

3. Beurteilung der IgA-Ergebnisse

Die Messung des IgA diene der Beurteilung des Lichteinflusses auf das Immunsystem, über das Rückschlüsse auf das Befinden der Schweine gezogen werden sollten. Erhöhte IgA-Werte würden für eine erhöhte Abwehrbereitschaft sprechen und könnten eventuell das Auftreten der häufigen Atemwegs- und Darmerkrankungen in der Schweinehaltung reduzieren.

Das Sandwich-ELISA-Verfahren erwies sich als gut geeignet für die Messung des IgA im Schweinespeichel. Die Wiederholungsmessungen erbrachten im Gegensatz zum Melatonin-RIA gut reproduzierbare Ergebnisse.

Die IgA-Werte zeigen über alle Probenahmen einen deutlichen Tag-Nacht-Rhythmus, mit niedrigen Werten von 8 Uhr bis 16 Uhr und hohen Werten von 20 Uhr bis 4 Uhr. Dieser Rhythmus ist dem des Melatonins sehr ähnlich, bei dem der Anstieg meist etwas früher beginnt. Dies führte zur Bestimmung der Korrelation dieser beiden Parameter, die aber mit einem r von 0,09 sehr niedrig ausfiel, wenn auch hochsignifikant. Zu einem hochsignifikanten Ergebnis kann es, bei einem sehr niedrigen Wert von r , in diesem Fall nur durch die große Anzahl an Werten kommen. Ein großes n führt zu einem Fehler 1. Art und ist damit bei der Beurteilung zu berücksichtigen. Ursachen für die schwache Korrelation könnten eventuell auch bei den Melatoninwerten liegen, bei denen die durch das Meßverfahren bedingte Streuung sehr groß war. In der Literatur gibt es bisher keine vergleichbaren Studien bei Schweinen. Eine einzige vergleichbare Studie beim Menschen von PARK und TOKURA (1999) beschäftigt sich mit der IgA-Messung im Speichel und der Melatoninmessung im Urin über einen Zeitraum von 61,5 Stunden. Sie fanden eine hochsignifikante Korrelation der beiden Parameter mit einem r von 0,9. Die Ergebnisse zeigen einen, mit dem Schwein vergleichbaren Tag-Nacht-Rhythmus. Die erhöhten Nachtwerte erstrecken sich zwar über einen kürzeren Zeitraum, aber die Beleuchtungsdauer war mit 13 Stunden deutlich länger als im vorliegenden Versuch.

Ein zirkadianer Rhythmus wurde auch beim Speichelfluß des Menschen beobachtet, der aber umgekehrt zum IgA-Rhythmus verläuft, d.h. am Tag höher ist, mit einem Maximum um 16 Uhr, und nachts abfällt (DAWES und ONG, 1973). Über die Lichtbedingungen wird nicht berichtet, so könnte das Maximum durch veränderte Lichtregime eventuell verschoben werden. Von Bedeutung ist diese Studie, da ein höherer Speichelfluß mit niedrigeren IgA-Werten einhergeht und umgekehrt (NUESSELEIN et al., 1995). So könnten die niedrigen Werte am Tag durch eine hohe und die höheren Nachtwerte durch eine niedrigere Speichelflußrate bedingt sein, vorausgesetzt das Schwein besitzt ebenfalls einen vergleichbaren Rhythmus des Speichelflusses. Es könnte, wenn man die Werte auf das Speichelvolumen beziehen würde, gar kein Tag-Nacht-Rhythmus vorhanden sein. Dagegen aber spricht die Studie von PARK und TOKURA (1999), die die absolute, aber auch die IgA-Konzentration auf die Speichelflußrate bezogen, angegeben haben. Beide Werte zeigen einen deutlichen Tag-Nacht-Rhythmus.

Über die Angabe der IgA-Konzentration im Speichel gibt es in der Literatur kontroverse Diskussionen. Einige Autoren befürworten die Angabe in mg/100 mg Gesamtprotein, da eine deutliche Korrelation dieser beiden Parameter besteht (RANTONEN

und MEURMAN, 2000). Auch eigene Messungen konnten dies bestätigen. Dagegen spricht unterschiedliches Verhalten von IgA und Gesamtprotein beim Menschen bei der Stimulation des Speichelflusses (BRANDTZAEG, 1971; OBERG et al., 1982), in der Schwangerschaft (DONAT et al., 1977) und nach intensivem Training (WALSH et al., 1999). Unter diesen Gesichtspunkten ist der Bezug auf das Gesamtprotein nicht zu befürworten. Der Bezug auf den Speichelfluß erscheint dagegen sinnvoll, da er zumindest beim Menschen den größten Einflußfaktor auf die IgA-Konzentration darstellt.

Die Messung des Speichelflusses beim Schwein dürfte sich als schwieriger erweisen als beim Menschen und wurde in diesem Versuch nicht mit berücksichtigt, da für die Melatoninmessungen ein ausreichendes Speichelvolumen erforderlich war, welches bei zeitgebundener Probenahme nicht immer erreicht worden wäre.

Die Art der Speichelgewinnung könnte einen weiteren Einfluß auf die IgA-Konzentration ausüben. MORGAN und BOURNE (1980) beobachteten einen Unterschied zwischen den IgA-Werten der nasalen Sekretion bei der Gewinnung des Sekretes entweder mit einem großen Wattestäbchen oder durch die Waschung der Schleimhaut. Sie berichten von Epithelschäden und einer gewissen Stimulation der ersteren Methode, die zu höheren Werten führt. Die Probengewinnung auf diese Weise ist mit der hier verwendeten vergleichbar. Die Stimulation ist bei der Speichelgewinnung durch das Kauen zusätzlich erhöht und könnte die Werte erniedrigen. Da aber alle Proben auf diese Weise gewonnen wurden, dürften letztendlich diese Unterschiede keine Rolle spielen.

Über den Vergleich zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe wird die Beurteilung des Lichteinflusses in Bezug auf seine Intensität und seine Qualität möglich. Hierbei zeigten sich aber keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nur für die Versuchsgruppe bei den Nachtwerten der 1. Probenahme. Zu diesem Zeitpunkt erhalten beide Gruppen die gleiche Beleuchtung von 50 lx, somit ist dieser Unterschied für die Beurteilung des Lichteinflusses unbedeutend. Er spiegelt vermutlich individuelle Unterschiede der Gruppen wieder und könnte auch die Ursache der geringradigen Erhöhungen der Versuchsgruppe bis zur 5. Probenahme darstellen.

In der Literatur fehlen Angaben über das Schwein, so muß erneut auf die Studie von PARK und TOKURA (1999) zurückgegriffen werden. Diese Autoren verglichen eine niedrige (200 lx) mit einer hohen (5000 lx) Lichtintensität und konnten dabei signifi-

kante Unterschiede in den hohen Nachtwerten feststellen. Es zeigte sich in dieser Arbeit ein deutlicher Lichteinfluß auf den IgA-Spiegel. Dies könnte zum einen am größeren Unterschied zwischen den Lichtintensitäten liegen, da der hohe Wert um 3000 lx höher liegt als der hier verwendete, aber eventuell auch in unterschiedlichen Sensibilitäten des Schweines und des Menschen.

Die Lichtqualität zeigt im zweiten Teil des Versuches ebenfalls keinen Einfluß auf den IgA-Spiegel. Hierzu fehlen Vergleichsmöglichkeiten in der Literatur.

Die Werte der Kontrollgruppe von der 1. bis zur 5. Probenahme sind unabhängig von der Lichtintensität, da sie am Tag eine konstante Beleuchtung von 50 lx erhalten. Somit könnte diese Gruppe mögliche Altersunterschiede widerspiegeln. Es besteht eine sinkende Tendenz der Werte im Alter von 12 bis 16 Wochen und eine steigende Tendenz der Werte im Alter von 16 bis 20 Wochen. Diese Tendenz entspricht nicht den Angaben in der Literatur. Dort wird von einem gleichmäßigen Anstieg der IgA-Konzentration ab einem Alter von 3 Wochen bis zur 18. oder 21. Woche, bei der Konzentrationen von ausgewachsenen Schweinen erreicht werden, berichtet (Svensen und Brown, 1973).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei Schweinen ein ausgeprägter Tag-Nacht-Rhythmus des IgA besteht, der dem des Melatonins vergleichbar ist, zu dem aber nur eine geringe Korrelation besteht. Eine Bestätigung der Rhythmik unter Einbeziehung des Speichelflusses wäre erstrebenswert, gestaltet sich aber beim Schwein schwierig. Die Lichtintensität oder –qualität hatte in diesem Versuchsaufbau keinen Einfluß. Um dies aber mit Rücksicht auf die Ergebnisse des Menschen endgültig beurteilen zu können, müßte der Versuch mit noch höheren Lichtintensitäten durchgeführt werden. Dies wäre vermutlich aber nur für wissenschaftliche Zwecke von Bedeutung, da eine so helle Beleuchtung in der Schweinehaltung unwirtschaftlich wäre.

4. Beurteilung der Ergebnisse der Videoauswertung

Entgegen einer geplanten Auswertung von 48 Stunden, konnten auf Grund von einer Überbelichtung des Videos ab einer Lichtintensität von 500 lx am Tag, nur 32 Stunden während der Dunkelphase von 15.30 bis 7.30 Uhr ausgewertet werden. Die Überbelichtung, die es unmöglich machte die Schweine zu identifizieren, blieb unbeachtet, da das Aufstellen der Kamera in der Nachtbeleuchtung erfolgte.

Es gehen durch die fehlende Auswertung am Tag wichtige Informationen über das Verhalten verloren, denn die aktivsten Phasen finden am Tag kurz nach dem Mittag statt. In der Dunkelphase, die um 15.30 Uhr relativ früh beginnt, finden anfangs noch deutliche Aktivitäten statt, die aber schon bald in Ruhephasen übergehen und später meist nur noch von Aktivitäten wie Freß-, Ausscheideverhalten oder der Suche nach einem besseren Ruheplatz unterbrochen werden.

Weitere beobachtungsbedingte Probleme ergaben sich aus dem Blickwinkel der Kamera, die gewisse Ecken der Bucht nicht ganz erfaßte, dadurch waren einzelne Schweine teilweise kurzzeitig oder in Ruhephasen auch längerfristig nicht zu sehen. Durch die Reduzierung der zu dokumentierenden Verhaltenselemente, unter anderem aus diesem Grund, konnte in diesen Ecken nur Ruheverhalten oder Aktivität stattfinden, da das Freßverhalten am Futtertrog gut einsehbar war. Bei dem Aktivitätsverhalten waren immer wieder Teile des Schweines zu sehen, im Gegensatz zum Ruheverhalten, bei dem das Schwein für längere Zeit aus dem Blickwinkel verschwand. Eine Markierung des nicht sichtbaren Verhaltens bei der Auswertung zeigte, daß das Weglassen dieses Verhaltens eine extreme Verfälschung der gesamten Auswertung ergeben hätte. Deswegen wurden die nicht sicher einsehbaren, aber zu vermutenden Verhaltenselemente in die Auswertung hineingenommen.

Die zunehmende Dauer des Ruheverhaltens von ursprünglich fast 89 % auf 94 % zeigt sich mit wenigen Ausnahmen bei beiden Gruppen und hängt eher mit dem Alter der Schweine von 12 Wochen zu Beginn des Versuchs und 24 Wochen am Ende des Versuchs ab, als von der veränderten Lichtintensität. Die 3. Videoaufzeichnung fällt aus diesem Schema zwar mit einem signifikant längerem Ruheverhalten der Versuchsgruppe heraus, da es aber ein Einzelfall bleibt und sich nicht durch weitere Erhöhung der Lichtintensität bestätigt, ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu beurteilen. Im Gegensatz dazu ist beim nächtlichen Freßverhalten eine abnehmende Tendenz zu erkennen, die wiederum mit Ausnahme von Ausreißern vom Alter abhängig ist. Eigentlich steigt der Futterbedarf mit zunehmender Größe der Tiere. Diese Beobachtung kann nur mit einer häufigeren und längeren Futteraufnahme der jungen Schweine, eventuell verbunden mit Spielverhalten erklärt werden, bei der sie aber nur geringe Mengen an Nahrung aufnehmen. Von einer abnehmenden Freßdauer mit gleichzeitiger Aufnahme einer größeren Menge an Futter, durch ein größeres Maulvolumen mit zunehmendem Alter, wird auch in der Literatur berichtet (PORZIG und SAMBRAUS, 1991). Indirekt beeinflussen diese verlängerten Freßzeiten auch das Ruhe-

verhalten, denn dafür bleibt weniger Zeit. Hochsignifikante Unterschiede zeigen sich wiederum bei der 3. Videoaufzeichnung, diesmal mit verlängertem Freßverhalten der Kontrollgruppe. Hier besteht natürlich auch eine gegenseitige Beeinflussung mit dem Ruheverhalten, das hier bei der Kontrollgruppe verkürzt ist und damit mit anderen Verhaltenselementen ausgeglichen werden muß. Weiterhin zeigt sich noch ein signifikanter Unterschied in der 5. Probenahme, diesmal mit verlängertem Freßverhalten der Versuchsgruppe. Auch die 1. Probenahme zeigt einen deutlichen Unterschied in der Länge des Freßverhaltens zu einem Zeitpunkt, bei dem die Lichtintensitäten beider Gruppen gleich sind. Dies spricht eher für eine zufallsbedingte Streuung der Ergebnisse als für einen Einfluß der Lichtintensität und kann daher unberücksichtigt bleiben. Das Freß- und das Ruheverhalten findet auch am Tag statt, so könnten sich Abweichungen in dieser Zeit auch auf das Verhalten der Nacht auswirken.

Die sonstige Aktivität zeigt zwar größere Schwankungen, die aber nicht signifikant sind und keine steigende oder abfallende Tendenz besitzen. Sie scheinen zumindest zwischen 12 und 24 Wochen nicht vom Alter beeinflusst zu werden.

Insgesamt zeigt das Verhalten, wenn man die einzelnen signifikanten Unterschiede als zufallsbedingt ansieht, in dem Zeitraum der 32 Stunden der Dunkelheit, die hier ausgewertet worden sind, keine Beeinflussung durch verschiedene Lichtintensitäten oder -qualitäten. Vergleichbare Literatur für das Schwein ist zu diesem Thema nicht vorhanden.

Diese Aussage muß natürlich unter dem Aspekt beurteilt werden, daß nur zwei Drittel des Tages ausgewertet wurden. Deshalb müßten weitere Untersuchungen hierzu erfolgen, die den ganzen Tag erfassen und somit eine sichere Aussage gewährleisten, die auf dieser Basis nicht möglich ist.

5. Schlußbetrachtung

Das Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von Melatoninmessungen, IgA-Messungen und Verhaltensbeobachtung den Einfluß verschiedener Lichtintensitäten und -qualitäten auf das Schwein zu beurteilen.

Die charakteristischen Tag-Nacht-Rhythmen, die sich gut meßbar im Melatonin zeigen, sind für viele Lebewesen von Bedeutung, fehlen sie, kann das ein Zeichen für mangelhafte Haltungsbedingungen sein. Lichtintensitäten von 50 lx wie sie auch die Schweinehaltungsverordnung vom 18.02.1994 vorschreibt, wurden häufig als zu gering für die Ausbildung einer zirkadianen Rhythmik beurteilt und deshalb eine Erhö-

hung dieser Untergrenze gefordert (MACK und UNSHELM, 1997). Auf Grund der vorliegenden Untersuchung müssen 50 lx als ausreichende Lichtintensität erachtet werden, um oben aufgeführte Kriterien zu erfüllen.

Die IgA-Werte sollen als einer von vielen möglichen Parametern den Immunstatus der Schweine widerspiegeln. Ein gut funktionierendes, lokales Immunsystem führt zu geringerer Krankheitsanfälligkeit und läßt damit ebenfalls Rückschlüsse auf das Befinden der Tiere zu. Weiterhin wäre eine mögliche Steigerung der Abwehrbereitschaft durch die Erhöhung der Lichtintensität eine durchaus wünschenswerte Möglichkeit die Atemwegserkrankungen und Durchfälle in Stallhaltungsregimen vorzubeugen. Die im vorliegenden Versuch gewonnenen Ergebnisse zeigen zwar eine deutliche Tag-Nacht-Rhythmik, die zusätzlich die Lichtintensität von 50 lx als ausreichende Information für den Organismus zur Ausbildung einer Rhythmizität bestätigt, aber keinen Einfluß von Lichtintensität oder -qualität auf die IgA-Konzentration im Speichel, wohl aber einen Einfluß des Alters. So ist es auf Grund dieser Ergebnisse nicht möglich über die Erhöhung der Lichtintensität eine erhöhte Abwehrbereitschaft zu bewirken.

Die Verhaltensbeobachtung sollte mögliche Unterschiede im Verhalten zwischen den beiden Gruppen aufzeigen, über die Rückschlüsse auf das Wohlbefinden gezogen werden könnten. Die Ergebnisse sprechen gegen Einflüsse der verschiedenen Lichtregime auf das Verhalten. Dies muß aber wegen der auf 32 Stunden reduzierten Auswertung vorsichtig beurteilt werden.

Abschließend kann gesagt werden, daß auf Grund von zirkadianen Aspekten und der Verhaltensbeobachtung keine Anhaltspunkte bestehen, 50 lx aus Tierschutzgründen als zu geringe Lichtintensität zu beurteilen.

VI. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war es zum einen den Einfluß verschiedener Lichtintensitäten auf den Melatoninrhythmus des Schweines differenzierter als in der bisherigen Literatur beschrieben zu untersuchen. Zusätzlich sollte ein möglicher Einfluß verschiedener Lichtqualitäten abgeklärt werden. Zum anderen wurde das Tagesprofil des Immunglobulins A (IgA) auf einen möglichen Rhythmus untersucht und Einflüsse der Lichtintensität und -qualität auf die Höhe des IgA-Spiegels geprüft. Als Meßgröße diente der Melatonin- und IgA-Spiegel im Speichel. Weiterhin sollte auch das Verhalten der Schweine auf Lichteinflüsse hin untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden an 16 Schweinen in Gruppenhaltung in einem völlig abgedunkelten Stall durchgeführt. Die Aufteilung erfolgte in eine Versuchs- und eine Kontrollgruppe. Der erste Teil des Versuches beinhaltete eine Beleuchtung der Versuchsgruppe mit steigenden Lichtintensitäten von 50 lx, 250 lx, 500 lx, 1000 lx und 2000 lx mit jeweils einer Anpassungszeit von 10 bzw. 12 Tagen vor der 48-stündigen Videoaufzeichnung bzw. Probenahme. Die Beleuchtung erfolgte von 7.30 Uhr bis 15.30 Uhr, in der übrigen Zeit brannte ein Kontrolllicht von 8 lx. Die Kontrollgruppe erhielt über diese fünf Probenahmen eine Lichtintensität von 50 lx.

Im zweiten Teil des Versuches wurden verschiedene Lichtqualitäten verglichen, jetzt wurde die Kontrollgruppe mit Biolux®-Röhren (mit UV-Anteil) beleuchtet und die Versuchsgruppe mit herkömmlichem Stalllicht, beide Gruppen mit einer Lichtintensität von 500 lx. Hier erfolgte die Videoaufzeichnung und die Probenahme nach weiteren 2 bzw. 4 Wochen bei unveränderten Bedingungen. Die Entnahme der Speichelproben erfolgte alle 4 Stunden. Für die Melatoninbestimmung wurde ein für den Speichel konzipierter humaner Melatonin-RIA verwendet. Die IgA-Bestimmung erfolgte nach dem Sandwich-ELISA-Prinzip, das für das porcine-IgA im Speichel neu entwickelt wurde.

Beim Melatonin konnte auch bei geringen Lichtintensitäten von 50 lx eine signifikante Melatonin-Tag-Nacht-Rhythmik festgestellt werden. Unterschiede der Lichtintensitäten waren zwischen 50 lx und 500 lx deutlich, aber erst bei 50 lx und 2000 lx statistisch signifikant ($p \leq 0,05$). Eine unterschiedliche Lichtqualität hatte keinen Einfluß auf die Höhe des Melatoninspiegels. Insgesamt bestand eine große Schwankungs-

breite in den Ergebnissen.

Das Tagesprofil des IgA zeigt eine deutliche zumeist hochsignifikante Tag-Nacht-Rhythmik über alle Probenahmen, die der des Melatonins sehr ähnlich war, obwohl zwischen den beiden Parametern nur eine sehr schwache Korrelation ($r=0,09$) gefunden wurde. Niedrige Tagwerte liegen zwischen 8 Uhr und 16 Uhr vor, hohe Nachtwerte von 20 Uhr bis 4 Uhr. Ein Einfluß der Lichtintensität oder -qualität konnte im vorliegenden Versuch nicht festgestellt werden, obwohl es beim Menschen in der Literatur dafür Anhaltspunkte gibt.

Das Verhalten konnte nur während der Dunkelphase ausgewertet werden und zeigte keine Beeinflussung durch das Lichtregime. Es ist aber eine mit dem Alter steigende Dauer des Ruheverhaltens zu beobachten und eine gleichzeitig sinkende Freßdauer. Die Ergebnisse müssen aber, wegen der fehlenden Verhaltensdaten während der Lichtphase, vorsichtig beurteilt werden.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse, die eine eindeutige zirkadiane Rhythmik des Melatonins aber auch des IgA zeigten und keine Verhaltensunterschiede zwischen den Lichtgruppen beobachten ließen, ist die unter Tierschutzaspekten oft umstrittene minimale Lichtintensität von 50 lx der Schweinehaltungsverordnung (vom 18.02.1994) als ausreichend für die Ausbildung einer Tag-Nacht-Rhythmik der beiden Parameter beim Schwein zu beurteilen. Jedoch sind eine Beleuchtung von 50 lx in der intensiven Schweinehaltung im Vergleich zum natürlichen Tageslicht (ca. 5 000-200 000 lx) als sehr gering zu beurteilen und sollten trotz vorliegender Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Zur Klärung sind weitere Untersuchungen notwendig.

VII. Summary

Influence of different light intensities and qualities on the melatonin and IgA level in saliva and on behaviour of young pigs

The aim of this study was first to examine the influence of different light intensities on the melatonin rhythm of the pig more extensively than in the previous literature described. Additionally a possible influence of different light qualities was clarified. Secondly the daily profile of Immunglobulin A (IgA) was examined for a possible rhythm, and the influence of light intensity and quality on the height of the IgA level has been tested. Melatonin and IgA in saliva were taken as values for measurement. Furthermore the influence of light on the behaviour of the pigs was examined.

The experiment was carried out in a totally darkened stable with 16 pigs kept in groups. The animals were divided into a control group and an experimental group. The first part of the experiment included an illumination of the experimental group with increasing light intensities of 50 lx, 250 lx, 500 lx, 1000 lx and 2000 lx with an adaptation time of 10 or 12 days before the video-recording or the collection of samples, both carried out during a period of 48 hours. The illumination extended from 7.30 h to 15.30 h; the remaining time a pilot light of 8 lx was on. The control group was illuminated with 50 lx during the first part of the experiment.

In the second part of the experiment different light qualities were compared. The control group was illuminated with Biolux®-lights (with an UV-participation) and the experimental group with conventional lights, both groups with a light intensity of 500 lx. The video-recording and collection of samples took place after 2 and 4 weeks with unchanged conditions.

The saliva samples were taken every 4 hours. For the melatonin measurement a human melatonin-RIA designed for saliva was used. The measurement of IgA was carried out using the sandwich-ELISA-principle, which was newly developed for IgA in the saliva of pigs.

A significant melatonin day-night-rhythm was detectable even at low light intensities of 50 lx. The difference of the light intensities was clear between 50 lx and 500 lx, but only statistically significant ($p \leq 0,05$) between 50 lx and 2000 lx. Differences of the

light quality had no influence on the height of the melatonin level. Altogether there was a wide variation in the results.

The daily profile of IgA showed a clear, for the most part highly significant ($p \leq 0,01$) day-night-rhythm during the whole sampling period. This rhythm is very similar to that of melatonin, but there was only a very weak correlation between these two parameters ($r=0,09$). Low day levels are found between 8 h and 16 h, high night levels from 20 h to 4 h. An influence of the light intensity or quality couldn't be found in this experiment, although there is an indication of this in humans in the literature.

The behaviour could only be analysed during the dark period and showed no light influence. An increasing duration of resting behaviour and at the same time a decreasing duration of food intake was detectable with dependence on age. However, the results must be assessed carefully because of lack of data for behaviour during the light time.

The present results show a clear circadian rhythm of both melatonin and also IgA, and show no difference in the behaviour between the light groups. On this basis, the low light intensity of 50 lx under German law for swine husbandry (18.02.1994), which has provoked much discussion with respect to animal protection, must be assessed as sufficient for the development of a day-night-rhythm of the two parameters in pigs. However, an illumination of 50 lx in the intensive swine husbandry compared with natural daylight (ca. 5 000-200 000 lx) must be assessed as very low and should be observed critically in spite of the present results. Further investigations are necessary for clarification.

VIII. Literaturverzeichnis

Andersson, H.; K. Lillpers; L. Rydhmer und M. Forsberg (2000): Influence of light environment and photoperiod on plasma melatonin and cortisol profiles in young domestic boars, comparing two commercial melatonin assays.

Dom. Anim. Endocrin. **19**, 261-274

Aoki, H. ; N. Yamada; Y. Ozeki; H. Yamane und N. Kato (1998): Minimum light intensity required to suppress nocturnal melatonin concentration in human saliva.

Neurosci. Lett. **252**, 91-94

Aoyama, H.; N. Mori und W. Mori (1987): Anti-glucocorticoid effects of melatonin in adult rats.

Acta pathol. Jpn. **37**, 1143-1148

Arendt, J.; A.M. Symons; C.A. Laud und S.J.Pryde (1983): Melatonin can induce early onset of the breeding season in ewes.

J. Endor. **97**, 395-400

Arendt, J.; C. Bojkowski; C. Franey; J. Wright und V. Marks (1985): Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: Abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol.

J. Clin. Endocrin. Metabol. **60**, 1166-1173

Arendt, J.; M. Aldhous; J. English; V. Marks und J.H. Arendt (1987): Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin.

Ergonomics **30**, 1379-1393

Arzt, E.S.; S. Fernandez-Castelo; L.M.E. Finocchiaro; M.E. Criscuolo; A. Diaz; S. Finkielman und V.E. Nahmod (1988): Immunomodulation by indoleamines: serotonin and melatonin action on DNA and interferon-gamma synthesis by human peripheral blood mononuclear cells.

J. Clin. Immunol. **8**, 513-520

Axelrod, J. (1974): The pineal gland: A neurochemical transducer.

Science **184**, 1341-1348

Barone, R.M. und T.K. Das Gupta (1970): Role of pinealectomy on Walker 256 carcinoma in rats.

J. Surg. Oncology **2**, 313-322

Barrell, G.K. und G.W. Montgomery (1989): Absence of circadian patterns of secretion of melatonin or cortisol in Weddell seals under continuous natural daylight.

J. Endocrinol. **122**, 445-449

Bartsch, C. ; H. Bartsch; A. Buchberger; A. Stieglitz; D. Mecke und T.H. Lippert (1994c): Serial transplants in DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as model system for human breast cancer: II. Analysis of pineal melatonin biosynthesis and secretion.

Adv. Pineal Res. **8**, 479-484

Bartsch, C.; H. Bartsch; A. Buchberger; H. Rokos; D. Mecke und T.H.Lippert (1995): Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as model system for human breast cancer: IV. Parallel changes of bipterin and melatonin indicate interactions between the pineal gland and cellular immunity in malignancy.

Oncology **52**, 278-283

Bartsch, C.; H. Bartsch; S.H. Flüchter; D. Mecke und T.H. Lippert (1994b): Diminished pineal function coincides with disturbed circadian endocrine rhythmicity in untreated primary cancer patients: consequence of pre-mature aging or of tumor growth?

Ann. N. Y. Acad. Sci. **719**, 502-525

Bartsch, C.; H. Bartsch; U. Fuchs; T.H. Lippert; O. Bellmann und D. Gupta (1989): Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer: correlation with prolactin TSH and steroid receptors.
Cancer **64**, 426-433

Bartsch, C. und H. Bartsch (1997): Die Bedeutung des Melatonins bei malignen Erkrankungen;
Wien. Klin. Wochenschr. **109**, 722-729

Bogner, H. und A. Grauvogl (Hrsg.) (1984): Verhalten landwirtschaftlicher Nutztiere. 1. Aufl., Verlag Eugen Ulmer, pp. 246-297

Brainard, G.C. ; A.J. Lewy; M. Menaker; R.H. Fredrickson; L.S. Miller; R.G. Weleber; V. Cassone und D. Hudson (1988): Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of plasma melatonin in human volunteers.
Brain Res. **454**, 212-218

Brainard, G.C.; B.A. Richardson; L.J. Petterborg und R.J. Reiter (1982): The effect of different light intensities on pineal melatonin content.
Brain Res. **233**, 75-81

Brainard, G.C.; B.A. Richardson; T.S. King und R.J.Reiter (1984): The influence of different light spectra on the suppression of pineal melatonin content of the Syrian hamster.
Brain Res. **294**, 333-339

Brainard, G.C.; K.T. Stewart; C.D. Nguyen; J.P. Hanifin; F.M. Barker; M.H. Stetson; R.A. Hoffman und M.D. Rollag (1991): Mechanism for ultraviolet radiation to regulate pineal and reproductive physiology in rodents.
Adv. Pin. Res. **5**, 67-71

Brainard, G.C. ; M. Watson-Whitemeyer; R.L. Knobler und F.D. Lublin (1988): Neuroendocrine regulation of immune parameters: photoperiod control of the spleen in Syrian hamster.
Ann. N.Y. Acad. Sci. **540**, 704-706

Brainard, G.C.; P.L. Podolin; S.W. Leivy; M.D. Rollag; C. Cole und F.M. Barker (1986): Near-ultraviolet radiation suppresses pineal melatonin content.
Endocrinology **119**, 2201-2205

Brandtzaeg, P. (1971): Human secretory immunoglobulins-VII: Concentrations of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus.
Arch. Oral. Biol. **16**, 1295-1310

Brandtzaeg, P. und H. Prydz (1984): Direct evidence for an integrated function of J chain and secretory component in epithelial transport of immunoglobulins.
Nature **311**, 71-73

Brown, M.G. (1994): Light, Melatonin and the Sleep-Wake-Cycle,
J. Psychiatr. Neurosci. **19**, 345-353

Bubenik, G.A.; G.M. Brown und L.J. Grotta (1977): Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive system.
Experientia **33**, 662

Bubenik, G.A.; S.F. Pang; J.R. Cockshut; P.S. Smith; L.W. Grovum; R.M. Friendship und R.R. Hacker (2000): Circadian variation of portal, arterial and venous blood levels of melatonin in pigs and its relationship to food intake and sleep.
J. Pineal Res. **28**, 9-15

Bubenik, G.A.; S.F. Pang; R.R. Hacker und P.S. Smith (1996): Melatonin concentrations in serum and tissues of porcine gastrointestinal tract and their relationship to the intake and passage of food.
J. Pineal Res. **21**, 251-256

Buchholz, I. und G. Mehlhorn (1982): Der Lichteinfluss auf das Antikörperbildungsvermögen von Jungschweinen.

In: **Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin der Karl-Marx-Universität Leipzig (Hrsg) 1982;** III. Internationales Symposium `Wirkung des sichtbaren Lichtes und der Ultraviolettstrahlung auf den Menschen und auf landwirtschaftliche Nutztiere`, Leipzig, pp. 202-210

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (1992): Verordnung zum Schutz von Kälbern bei Stallhaltung (Kälberhaltungsverordnung) vom 01.12.1992
Bundesgesetzblatt Jg.1992, Teil 1

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (1992): Verordnung zum Schutz von Schweinen bei Stallhaltung (Schweinehaltungsverordnung) vom 18.02.1994
AID-Information für die Agrarberatung 5403. 2. Jg. März 1992

Cardinali, D.P.; F. Larin und R.J. Wurtman (1972b): Control of the rat pineal gland by light spectra.
Proc. Acad. Sci. U.S.A. **69**, 2003

Cardinali, D.P.; H.J. Lynch und R.J. Wurtman (1972a): Binding of melatonin to human and rat plasma proteins.
Endocrinology **91**, 1213-1218

Cardinali, D.P. und R.J. Wurtman (1972): Hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and Harderian gland.
Endocrinology **91**, 247-252

Cardinali, D.P. und R.J. Wurtman (1975): Control of melatonin synthesis in the pineal organ.
In: **Altschule, M.D.** (ed.) *Frontiers of Pineal Physiology*. The MIT Press, Cambridge MA, pp. 12-41

Caroleo, M.C.; D. Frasca; G. Nistico und G. Doria (1992): Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice.
Immunopharmacology **23**, 81-89

Carter, D.S. und B.D. Goldman (1983): Antigonadal effects of timed melatonin infusion in pinealectomized male Djungarian Hamsters (*Phodopus sungorus sungorus*): Duration is the critical parameter.
Endocrinology **113**, 1261-1267

Cassone, V.M. ; J.C. Speh; J.P. Card und R.Y. Moore (1988): Comparative anatomy of the mammalian hypothalamic suprachiasmatic nucleus.
J. Biol. Rhythms **3**, 71-91

Cebra, J.J.; E.R. Cebra; E.R. Clough; J.A. Fuhrman; J.L. Komisar; P.A. Schweitzer und R.D. Shahin (1983): IgA commitment: Models for B-cell differentiation and possible roles for T-cells in regulating B-cell development.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **409**, 25-37

Cebra, J.J.; P.J. Gaerhart; R. Kamat; S.M. Robertson und J. Tseng (1977): Origin and differentiation of lymphocytes involved in the secretory IgA response.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **41**, 201-215

Champion, S.; B.A. Imhof; P. Savagner und J.P.Thiery (1986): The embryonic thymus produces chemotactic peptides involved in the homing of hemopoietic precursors.
Cell **44**, 781-790

Cockrem, J.F. (1991): Plasma melatonin in the Adelie penguin (*Pygoscelis adeliae*) under conditions under continuous daylight in Antarctica.
J. Pineal Res. **10**, 2-8

- Collin, J.P. (1971):** Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri.
In: **Wolstenholme, G.E.W. und J. Knight** (eds.): The pineal gland; Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 79
- Conti, A. und G.J.M. Maestroni (1994):** Melatonin-induced immuno-opioids. Role in lymphoproliferative and autoimmune diseases.
Adv. Pineal Res. **7**, 83-100
- Cruickshank, J.M.; G. Neil-Dwyer; M.M. Cameron und J. McAinsh (1980):** β -Adrenoreceptor blocking agents and the blood-brain barrier.
Clin. Sci. **59(Suppl.6)**, 453s-455s
- Csaba, G. und P. Barath (1975):** Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body.
Endocrinol. Exp. **9**, 59-67
- Curtis, J. und F.J. Bourne (1971):** Immunoglobulin quantitation in sow serum, colostrum and milk and the serum of young pigs.
Biochim. Biophys. Acta. **236**, 219-232
- Curzon, G. und Green A.R. (1971):** Regional and subcellular changes in the concentration of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat brain caused by hydrocortisone, DL-methyl-tryptophan, 1-kynurenine and immobilization.
Br. J. Pharmacol. **43**, 39-52
- Czeisler, C.A.; T.L. Shanahan; E.B. Klerman; H. Martens; D.J. Brotman; J.S. Emens; T. Klein und J.F. Rizzo III (1995):** Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light.
New Engl. J. Med. **332**, 6-11
- Dahlgren, U.; S. Ahlstedt; L. Hedman; C. Wadsworth und L.A. Hanson (1981):** Dimeric IgA in the rat is transferred from serum into bile but not into milk.
Scand. J. Immunol. **14**, 95-98
- Dawes, C. und B.Y. Ong (1973):** Circadian rhythms in the flow rate and proportional contribution of parotid to whole saliva volume in man.
Arch. Oral, Biol. **18**, 1145-53
- DeBoer, H. und R.R. Hacker (1986):** Circadian rhythm of Melatonin, thyroxine and prolactin in sows.
Can. J. Anim. Sci. **66**, 1189 (Abstract)
- DeBuysscher, E.V. und D.T. Berman (1975):** Isolation of porcine secretory Immunoglobulin A by affinity chromatography and determination of its component chains.
Am. J. Vet. Res. **36**, 1659-1661
- DeBuysscher, E.V. und D.T. Berman (1980):** Secretory immune response in intestinal mucosa and salivary gland after experimental infection of pigs with transmissible gastroenteritis virus.
Am. J. Vet. Res. **41**, 1214-1220
- DeBuysscher, E.V. und P.R. Dubois (1978):** Detection of IgA anti-*Escherichia coli* plasma cells in the intestine and salivary glands of pigs orally and locally infected with *E. coli*.
Adv. Exp. Med. Biol. **107**, 593-600
- Deguchi, T. und J. Axelrod (1972):** Supersensitivity and subsensitivity of the β -adrenergic receptor in pineal gland regulated by catecholamine transmitter.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. **70**, 2411-2414

- Delacroix, D.L.; C. Dive; J.C. Rambaud und J.P. Vaerman (1982):** IgA subclasses in various secretions and in serum.
Immunology **47**, 383
- Delacroix, D.L.; G. Furtado-Barreira; B. De Hemptinne; J. Goudswaard; C. Dive und J.-P. Vaerman (1983):** The liver in the IgA secretory immune system. Dogs, but not rats and rabbits, are suitable models for human studies.
Hepatology **3**, 980-988
- Del Gobbo, V.; V. Libri; N. Villani; R. Calio und G. Nistico (1989):** Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice.
Int. J. Immunopharmacol. **11**, 567-573
- Demas, G.E. und R.J. Nelson (1996):** Photoperiod and temperature interact to affect immune parameters in adult deer mice (*Peromyscus maniculatus*).
J. Biol. Rhythms **11**, 94-102
- Demas, G.E. und R.J. Nelson (1998):** Exogenous melatonin enhances cell-mediated, but not humoral, immune function in adult male deer mice (*Peromyscus maniculatus*).
J. Biol. Rhythms **13**, 245-252
- Diekhues, B. (1974):** Die Bedeutung der Lichtperzeption durch das Auge auf den Hormonhaushalt des Menschen.
Klin. Mbl. Augenheilkunde **165**, 291-296
- Diekman, M.A.; K.E. Brandt; M.L. Green; J.A. Clapper und J.R. Malayer (1992):** Lack of a nocturnal rise of serum melatonin in prepubertal gilts.
Domest. Anim. Endocrinol. **9**, 161-167
- Diekmann, M.A. und M.L. Green (1997):** Serum concentrations of melatonin in prepubertal or postpubertal gilts exposed to artificial lighting or sunlight.
Theriogenology **47**, 923-928
- Dimmock, N.J. (1984):** Mechanisms of neutralisation of animal viruses.
J. Gen. Virol. **65**, 1015
- Ding, J.M.; D. Chen; E.T. Weber; L.E. Faiman; M.A. Rea und M.U. Gillette (1994):** Resetting the biological clock: Mediation of nocturnal circadian shifts by Glutamate and NO.
Science **266**, 1713-1717
- Di-Stefano, A. und L. Paulesu (1994):** Inhibitory effect of melatonin on production of IFN gamma or TNF alpha in peripheral blood mononuclear cells of some blood donors.
J. Pineal Res. **17**, 164-169
- Donat, H.; G. Tymnik; L. Bernstein; H. Knauthe und L. Kessler (1977):** Immunglobulin und Totalproteinkonzentration im Parotissekret Schwangerer.
Zentralbl. Gynakol. **99**, 1564-1566
- Dubbels, R.; R.J. Reiter; E. Klenke; A. Goebel; E. Schnakenberg; C. Ehlers; H.W. Schiwara und W. Schloot (1995):** Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry.
J. Pineal Res. **18**, 28-31
- Duncan, M.J. und B.D. Goldman (1984):** Hormonal regulation of the annual pelage color cycle in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. II. Role of prolaktin.
J. Exp. Zool. **230**, 97-103
- Eichler, S.; J. Kaden; U. Otto; H. Mrochen und K. Schröder (1986):** Das postnatale Verhalten von Immunglobulinspiegel und T-Lymphozytenzahl bei Ferkeln der Rasse Mini-Lewe.
Arch. Exp. Veterinarmed. **40**, 925-932

Eloranta, E.; J. Timisjarvi; M. Nieminen; V. Ojutkangas; J. Leppaluoto und O. Vakkuri (1992): Seasonal and daily patterns in melatonin secretion in female reindeer and their calves. *Endocrinology* **130**, 1645-1652

Erhard, M.H.; U. Lösch und M. Stangassinger (1995): Untersuchungen zur intestinalen Absorption von homologem und heterologem Immunglobulin G bei neugeborenen Kälbern. *Z. Ernährungswiss.* **34**, 160-163

Fabris, N.; E. Moccechiani; L. Amadio; M. Zanotti; F. Licastro und C. Franceschi (1984): Thymic hormone deficiency in normal aging and Down's syndrome: is there a primary failure of the thymus. *Lancet* **1**, 983-986

Fabris, N.; E. Moccechiani; M. Muzzioli und M. Provinciali (1991): The role of zinc in neuroendocrine-immune interactions during aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **621**, 314-326

Fanger, M.W.; S.N. Goldstine und L. Shen (1983): The properties and role of receptors for IgA on human leukocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **409**, 552-562

Fellenberg, A.J.; G. Phillipou und R.F. Seamark (1981): Urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion and melatonin production rate: studies in sheep and man. In: **Matthews, C.D. und R.F. Seamark** (eds.): *Pineal Function*, Elsevier, Amsterdam, pp. 143-149

Ferrari, E.; S. Foppa; P.A. Bossolo; S. Comis; G. Eposti; V. Licini; F. Fraschini und F. Brambilla (1989): Melatonin and pituitary gonadal function in disorders of eating behavior. *J. Pineal Res.* **7**, 115-124

Finocchiaro, L.M.; E. Polack; V.E. Nahmod und G.C. Glikin (1995): Sensitivity of human peripheral blood monocuclear leukocytes to visible light. *Life Sci.* **57**, 1097-1110

Finocchiaro, L.M.; E.S. Arzt; S. Fernandez-Castelo; M. Criscuolo; S. Finkielman und V.E. Nahmod (1988): Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells, stimulation by interferon-gamma as part of an immunomodulatory pathway. *J. Interferon Res.* **8**, 705-716

Finocchiaro, L.M.; V.E. Nahmod und J.M. Launay (1991): Melatonin biosynthesis and metabolism in peripheral blood monocuclear leucocytes. *Biochem. J.* **280**, 727-731

Fisher, M.M.; B. Nagy; H. Bazin und B.J. Underdown (1979): Biliary transport of IgA: Role of secretory component. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **76**, 2008-2012

Fubara, E.S. und R. Freter (1973): Protection against enteric bacterial infection by secretory IgA antibodies. *J. Immunol.* **111**, 395-403

Gagernault, M.-C.; P. Touraine; W. Savino; P.A. Kelly und M. Dardenne (1993): Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J. Immunol.* **150**, 5673-5681

Gauldie, J.; C. Richards und L. Lamontagne (1983): Fc receptors for IgA and other immunoglobulins on resident and activated alveolar macrophages. *Mol. Immunol.* **20**, 1029-1037

Giordano, M.; M. Vermeulen und M.S. Palermo (1993): Seasonal variations in antibody-dependent cellular cytotoxicity regulation by melatonin. *FASEB J.* **7**, 1052-1054

- Giordano, M. und M.S. Palermo (1991):** Melatonin-induced enhancement of antibody-dependent cellular cytotoxicity.
J. Pineal Res. **10**, 117-121
- Gleeson, M.; A.J. Dobson; D.W. Firman; A.W. Cripps; R.L. Clancy; J.H. Wlodarczyk und M.J. Hensley (1991):** The variability of immunoglobulins and albumin in salivary secretions of children.
Scand. J. Immunol. **33**, 533-541
- Gonzalez-Haba, M.G.; S. Garcia-Maurino; J.R. Calvo; R. Goberna und J.M. Guerrero (1995):** High-affinity binding to melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4+).
FASEB J. **9**, 1331-1335
- Green, M.L.; J.A. Clapper und M. Diekmann (1999):** Serum concentrations of melatonin during scotophase and photophase in 3, 4, 5 and 6 month old gilts and barrows.
Anim. Reprod. Sci. **57**, 99-110
- Griffith, M.K. und J.E. Minton (1991):** Free-running rhythms of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol and melatonin in pigs.
Domest. Anim. Endocrinol. **8**, 201-208
- Griffith, M.K. und J.E. Minton (1992):** Effect of light intensity on circadian profiles of melatonin, prolactin, ACTH, and cortisol in pigs.
J. Anim. Sci. **70**, 492-498
- Griffiths, D.J.; M.M. Bryden und D.J. Kennawy (1986):** A fluctuation in plasma melatonin level in the Weddall seal during constant natural light.
J. Pineal Res. **3**, 127-134
- Gutte, G. und J. Grütze (1979):** Morphologische Veränderungen an der Epiphysis cerebri von Hausschweinen (*Sus scrofa domesticus*) in Abhängigkeit vom Licht.
Archiv für experimentelle Veterinärmedizin **33**, 899-907
- Hartmann, D.P.; J.W. Holaday und E.W. Bernton (1989):** Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin.
FASEB J. **3**, 2194-2202
- Hattori, A.; H. Migitaka; M. Iigo; M. Itoh; K. Yamamoto; R. Ohtaneki-Kaneko; M. Hara; T. Suzuki und R.J. Reiter (1995):** Identification of melatonin in plants and its effect on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates.
Biochem. Mol. Biol. Int. **35**, 627-634
- Herlea, V. (1983):** Testing the antimicrobial activity of some active factors isolated from human milk and colostrum.
Rev. Roum. Biol. Ser. Biol. Veg. **28**, 145
- Hollwich, F. (1948):** Untersuchungen über die Beeinflussung funktioneller Abläufe, insbesondere des Wasserhaushaltes durch energetische Anteile der Seebahn.
Ber. dtsh. ophthal. Ges. **54**, 326-329
- Honma, S.; N. Kanematsu; Y. Katsuno und K. Homna (1992):** Light suppression of nocturnal pineal and plasma melatonin in rats depends on wavelength and time of day.
Neurosci. Lett. **147**, 201-204
- Huether, G. (1994):** Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **719**, 146-158
- Hurlimann, J. und H. Darling (1971):** In vitro synthesis of Immunoglobulin-A by salivary glands from animals of different species.
Immunology **21**, 101-111

- Illernova, H. und J. Vanecek (1980):** Pineal rhythm in N-acetyltransferase activity in rats under different artificial photoperiods and in natural daylight in the course of a year. *Neuroendocrinology* **31**, 321-326
- Ishizaka, K.; T. Ishizaka; E.H. Lee und H. Fudenberg (1965):** Immunochemical properties of human γ A isohemagglutinin. I. Comparisons with γ G- and γ M-globulin antibodies. *J. Immunol.* **95**, 197
- Jankovic, D.; K. Isakovic und S. Petrovic (1970):** Effect of pinealectomy on immune reactions in the rat. *Immunology* **18**, 1-6
- Johnson, R.F., R.Y. Moore und L.P. Morin (1988):** Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Res.* **460**, 297-313
- Johnson, R.F.; R.Y. Moore und L.P. Morin (1989):** Lateral geniculate lesions alter circadian activity rhythms in the hamster. *Brain Res. Bull.* **22**, 411-422
- Kaetzel, C. S.; J.K. Robinson; K.R. Chintalacheruvu; J.-P. Vaerman und M.E. Lamm (1991):** The polimeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: A local defense function for IgA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**, 8796-8800
- Karsch, F.J.; E.L. Bittman; D.L. Foster; R.L. Goodman; S.J. Legan und J.E. Robinson (1984):** Neuroendocrine basis of seasonal reproduction. *Recent Prog. Horm. Res.* **40**, 185-232
- Kennaway, D.J.; R.G. Frith; G. Phillipou; C.D. Matthews und R.F. Seamark (1977):** A specific radioimmunoassay for melatonin in biological tissue and fluids and its validation by gas chromatography-mass spectrometry. *Endocrinology* **101**, 119
- Kennaway, D.J.; T.A. Gilmore und R.F. Seamark (1982):** Effect of melatonin feeding on serum prolactin and gonadotropin levels and the onset of seasonal estrous cyclicity in sheep. *Endocrinology* **110**, 1766-1772
- Kennaway, D.J. und C.J. Van-Dorp (1991):** Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Amer. J. Physiol.* **260**, R1137-R1144
- Klein, D.C. ; D. Sugden und J.L. Weller (1983b):** Postsynaptic α -adrenergic receptors potentiate the β -adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **80**, 599
- Klein, D.C.; R. Smoot; J.L. Weller; S. Higa; S.P. Markey; G.J. Greed und S.M. Jacobowitz (1983a):** Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic-spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Res. Bulletin* **10**, 647-652
- Klein, D.C. (1979):** Circadian rhythms in the pineal gland. In: **Krieger, D.T.** (ed.): *Endocrine Rhythms*, Raven Press, New York, pp 203-233
- Klein, D.C. und R.Y. Moore (1979):** Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-o-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* **174**, 245-262

- Klein D.C. und J.L. Weller (1970):** Indole metabolism in the pineal gland: A circadian rhythm in N-Acetyltransferase.
Science **169** , 1093-1095
- Klobasa, F.; E. Werhahn und J.E. Butler (1981):** Regulation of humoral immunity in the piglet by immunoglobulins of maternal origin.
Res. Vet. Sci. **31**, 195-206
- Klobasa, F.; F. Habe; E. Werhahn und J.E. Butler (1985):** Changes in the concentrations of serum IgG, IgA and IgM of sows throughout the reproductive cycle.
Vet. Immunol. Immunopathol. **10**, 341-353
- Klobasa, F.; F. Habe; E. Werhahn und J.E. Butler (1985):** The influence of age and breed on the concentrations of serum IgG, IgA and IgM in sows throughout the reproductive cycle.
Vet. Immunol. Immunopathol. **10**, 355-366
- Klupiec, C.; G. Evans; R.J. Love und D.J. Kennaway (1997):** Claryfying plasma melatonin profiles in domestic pigs: A critical an comparative evaluation of two radioimmunoassay systems.
J. Pineal Res. **22**, 65-74
- Klupiec, C.; G. Evans und R.J. Love (1992):** The effect of feed restriction on plasma melatonin in pigs under artificial long and short days.
Proc. Aust. Soc. Reprod. Biol. **24**, 42
- Knight, K.; C.L. Martens; C.M. Stoklosa und R.D. Schneiderman (1984):** Genes encoding α -heavy chains of rabbit IgA: Characterisation of cDNA encoding IgA-g subclass α -chain.
Nucleic Acids Res. **12**, 1657
- Kopin, I.J.; C.M.B. Pare; J. Axelrod und H. Weissbach (1961):** The fate of melatonin in animals.
J. Biol. Chem. **236** , 3072-3075
- Koshland, M.E. (1985):** The coming of age of J-chain.
Ann. Rev. Immunol. **3**, 425
- Kramer, J. und M. Ben-David; (1978):** Prolactin suppression by (-)-D-9-Tetrahydrocannabinol (THC): involvement of serotonergic and dopaminergic pathways.
Endocrinology **103**, 452-457
- Krstic, R. (1986):** Pineal calcification: Its mechanism and significance.
J. Neural. Transm. Suppl. **21**, 415-432
- Kugler, J.; M. Hess und D. Haake (1992):** Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva.
J. Clin. Immunol. **12**, 45-49
- Kveder, S. und W.M. Mclsaac (1961):** The metabolism of melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-Methoxytryptamine.
J. Biol. Chem. **236**, 3214-3220
- Laakso, M.L.; T. Porkka-Heiskanen; A.K. Alila; M. Peder und G. Johansson (1988):** Twenty-four-hour patterns of pineal melatonin and pituitary and plasma prolactin in male rats under „natural“ and artificial lighting conditions.
Neuroendocrinology **48**, 308-313
- Lachman, P.J. (1985):** Antibody and complement in viral infections.
Br. Med. Bull. **41**, 3-6
- Lapin, V. (1974):** Influence of simultaneous pinealectomy and thymectomy on the growth and formation of metastases of the Yoshida sarcoma in rats.
Exp. Pathol. **9**, 108-112

- Lee, P.P.N. und S.F. Pang (1991):** Identification and characterization of melatonin binding sites in the gastrointestinal tract of ducks.
Life Sci. **50**, 117-125
- Lemaitre-Coelho, I.; G. Acosta Altamirano; C. Barranco-Acosta; R. Meykens und J.-P. Vaerman (1981):** In vivo experiments involving secretory component in the rat hepatic transfer of polymeric IgA from blood into bile.
Immunology **43**, 261-270
- Lerner, A.B.; J.D. Case; Y. Takahashi; T.H. Lee und W. Mori (1958):** Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.
J. Am. Chem. Soc. **80**, 2587
- Lerner, A.B. ; J.D. Case und R.V. Heinzelmann (1959):** Structure of melatonin.
J. Am. Chem. Soc. **81**, 6084-6085
- Lewczuk, B. und B. Przybylska-Gornowics (2000):** The effect of continuous darkness and illumination on the function and the morphology of the pineal gland in the domestic pig.
Neuro. Endocrin. Lett. **21**, 283-291
- Lewy, A.J., S. Ahmed; J.M.L. Jackson und R.L. Sack (1992):** Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve.
Chronobiol. Int. **9**, 380-392
- Lewy, A.J.; M. Tetsuo; S.P. Markey; F.K. Goodwin und I.J. Kopin (1980):** Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat.
J. Clin. Endocrin. Metabol. **50**, 204-205
- Lewy, A.J. ; T.A. Wehr ; F.K. Goodwin; D.A. Newsome und S.P. Markey (1980):** Light suppresses melatonin secretion in humans.
Science **210**, 1267-1269
- Li, J.C. und F. Xu (1997):** Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin.
Biol. Signals **672**, 77-98
- Liebmann, P.M.; D. Hofer; P. Felsner; A. Wolfler und K. Schauenstein (1996):** Beta-blockade enhances adrenergic immunosuppression in rats via inhibition of melatonin release.
J. Neuroimmunol. **67**, 137-142
- Lincoln, G.A. ; F.J.P. Ebling und O.F.X. Almeida (1985):** Generation of melatonin rhythms.
In: **Evered, D. und S. Clark** (eds.): Photoperiodism, Melatonin and the Pineal Gland, Ciba Foundation Symposium 117, Pitman, London, pp. 129-141
- Lindh, E. und I. Bjork (1977):** Relative rates of the non-covalent and covalent binding of secretory component to an IgA dimer.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. C **85**, 449
- Lissoni, P.; S. Barni; F. Brivio; F. Rossini; L. Fumagalli; A. Ardizzoia und G. Tancini (1995):** A biological study on the efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia.
Oncology **52**, 360-362
- Lissoni, P.; S. Barni; G. Tancini; A. Ardizzoia; G. Ricci; R. Aldeghi; F. Brivio; E. Tisi; F. Rovelli; R. Rescaldani; G. Quadro und G. Maestroni (1994):** A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs. interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma.
Br. J. Cancer **69**, 196-199

- Liu, Y.-S.V.; T.L.K. Low; A. Infante und F.W. Putnam (1976):** Complete covalente structure of a human IgA1 Immunglobulin.
Science **193**, 1017
- Lobb, C.J. und L.W. Clem (1981):** The metabolic relationships of the immunoglobulins in fish serum, cutaneous mucus, and bile.
J. Immunol. **127**, 1525-1529
- Lopez-Gonzalez, M.A. ; A. Martin-Cacao; J.R. Calvo; R.J. Reiter; C. Osuna und J.M. Guerrero (1993b):** Specific binding of 2-[¹²⁵I]melatonin by partially purified membranes of rat thymus.
J. Neuroimmunol. **45**, 121-126
- Lopez-Gonzalez, M.A.; J.R. Calvo; C. Osuna; A. Rubio und J.M. Guerrero (1992):** Synergistic action of melatonin and vasoactive intestinal peptide in stimulating cyclic AMP production in human lymphocytes.
J. Pineal Res. **12**, 174-180
- Lopez-Gonzalez, M.A.; J.R. Calvo; C. Osuna und J.M. Guerrero (1992):** Interaction of melatonin with human lymphocytes: evidence for binding sites coupled to potentiation of cyclic AMP stimulated by vasoactive intestinal peptide and activation of cyclic GMP.
J. Pineal Res. **12**, 97-104
- Lopez-Gonzalez, M.A.; J.R. Calvo; J.J. Segura und J.M. Guerrero (1993a):** Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils.
Biotechnol. Ther. **4**, 253-262
- Lowell, G.H.; L.F. Smith; J. McLeod Griffiss und B.L. Brandt (1980):** IgA-dependent, monocyte-mediated, antibacterial activity.
J. Exp. Med. **152**, 452-457
- Lu, K.-H. und J. Meites (1973):** Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats.
Endocrinology **93**, 152-156
- Lynch, H.J.; D.C. Jimerson; Y. Ozaki; R.M. Post; W.E. Bunney; J.W.E. und R.J. Wurtman (1978):** Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light / dark cycle.
Life Sci. **23**, 1557-1564
- Lynch, H.J. ; R.W. Rivest; P.M. Ronsheim und R.J. Wurtman (1981):** Light intensity and the control of melatonin secretion in rats.
Neuroendocrinology **33**, 181-185
- Mack, A.-C. und J. Unshelm (1997):** Circadian rhythm of the light-dependent hormone melatonin as an indicator for the photicrequirement of domestic pig.
In: H. Saloniemi (ed.):**Proceedings: 9th International Congress in Animal Hygiene.** Helsinki. Finland, pp. 216-22
- Maesstroni, G.J.M.; A. Conti und P. Lissoni (1994b):** Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4.
Cancer Res. **54**, 4740-4743
- Maesstroni, G.J.M.; A. Conti und W. Pierpaoli (1988):** Role of the pineal gland in immunity. III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate mechanism.
Immunology **63**, 465-469
- Maesstroni, G.J.M.; V. Covacci und A. Conti (1994c):** Haematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice.
Cancer Res. **54**, 2429-2432

Maestroni, G.J.M.; A. Conti und V. Covacci (1994a): Melatonin-induces immuno-opioids. Fundamentals and clinical perspectives. Adv. Pineal. Res. **7**, 73-81

Maestroni, G.J.M.; A. Conti und W. Pierpaoli (1986): Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. J. Neuroimmunol. **13**, 19-30

Maestroni, G.J.M.; A. Conti und W. Pierpaoli (1987): Role of the pineal gland in immunity: II. Melatonin enhances the antibody response via an opiate mechanism. Clin. Exp. Immunol. **68**, 384-391

Maestroni, G.J.M. und A. Conti (1989): β -endorphin and dynorphin mimic the circadian immunoenhancing and anti-stress effects of melatonin. Int. J. Immunopharmacol. **11**, 333-340

Maestroni, G.J.M. und A. Conti (1991): Anti-stress role of the melatonin-immuno-opioid network: evidence for a physiological mechanism involving T cell-derived, immunoreactive β -endorphin and MET-enkephalin binding to thymic opioid receptors. Int. J. Neurosci. **61**, 289-298

Mahmoud, I.; S.S. Salman und A. Al-Khateeb (1994): Continuous darkness and continuous light induced structural changes in the rat thymus. J. Anat. **185**, 143-149

Manchester, L.C.; D.X. Tan; R.J. Reiter; W. Park; K. Monis und W. Qi (2000): High levels of melatonin in the seeds of edible plants: Possible function in germ tissue protection. Life Sci. **67**, 3023-3029

Martinet, L. und D. Allain (1985): Role of the pineal gland in the photoperiodic control of reproductive and non-reproductive functions in mink (*Mustela vison*). In: **Evered, D. und S. Clark** (eds.) Photoperiodism, melatonin and the pineal. Ciba Foundation Symposium 117, pp. 170-187

McConnell, S.J. und F. Ellendorff (1987): Absence of nocturnal plasma melatonin surge under long and short artificial photoperiods in the domestic sow. J. Pineal. Res. **4**, 201-210

McIntyre, I.M.; T.R. Norman; G.D. Burrows und S.M. Armstrong (1987): Melatonin rhythm in human plasma and saliva. Pineal Res. **4**, 177-183

McIntyre, I.M.; T.R. Norman; G.D. Burrows und S.M. Armstrong (1989): Human melatonin suppression by light is intensity dependent. J. Pineal Res. **6**, 149-156

McLeod, S.D. und K.D. Cairncross (1995): Preliminary evidence of a synergistic α 1- and β 1-adrenoreceptor regulation of rat pineal hydroxyindole-O-Methyltransferase. Gen. Comp. Endocrinol. **97**, 283-288

McNabb, P.C. und T.B. Tomasi (1981): Host defense mechanisms at mucosal surfaces. Ann. Rev. Microbiol. **35**, 477-496

Meites, J. (1980): Relation of the neuroendocrine system to the development and growth of experimental mammary tumors. J. Neural Transm. **48**, 25-42

Methling, W (1979): Licht, Beleuchtung und Sehen in der Arbeitsumwelt. Verlag Tribüne, Berlin

Michalek, S.M.; J.R. McGhee; H. Kiyono; D.E. Colwell; J.H. Eldridge; M.J. Wannemuehler und W.J. Koopman (1983): The IgA response: inductive aspects, regulatory cells, and effector functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **409**, 48-69

Miles, A.D.; S. Philbrick; S. Shaw; S. Tidmarsh und A. Pugh (1985): Salivary melatonin estimation in clinical research. *Clin. Chem.* **31**, 2041-2042

Miletic, I.D.; S.S. Schiffman; V.D. Miletic und E.A. Sattely-Miller (1996): Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol. Behav.* **60**, 243-248

Minneman, K.P.; H. Lynch; R.J. Wurtman (1974): Relationship between environmental light intensity and retina-mediated suppression of rat pineal serotonin-N-acetyltransferase. *Life Sci.* **15**, 1791-1796

Minneman, K.P. und R.J. Wurtman (1976): The pharmacology of the pineal gland. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **16**, 33

Minton, J.E. und W.C. Cash (1990): Effect of cranial sympathectomy on circadian rhythms of cortisol, adrenocorticotrophic hormon and melatonin in boars. *J. Anim. Sci.* **68**, 4277-4284

Moccegiani, E. ; D. Bulian; L. Santarelli ; A. Tibaldi; M. Muzzioli; V. Lesnikov; W. Pierpaoli und N. Fabris (1996): The zinc pool is involved in the immune-reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **277**, 1200-1008

Moccegiani, E. ; D. Bulian; L. Santarelli; A. Tibaldi; M. Muzzioli; W. Pierpaoli und N. Fabris (1994): The immuno-reconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice. *J. Neuroimmunol.* **53**, 189-201

Moore, R.Y.(1973): Retinohypothalamic projektion in mammals: a comparative study. *Brain Res.* **49**, 403-409

Moore, R.Y. und D.C. Klein (1974): Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin-acetyltransferase activity. *Brain Res.* **71**, 17-33

Moore, R.Y. und J.C. Speh (1993): GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci. Letters* **150**, 112-116

Moore, R.Y. und J.P. Card (1994): Intergeniculate leaflet: an anatomically and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex. *J. comp. Neurol.* **344**, 403-430

Moore, R.Y. und N.J. Lenn (1972): A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* **146**, 1-14

Morgan, K.L.; A.M. Hussein; T.J. Newby und F.J. Bourne (1980): Quantification and origin of the immunoglobulins in porcine respiratory tract secretions. *Immunology* **41**, 729-736

Morgan, K.L. und F.J. Bourne (1980): Immunoglobulin levels in porcine nasal and tracheal secretions - The influence of the method of collection. *J. Immunol. Methods* **37**, 165-173

Morrey, K.M.; J.A. Mc Lachlan; C.D. Serkin und O. Bakouche (1994): Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin.
J. Immunol. **153**, 2671-2680

Mosimann, W. und T. Kohler (1990): Endokrine Zellen und Organe.
In: **Mosimann, W. und T. Kohler** (Hrsg.) Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haustiere. Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg, pp. 186-187

Mostov, K.E.; J.-P. Kraehenbuhl und G. Blobel (1980): Receptor-mediated transcellular transport of immunoglobulin: Synthesis of secretory component as multiple and larger transmembrane forms.
Proc. Natl. Acad. Sci. **77**, 7257-7261

Mostov, K.E. und G. Blobel (1982): A transmembrane precursor of secretory component.
J. Biol. Chem. **257**, 11816-11821

Mucha, S.; K. Zylinska; G. Zerek-Melen; J. Swietoslowski und H. Stepien (1994): Effect of interleukin-1 on in vivo melatonin secretion by the pineal gland in rats.
Adv. Pineal Res. **7**, 177-181

Mullock, B.M.; R.H. Hinton; M. Dobrota; J. Peppard und E. Orlans (1980a): Distribution of secretory component in hepatocytes and its mode of transfer into bile.
Biochem. J. **190**, 819-826

Mullock, B.M.; R.S. Jones und R.H. Hinton (1980b): Movement of endocytic shuttle vesicles from the sinusoidal to the bile canalicular face of hepatocytes does not depend on occupation of receptor sites.
FEBS Lett. **113**, 201-205

Muscettola, M.; C. Tanganelli und G. Grasso (1994): Melatonin modulation of interferon- γ production by human peripheral blood mononuclear cells.
Adv. Pineal Res. **7**, 119-123

Nagao, A.T.; MIDS. Pilagallo; A.B. Pareira; MMS. Carneiro-Sampaio und L.A. Hanson (1995): Quantification of salivary, urinary and fecal secretory IgA, as well as in saliva titers and avidities of IgA antibodies in children living at different levels of antigenic exposure and undernutrition.
Adv. Exp. Med. Biol. **371(A)**, 507-511

Nagtegaal, E.; T. Peeters; W. Swart; M. Smits; G. Kerkhof und G. Van-Der-Meer (1998): Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome.
Therapeutic Drug Monitoring **20**, 181-183

Nelson, R.J. und J.M.C. Blom (1994): Photoperiodic effects on tumor development and immune function.
J. Biol. Rhythms **9**, 233-249

Neri, B.; A. Brocchi; A.M. Carossino; G. Cini-Neri; M.T. Gemmelli; M.S. Tommasi; M. Cagnoni (1995): Effects of melatonin administration on cytokine production in patients with advanced solid tumors.
Oncol. Rep. **2**, 45-47

Neumann-R; Mehlhorn-G (1982): Der Einfluß des sichtbaren Lichtes auf die Infektionsabwehr weiblicher Jungschweine unter besonderer Berücksichtigung der Phagozytoseaktivität.
In: **Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin der Karl-Marx-Universität Leipzig** (Hrsg) **1982**; III. Internationales Symposium `Wirkung des sichtbaren Lichtes und der Ultraviolettstrahlung auf den Menschen und auf landwirtschaftliche Nutztiere`, Leipzig, pp.157-172

Noteborn, H.P.J.M.; H. Bartsch; C. Bartsch; D.R.A. Mans; J.J.A.M. Weusten; B. Flehmig; I. Ebels und C.A. Salemink (1988): Partial purification of (a) low molecular weight ovine pineal compound(s) with an inhibiting effect on the growth of human melanoma cells in vitro.
J. Neural Transm. **73**, 135-155

Noteborn, H.P.J.M.; Weusten J.J.A.M.; H. Bartsch; C. Bartsch; B. Flehmig; I. Ebels und C.A. Salemink (1989): Partial purification of a polypeptide extract derives from ovine pineal that suppresses the growth of human melanoma cells in vitro.
J. Pineal Res. **6**, 385-396

Nowak, R.; I. McMillen; J. Redman und R. Short (1987): The correlation between serum and salivary melatonin concentrations and urinary 6-hydroxymelatonin sulphate excretion rates: two noninvasive techniques for monitoring human circadian rhythmicity.
Clin. Endocrinol. **27**, 445-452

Nowak, R.; R.R. Rajkumar; G.E. Webley und R.G. Rodway (1990): Effect of prolonged exposure to exogenous melatonin on the onset and end of the breeding season and on the growth rate of ewe labs.
Brit. Vet. J. **146**, 17-23

Nowak, R. and R.G. Rodway (1985): Effect of intravaginal implants of melatonin on the onset of ovarian activity in adult and prepubertal ewes.
J. Reprod. Fertility **74**, 287-293

Nozaki, M.; M. Tsushima und Y. Mori (1990): Diurnal changes in serum melatonin concentrations under indoor and outdoor environments and light suppression of nighttime melatonin secretion in the female Japanese monkey.
J. Pineal Res. **9**, 221-230

Nuesslein, T.G.; C. Goebel; F. Riedel; H. Prinz und C.H.L. Rieger (1995): The concentrations of secretory immunoglobulin A and specific S-IgA antibodies in the saliva of school children.
Adv. Exp. Med. Biol. **371(B)**, 1167-1171

Oberg, S.G.; K.T. Izutsu und E.L. Truelove (1982): Human parotid saliva protein composition: dependence on physiological factors.
Am. J. Physiol. **242**, G231-G236

Ozaki, Y. und H.J. Lynch (1976): Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats.
Endocrinology **99**, 641-644

Palermo, M.S.; M. Vermeulen und M. Giordano (1994): Modulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by the pineal gland.
Adv. Pineal Res. **7**, 143-147

Pang, S.F.; F. Tang und P.L. Tang (1984): Negative correlation of age and the levels of pineal melatonin pineal N-acetylserotonin and serum melatonin in male rats.
J. Experim. Zoology **229**, 41-47

Pang, S.F.; G.M. Brown; L.J. Grotta; J.W. Chambers und R.L. Rodman (1977): Determination of N-acetylserotonin and melatonin activities in the pineal gland, retina, harderian gland, brain and serum of rats and chickens.
Neuroendocrinology **23**, 1-13

Park, S.J. und H. Tokura (1999): Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A.
Chronobiol. Internat. **16**, 359-371

Paterson, A.M.; G.B. Martin; A. Foldes; C.A. Maxwell und G.P. Pearce (1992): Concentrations of plasma melatonin and luteinizing hormone in domestic gilts reared under artificial long or short days.
J. Reprod. Fertil. **94**, 84-95

- Peacock, A.J.; G. Evans und R.J. Love (1991):** The role of melatonin in seasonal infertility of pigs. Adv. Pineal Res. **6**, 189-198
- Peacock, A.J.; P.A. Thacker; R.N. Kirkwood und S. Tedesco (1995):** The effect of feed restriction and of beta-adrenergic agonists on plasma concentrations of melatonin in domestic pigs. Can. J. Anim. Sci. **75**, 203-207
- Persengiev, S.; V. Patchev und B. Velvel (1991):** Melatonin effects on thymus steroid receptors in the course of primary antibody responses: significance of circulating glucocorticoid levels. Int. J. Biochem. **23**, 1487-1489
- Pevet, P.; J.A. Kappers und A.M. Voute (1977):** Morphologic evidence for differentiation of pinealocytes from photoreceptor cells in the adult noctul bat (*Nyctalus noctula*, Schreber). Cell Tissue Res. **182**, 99
- Pevet, P. (1981):** Ultrastructure of the mammalian pinealocyte. In: **Reiter R.J.** (ed.): Pineal Gland. Vol. 1. Anatomy and Biochemistry, CRC Press Inc. Boca Raton Florida, pp. 122-154
- Pierce, N.F. und H.Y. Reynolds (1975):** Immunity to experimental cholera. II. Secretory and humoral antitoxin response to local and systemic toxoid administration. J. Infect. Dis. **131**, 383-389
- Pierpaoli, W. und C. Yi (1990):** The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging: thymus mediated immunoreconstituting and antiviral activity of thyreotropin-releasing hormone. J. Neuroimmunol. **27**, 99-109
- Pioli, C.; M.C. Caroleo; G. Nistico und G. Doria (1993):** Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non specific signals for T-cell proliferation. Int. J. Immunopharmacol. **15**, 463-468
- Plaut, A.G. (1983):** The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. Ann. Rev. Microbiol. **37**, 603
- Podolin, P.L.; M.D.Rollag und G.C. Brainard (1987):** The suppression of nocturnal pineal melatonin in the Syrian hamster: dose-response curves at 500 and 360 nm. Endocrinology **121**, 266-270
- Poon, A.M.S.; Z.M. Liu; F. Tang und S.F. Pang (1994):** Cortisol decreases 2(¹²⁵I)iodmelatonin binding sites in the duck thymus. Eur. J. Endocrinol. **130**, 320-324
- Porter, P. und I.R. Hill (1970):** Serological changes in immunoglobulins IgG, IgA and IgM and *Escherichia coli* Antibodies in the young pig. Immunology **18**, 565-573
- Porzig, E. und H.H. Sambras (Hrsg.) (1991):** Nahrungsaufnahmeverhalten landwirtschaftlicher Nutztiere. 1. Aufl., Dtsch. Landwirtschaftsverlag Berlin GmbH, pp. 290-336
- Poulton, A.L. ; A.M. Symons; M.I. Kelly and J. Arendt (1987):** Intra ruminal soluble glass boluses containing melatonin can induce early onset of ovarian activity in ewes. J. Reprod. Fertility **80**, 235-239
- Quay, W.B. (1974):** Pineal Chemistry. Thomas, Springfield
- Radl, J.; H.R.E. Schuit; J. Mestecky und W. Hijmans (1974):** The origin of monomeric and polymeric forms of IgA in man. Adv. Exp. Med. Biol. **45**, 57-65

- Raffi-Eldrissi, M.; R. Calvo; D. Pozo; A. Sharmouch und J.M. Guerrero (1995):** Specific binding of 2-(¹²⁵I) iodmelatonin by rat splenocytes: Characterisation and its role on regulation of cyclic AMP production.
J. Neuroimmunol. **57**, 171-178
- Raikhilin, N.T.; I.M. Kvetnoy und V.N. Tolkachev (1975):** Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells.
Nature **255**, 344-345
- Rantonen, P.J.F. und J.H. Meurman (2000):** Correlation between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime.
Acta Odont. Scand. **58**, 160-165
- Redman, J.; S. Armstrong und K.T. Ng (1983):** Free-running activity rhythms in the rat: Entrainment by melatonin.
Science **219**, 1089-1091
- Reebs, S.G. und N. Mrosovsky (1989):** Large phase-shifts of circadian rhythms caused by induced running in a re-entrainment paradigm: The role of pulse duration and light.
J. Comp. Physiol. **165**, 819-825
- Reiter, R.J. (1980):** The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals.
Endocr. Rev. **1**, 109-131
- Reiter, R.J. (1996):** Functional diversity of the pineal hormone melatonin: Its role as an antioxidants.
Clin. Endocrinol. **104**, 10-16
- Reppert, S.M.; D.R. Weaver; S.A.H. Rivkees und E.G. Stopa (1988):** Putative melatonin receptors in a human biological clock.
Science **242**, 78-81
- Rolle, C. E.; W.P. Patten; L.A. Schiff und J.R. Serie (2000):** Exogenous melatonin enhances the mucosal IgA and plasma IgG responses to oral reoviral infection.
FASEB J. **14**, A 973
- Romero, A.J. und J. Axelrod (1974):** Pineal β -adrenergic receptor: Diurnal variation in sensitivity.
Science **184**, 1091-1092
- Samraus, H.H. (Hrsg.) (1978):** Nutztierethologie. 1. Aufl., Paul Parey Verlag, pp. 168-212
- Samraus, H.H. und A. Steiger (Hrsg.) (1997):** Das Buch vom Tierschutz. 1.Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, pp. 173-185
- Schiff, J.M.; K.J. Dorrington und B.J. Underdown (1979):** Correction of the affinity of the secretory component for polymeric immunoglobulins: Inherent artifact in scatchered analyses.
Int. Congr. Biochem., Toronto **11**: 08-08-, R100 (Abstr.)
- Schiff, J.M.; M.M. Fisher und B.J. Underdown (1986):** Secretory component as the mucosal transport receptor: Separation of physicochemically analogous human IgA fractions with different receptor-binding capacities.
Mol. Immunol. **23**, 45-56
- Seidel, B.M.; S. Schubert; B. Schulze und M. Borte (2001):** Secretory IgA, free secretory component and IgD in saliva of newborn infants.
Early Human Development **62**, 159-164
- Shah, P.N.; M.C. Mhatre und L.S. Kothari (1984):** Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods.
Cancer Res. **44**, 3403-3407

- Shaji, A.V.; S.K. Kulkarni und J.N. Agrewala (1998):** Regulation of secretion of IL-4 and IgG1 isotype by melatonin-stimulated ovalbumin-specific T cells.
Clin. Exp. Immunol. **111**, 181-185
- Shirakawa, S.-I. ; S. Tsuchiya; Y. Tsutsumi; T. Kotorii; N. Uchimura; T. Sakamoto und S. Yamada (1998):** Time course of saliva and serum melatonin levels after ingestion of melatonin.
Psychiatry Clin. Neurosci. **52**, 266-267
- Shirakawa, T. und R.Y. Moore (1994):** Glutamate shifts the phase of the circadian neuronal firing rhythm in the rat suprachiasmatic nucleus in vitro.
Neurosci. Lett. **178**, 47-50
- Solari, R. und J.-P. Kraehenbuhl (1984):** Biosynthesis of the IgA antibody receptor: a model for the transepithelial sorting of a membrane glycoprotein.
Cell **36**, 61
- South, M.A.; M.D. Cooper; F.A. Wollheim; R.Hong und R.A. Good (1966):** The IgA system. I. Studies of the transport and immunochemistry of IgA in the saliva.
J. Exper. Med. **123**, 615
- Steinhilber, D.; M. Brungs; O. Werz; I. Wiesenberg; C. Danielsson; J.P. Kahlen; S. Nayeri; M. Schröder und C. Carlberg (1995):** The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes.
J. Biol. Chem. **270**, 7037-7040
- Sullivan, D.A. und M.R. Allansmith (1984):** Source of IgA in tears of rats.
Immunology **53**, 791-799
- Svanborg-Eden, C. und A.-M. Svennerholm (1978):** Secretory Immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells.
Infect. Immunity **22**, 790-797
- Svendson, J. und P. Brown (1973):** IgA immunoglobulin levels in porcine sera and mammary secretions.
Res. Vet. Sci. **15**, 65-69
- Sztul, E.S.; K.E. Howell und G.E. Palade (1985):** Biogenesis of the polymeric IgA receptor in rat hepatocytes. II. Localization of its intracellular forms by cell fractionation studies.
J. Cell. Biol. **100**, 1255-1261
- Tagliabue, A.; D. Boraschi; L. Villa; D.F. Keren; G.H. Lowell; R. Rappuoli und L. Nencioni (1984):** IgA-dependent cell-mediated activity against enteropathogenic bacteria: Distribution, specificity, and characterization of the effector cells.
J. Immunol. **133**, 988-992
- Tamarkin, L.; C.J. Baird und O.F.X. Almeida (1985):** Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction?
Science **227**, 714-720
- Tamarkin, L.; M. Cohen; D. Roselle; C. Reichert; M. Lippman und B. Chabner (1981):** Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat.
Cancer Res. **44**, 4432-4436
- Tarmarkin, L.; D. Danforth; A. Lichter; E. DeMoss; M. Cohen; B. Chabner und M. Lippman (1982):** Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer.
Science **216**, 1003-1005

- Tast, A.; O.Halli; S. Ahlstrom; H. Andersson; R.J. Love und O.A.T. Peltoniemi (2001):** Seasonal alterations in circadian melatonin rhythms of the European wild boar and domestic gilt.
J. Pineal Res. **30**, 43-49
- Taylor, H.P. und N.J. Dimmock (1985):** Mechanism of neutralization of influenza virus by secretory IgA is different from that of monomeric IgA or IgG.
J. Exp. Med. **161**, 198-209
- Thanh, P. und A. Paraf (1987):** Purification of three porcine immunoglobulin classes from the same biological source.
Ann. Rech. Vet. **18**, 261-267
- Thomas, J.A. und D.P. DeMaster (1983):** Diel haul-out patterns of Weddell seal (*Leptonychotes weddelli*) females and their pups.
Can. J. Zool. **61**, 2084-2086
- Tomasi, T.B.J.; E.M. Tan; A. Solomon und R.A. Prendergast (1965):** Characteristics of an immune system common to certain external secretions.
J. Exp. Med. **121**, 101
- Tsujita, S. und K. Morimoto (1999):** Secretory IgA in saliva can be a useful stress marker.
Environ. Health Prev. Med. **4**, 1-8
- Tsuzukida, Y.; C-C. Wang und F.P. Putnam (1979):** Structure of the A2m(1) allotype of human IgA - a recombinant molecule.
Proc. Natl. Acad. Sci. **76**, 1104
- Underdown, B.J. und J.M. Schiff(1986):** Immunoglobulin A: Strategic defense initiative at the mucosal surface.
Annu. Rev. Immunol. **4**, 389-417
- Underdown, B.J. und K.J. Dorrington (1974):** Studies on the structural and conformational basis for the relative resistance of serum and secretory immunoglobulin A to proteolysis.
J. Immunol. **112**, 949-959
- Vaerman, J.P. und J.F. Heremans (1970):** Immunoglobulin A in the pig.
Int. Arch. Immunol. **38**, 561-572
- Vakkuri, O. (1985):** Diurnal Rhythms of melatonin in human saliva.
Acta Physiol. Scand. **124**, 409-412
- Vanecek, J.; A. Pavlik und H. Illnerova (1987):** Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography.
Brain Res. **435**, 359-362
- Vanecek, J.; D. Sudgen; J. Weller und D.C. Klein (1985):** Atypical synergistic α_1 - and β -adrenergic regulation of Adenosine 3',5'-monophosphate and Guanosine 3',5'-monophosphat in rat pinealocytes.
Endocrinology **116**, 2167-2173
- Vaughan, G.M. und R.J. Reiter (1987):** The syrian hamster pineal gland responds to isoproterenol in vivo at night.
Endocrinology **120**, 1682-1684
- Vaughan, M.K.; J.C. Little; L.Y. Johnson; D.E. Blask; G.M. Vaughan und R.J. Reiter (1978):** Effect of melatonin and natural and synthetic analogues of arginine vasotocin on plasma prolactin levels in adult male rats.
Hormone Res. **9**, 236-246

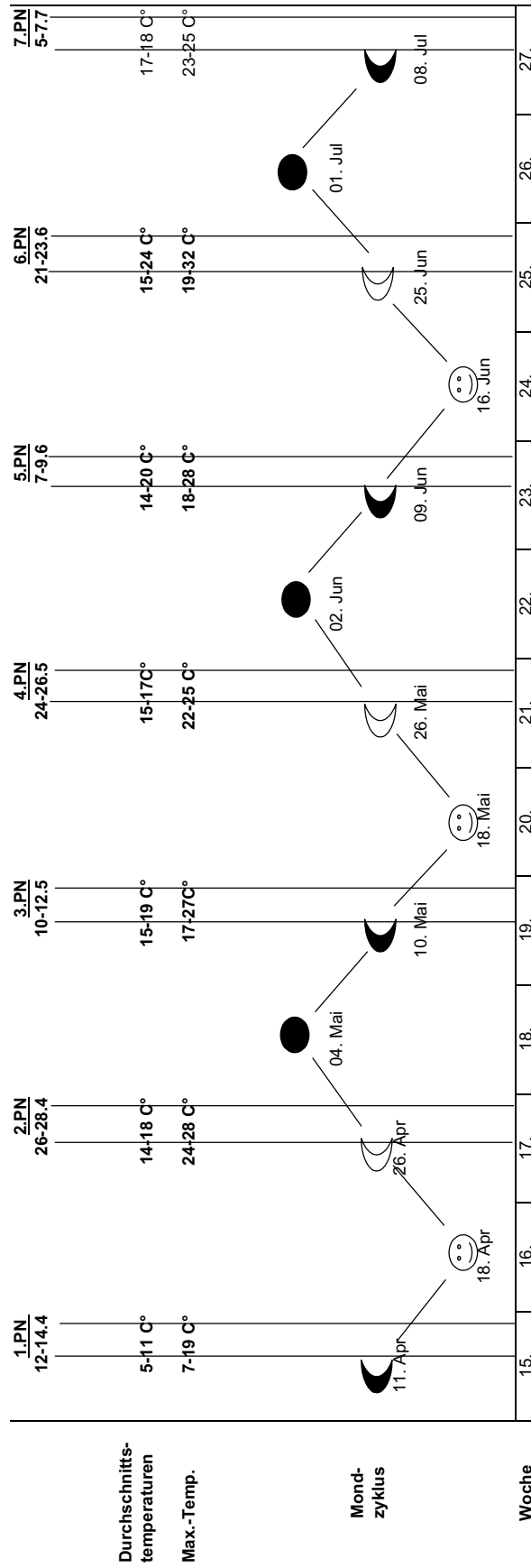
- Vermeulen, M.; M.S. Palermo und M. Giordano (1993):** Neonatal pinealectomy impairs murine antibody-dependent cellular cytotoxicity.
J. Neuroimmunol. **43**, 97-101
- Vollrath, L. (1981):** The pineal organ. Springer Verlag, Heidelberg
- Waldhauser, F.; G.Weiszenbacher; E. Tatzer; B. Gisinger; M. Waldhauser; M. Schemper und H.Frisch (1988):** Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging.
J. Clin. Endocrin. Metabol. **66**, 648-652
- Walsh, N.P.; A.K. Blannin; A.M. Clark; L. Cook; P.J. Robson und M. Gleeson (1999):** The effect of high intensity intermittent exercise on saliva IgA, total protein and alpha-amylase.
J. Sports Sci. **17**, 129-134
- Weaver, D.R.; S.A. Rivkees und S.M. Reppert (1989):** Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography.
J. Neurosci. **9**, 2581-2590
- Webley, G.E.; H. Mehl und K.P. Willey (1985):** Validation of sensitive direct assay for melatonin for investigation of circadian rhythms in different species.
J. Endocr. **106**, 387-394
- Weicker, J. und B.J. Underdown (1975):** A study of the association of human secretory component with IgA and IgM proteins.
J. Immunol. **114**, 1337-1344
- Williams, R.C. und R.J. Gibbons (1972):** Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin a: A mechanism of antigen disposal.
Science **177**, 697-699
- Wira, C. und D.A. Sullivan (1985):** Estradiol and progesterone regulation of immunoglobulin-A and -G and secretory component in cervicovaginal secretions of the rat.
Biol. Reprod. **32**, 90-95
- Withyachumnarnkul, B.; R. Reiter; A. Lerchl; K.O. Nonaka; K.A. Stokan (1991):** Evidence that interferon- γ alters pineal metabolism both indirectly via sympathetic nerves and directly on the pinealocytes.
Int. J. Biochem. **23**, 1397-1401
- Wurtman, R.J.; J. Axelrod und L.S. Phillips (1963):** Melatonin synthesis in the pineal gland: Control by light.
Science **142**, 1071-1073
- Wurtman, R.J. (1975):** The effects of light on man and other mammals.
Annu. Rev. Physiol. **37**, 467-483
- Wurtman, R.J. (1986):** Melatonin in humans.
J. Neural. Transm. Suppl. **21**, 1-8
- Yankovski, J.; J. Witcher; N. Adler; S.P. Markey und D.C. Klein (1987):** Stimulation of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus elevates urinary 6-hydroxymelatonin during daytime.
Brain Res. Bull. **19**, 129-133
- Yu, Z.H.; H. Yuan; Y. Lu; S.F. Pang (1991):** (125 I) Iodmelatonin binding sites in spleens of birds and mammals.
Neurosci. Lett. **125**, 175-178
- Zawilska, J.B.; J. Rosiak; K. Trzepizur und J.Z. Nowak (1999):** The effects of near-ultraviolet light on serotonin N-acetyltransferase activity in the chick pineal gland.
J. Pineal Res. **26**, 122-127

Zawilska, J.B.; J. Rosiak und J.Z. Nowak (1999): Effects of near-ultraviolet (UV-A) light on melatonin biosynthesis in vertebrate pineal gland.
Biol. Signals Recept. **8**, 64-69

Zylinska, K.; J. Komorowski; T. Robak; S. Mucha und H. Stepien (1995): Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and granulocyte colony stimulating factor on melatonin secretion in rats. In vivo and in vitro studies.
J. Neuroimmunol. **56**, 187-190

IX. Anhang

Abb. 19: Möglicher Einfluß von Mondzyklus und Temperaturverhältnissen auf die Probenahmen



Tab. 9a: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 1. Probenahme vom 12-14.04.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	138,8	118,9	60,4	194,0	22,9	8,4	36,5	7,0	42,3	50,8	68,6	15,6
415	40,1	95,2	33,5	69,3	5,5	3,0	18,9	15,3	35,6	23,5	2,2	11,3
417	60,3	80,6	55,7	286,4	21,9	6,4	30,8	26,8	79,4	36,1	69,4	32,3
402	30,6	80,9	39,3	113,9	50,3	5,5	15,4	13,8	64,8	26,8	8,5	12,9
404	20,2	145,4	15,8	77,3	51,9	3,6	78,6	8,7	163,5		5,7	2,0
408	28,4	135,9	33,8		18,4	23,4	58,2	16,1	27,2	20,6	37,1	22,1
410	120,6	54,0	55,0	60,3	13,7	6,5	51,8	9,6	104,5	36,1	4,6	205,2
411	58,8	22,1	102,4	60,3	22,9	22,7	21,0	14,5	54,5	51,3	13,6	5,2
x	62,2	91,6	49,5	133,5	25,9	9,9	38,9	14,0	71,5	35,0	26,2	38,3
s	44,2	41,6	26,0	89,5	16,6	8,3	22,2	6,2	44,8	12,4	28,6	68,1
Min	20,2	22,1	15,8	60,3	5,5	3,0	15,4	7,0	27,2	20,6	2,2	2,0
Max	138,8	145,4	102,4	286,4	51,9	23,4	78,6	26,8	163,5	51,3	69,4	205,2
VK	71,1%	45,4%	52,5%	67,0%	64,0%	83,2%	57,1%	44,2%	62,7%	35,4%	109,0%	177,7%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	35,6	60,7	63,2		20,7	43,8	51,9	9,1	30,7	42,3	42,0	9,0
414	29,4	45,2	9,7	200,0	9,3	9,2	20,9	14,5	21,1	13,6	3,6	19,3
416	19,5	50,9	44,6	103,6	19,2	7,5	36,2	13,3	40,4	14,1	29,2	36,2
401	25,5	42,3	128,5	65,5	8,9	7,5	77,6	18,3	38,3	25,6	43,4	9,2
403	42,2	30,9	24,0	91,7	25,7	133,3	111,3	29,9	95,7	19,1	2,7	15,5
405	20,8	30,3	36,2	27,1	6,6	7,8	15,3	13,2	19,7	10,5	16,4	7,5
407	12,5	23,2	16,1	18,4	3,5	99,3	172,1	6,0	159,6	21,5	2,3	4,0
409	8,0	38,1	20,7	62,3	45,2	15,2		5,1	12,1	45,9	24,0	19,7
x	24,2	40,2	42,9	81,2	17,4	40,5	69,3	13,7	52,2	24,1	20,5	15,1
s	11,4	12,2	38,7	60,8	13,6	49,2	56,4	7,9	50,5	13,3	17,0	10,3
Min	8,0	23,2	9,7	18,4	3,5	7,5	15,3	5,1	12,1	10,5	2,3	4,0
Max	42,2	60,7	128,5	200,0	45,2	133,3	172,1	29,9	159,6	45,9	43,4	36,2
VK	47,3%	30,4%	90,2%	74,9%	78,5%	121,6%	81,3%	57,9%	96,7%	55,2%	83,2%	68,2%

Tab. 9b: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 2. Probenahme vom 26-28.04.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoefizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 250 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	57,6	13,8	13,3	32,3	5,2	4,1	5,1	25,4	4,2	53,9	28,3	29,7
415	13,9	9,7	4,8	2,6	1,5	2,2	9,1	7,5	3,8	19,0	23,8	41,8
417	24,3	52,3	6,3	22,0	8,2	3,1	11,4	6,5	8,0	9,0	6,4	32,2
402	97,8	23,9	14,8	1,7	1,2	27,9	6,1	14,9	4,9	20,5	12,3	27,1
404	8,8	4,7	56,7	2,4	5,4	2,9	6,0	5,6	2,7	105,0	22,5	20,8
408	65,9	26,7	10,0	18,5	6,1	51,5	11,8	12,0	9,6	133,1	32,1	35,8
410	5,3	10,6	4,8	5,9	3,9	1,4	7,1	12,0	8,7	13,2	13,2	28,2
411	34,6	10,6	7,4	7,7	2,4	11,5	8,0	8,6	14,7	7,9	20,0	38,3
x	38,5	19,0	14,8	11,6	4,2	13,1	8,1	11,6	7,1	49,8	19,8	31,7
s	32,6	15,4	17,4	11,3	2,4	17,9	2,5	6,4	4,0	50,4	8,7	6,7
Min	5,3	4,7	4,8	1,7	1,2	1,4	5,1	5,6	2,7	7,9	6,4	20,8
Max	97,8	52,3	56,7	32,3	8,2	51,5	11,8	25,4	14,7	133,1	32,1	41,8
VK	84,6%	80,7%	117,5%	97,2%	57,6%	136,7%	31,0%	55,6%	56,3%	101,2%	43,7%	21,3%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	4,1	1,2	10,2	126,6	5,3	2,4	35,2	11,0	4,5	24,2	27,6	62,3
414	5,4	3,2	17,4	1,7	2,5	6,5	24,7	4,8	15,1	10,6	13,6	71,2
416	14,2	3,3	55,1	38,2	1,9	4,5	16,3	3,4	7,0	36,0	25,0	51,4
401	3,8	4,3	3,4	11,2	4,9	5,4	4,7	5,8	2,7	19,2	45,5	51,3
403	4,2	3,3	3,7	5,7	2,0	4,4	3,2	4,8	2,9	16,2	28,2	28,2
405	29,9	14,8	16,6	15,6	1,3	7,2	3,1	13,4	6,9	22,0	115,2	29,7
407	7,0	6,9	2,5	5,1	1,3	13,8	15,2	5,6	4,9	7,4	7,5	105,7
409	10,6	2,9	9,0	5,1	1,4	1,8	2,0	4,3	1,6	15,3	12,9	18,0
x	9,9	5,0	14,7	26,2	2,6	5,8	13,1	6,6	5,7	18,9	35,3	52,2
s	8,9	4,3	17,3	42,2	1,6	3,7	12,1	3,6	4,3	8,9	37,4	28,2
Min	3,8	1,2	2,5	1,7	1,3	1,8	2,0	3,4	1,6	7,4	7,5	18,0
Max	29,9	14,8	55,1	126,6	5,3	13,8	35,2	13,4	15,1	36,0	115,2	105,7
VK	89,6%	85,7%	117,3%	161,4%	62,7%	65,0%	92,9%	53,8%	74,8%	47,1%	105,9%	54,1%

Tab. 9c: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 3. Probenahme vom 10-12.05.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	18,3	56,7	24,2	1,5				99,5	49,0	3,2	3,0	18,0
415	252,3	56,6	3,7	1,2				48,7	37,7	2,2	27,3	8,7
417	10,8		2,7	2,1				63,6	22,6	4,7	13,6	8,0
402	10,3	84,9	2,1	1,2			48,1	57,3	13,4	2,3	7,1	24,5
404	3,4	18,2	7,3	1,2			58,2	31,5	93,5	3,7	2,9	15,8
408	25,2	49,3	8,5	2,0			45,4	80,8	37,5	3,7		44,4
410	10,6	6,7	9,5	2,9			27,5	86,9	13,2	8,3	8,9	22,2
411	39,0	57,7	20,1	1,5			30,0		17,9	2,8		20,5
x	46,2	47,2	9,8	1,7			41,8	66,9	35,6	3,9	10,5	20,3
s	84,0	26,4	8,2	0,6			12,9	23,6	26,8	2,0	9,2	11,4
Min	3,4	6,7	2,1	1,2			27,5	31,5	13,2	2,2	2,9	8,0
Max	252,3	84,9	24,2	2,9			58,2	99,5	93,5	8,3	27,3	44,4
VK	181,7%	56,1%	83,8%	35,3%			30,8%	35,3%	75,2%	51,1%	87,6%	56,4%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	27,8	71,8	8,2	8,1				36,9	16,1	13,0	23,8	15,4
414	21,1	48,8	23,7	2,1				44,4	52,5	3,2	3,9	11,6
416	70,6	80,5	5,4	2,3				244,4	28,2	2,6	1,9	20,8
401	19,1	16,6	8,6	1,2			20,7		14,0	4,5	8,4	26,7
403	26,0	47,9	5,8	1,2			14,1	26,0	10,4	8,3	4,1	9,0
405	13,0	92,1	9,8	1,2			27,1	67,0	18,5	11,3	8,8	19,5
407	14,1	19,2	2,1	2,1			20,1	43,5	24,9	4,8	2,8	2,7
409	18,7	42,5	3,9	2,2			23,0	15,4	18,6	6,3	13,4	8,2
x	26,3	52,4	8,4	2,6			21,0	68,2	22,9	6,8	8,4	14,2
s	18,6	27,4	6,7	2,3			4,7	79,3	13,2	3,8	7,3	7,9
Min	13,0	16,6	2,1	1,2			14,1	15,4	10,4	2,6	1,9	2,7
Max	70,6	92,1	23,7	8,1			27,1	244,4	52,5	13,0	23,8	26,7
VK	70,8%	52,3%	79,1%	90,0%			22,6%	116,3%	57,8%	56,3%	87,2%	55,1%

Tab. 9d: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 4. Probenahme vom 24-26.05.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoefizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 1000 lx												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	6,1	5,3	5,1	0,8	2,5	11,8	6,1	40,0	4,5			
415	7,2	2,6	6,4	3,2	3,9	15,2	7,2	6,7	9,5			
417	7,2	4,4	9,7	20,9	1,7	7,5	5,1	9,8	3,3			
402	6,3	2,8	3,6	9,9	1,9	6,2	6,5	4,1	4,6			
404	19,0	2,1	5,0	3,6	4,0	18,8	3,9	2,5	2,5			
408	12,4	4,1	5,4	1,8	162,7	9,9	6,2	10,2	8,5			
410	2,6	1,2	3,5	3,2	14,9	3,2	5,9	3,1	2,5			
411	7,0	3,1	9,9	0,8	5,7	44,2	5,8	12,4	4,3			
x	8,5	3,2	6,1	5,5	24,7	14,6	5,8	11,1	5,0			
s	5,0	1,3	2,5	6,9	55,9	13,0	1,0	12,2	2,6			
Min	2,6	1,2	3,5	0,8	1,7	3,2	3,9	2,5	2,5			
Max	19,0	5,3	9,9	20,9	162,7	44,2	7,2	40,0	9,5			
VK	59,2%	41,6%	40,9%	124,0%	226,8%	88,7%	16,9%	110,1%	53,2%			
Kontrollgruppe bei 50 lx												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	6,8	5,1	0,8	37,7	13,6	9,2	9,5	6,6	3,9			
414	14,9	2,5	6,4	4,3	22,1	3,9	2,2	5,1	2,6			
416	4,7	6,9	3,9	18,1	10,7	12,9	4,8	2,3	4,9			
401	4,4	2,6	6,3	3,5	2,1	0,9	3,9	2,7	2,9			
403	5,8	2,3	4,2	35,2	3,4	3,9	3,4	7,4	0,8			
405	18,5	20,6	7,6	21,3	3,1	1,6	9,9	6,7	2,0			
407	7,6	3,6	3,7	2,5	4,4	6,0	4,9	3,6	0,9			
409	3,5	13,9	3,3	3,5	2,6	0,9	3,7	0,8	0,8			
x	8,3	7,2	4,5	15,8	7,8	4,9	5,3	4,4	2,4			
s	5,4	6,6	2,2	14,7	7,2	4,3	2,9	2,4	1,5			
Min	3,5	2,3	0,8	2,5	2,1	0,9	2,2	0,8	0,8			
Max	18,5	20,6	7,6	37,7	22,1	12,9	9,9	7,4	4,9			
VK	65,8%	92,5%	47,7%	93,0%	92,4%	87,2%	53,9%	54,7%	64,9%			

Tab. 9e: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 5. Probenahme vom 07-09.06.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoefizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 2000 lx												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413			5,3	3,1	2,2	46,6	11,4	23,2	20,3	3,0	4,4	10,1
415			9,6	2,7	4,3	50,7	5,4	5,5	21,3	2,4	1,5	24,0
417			6,6	8,1	18,1	72,4	20,5	22,5	6,5	4,1	7,0	43,6
402			8,2	5,9	18,8	25,3	27,3	10,2	21,9	2,2	11,4	35,8
404			3,2	13,1	1,2	18,3	48,4	27,7	27,5	1,5	15,2	16,5
408			10,7	5,0	10,5	32,3	12,4	72,4	34,0	1,3	2,9	53,1
410			22,4	14,8	4,3	16,3	14,9	47,0	27,0	2,4	5,5	13,3
411			13,9	5,5	2,5	78,7	16,6	41,8	21,7	4,0	1,4	57,7
x			10,0	7,3	7,7	42,6	19,6	31,3	22,5	2,6	6,2	31,8
s			6,0	4,5	7,2	23,8	13,3	21,8	7,9	1,0	4,9	18,5
Min			3,2	2,7	1,2	16,3	5,4	5,5	6,5	1,3	1,4	10,1
Max			22,4	14,8	18,8	78,7	48,4	72,4	34,0	4,1	15,2	57,7
VK			60,2%	61,4%	92,9%	55,9%	67,9%	69,5%	35,2%	39,6%	79,6%	58,1%
Kontrollgruppe bei 50 lx												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412			7,8	17,2	10,1	11,6	42,8	13,4	8,1	11,3	8,8	16,5
414			5,8	9,2	2,9	9,5	36,9	9,3	16,0	9,3	8,6	18,9
416			5,6	6,7	17,1	11,7	19,1	21,1	7,3	6,1	10,7	40,9
401			7,3	4,7	2,9	11,8	27,5	18,1	12,3	6,6	3,4	21,6
403			11,5	22,8	5,5	15,8	14,8	11,6	13,9	5,1	4,6	26,8
405			8,7	7,1	25,5	29,5	10,5	13,4	15,8	6,4	8,2	14,8
407			4,7	3,4	7,9	3,8	9,4	7,1	3,2	5,8	7,8	5,2
409			13,9	5,5	50,5	9,4	5,4	16,4	10,4	13,1	4,5	7,5
x			8,2	9,6	15,3	12,9	20,8	13,8	10,9	8,0	7,1	19,0
s			3,1	6,8	16,2	7,5	13,6	4,6	4,5	2,9	2,6	11,3
Min			4,7	3,4	2,9	3,8	5,4	7,1	3,2	5,1	3,4	5,2
Max			13,9	22,8	50,5	29,5	42,8	21,1	16,0	13,1	10,7	40,9
VK			38,6%	71,3%	105,7%	58,3%	65,5%	33,4%	41,3%	36,8%	36,4%	59,4%

Tab. 9f: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 6. Probenahme vom 21-23.06.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	4,2	8,6	5,0	2,5	1,0	2,8	3,6	4,1	6,7	5,6	0,8	0,8
415	7,5	15,7	4,4	3,7	1,8	4,6	5,1	4,3	5,4	0,8	0,8	7,5
417	7,2	12,8	3,6	11,9	2,8	21,7	4,5	5,0	6,7	6,7	1,6	2,2
402	7,7	2,4	18,5	1,9	1,1	3,2	5,7	7,2	23,0	3,2	3,4	2,5
404	4,3	4,8	3,5	1,1	1,0	9,2	2,3	2,1	3,3	2,7	3,8	2,5
408	6,8	5,3	10,8	3,2	3,3	4,9	5,5	5,5	9,3	2,6	4,1	4,9
410	4,1	4,4	5,5	1,7	0,8	0,8	2,9	3,7	2,7	5,1	10,0	2,5
411	10,7	4,9	19,5	2,9	1,3	8,2	10,4	6,1	6,0	4,0	6,3	2,5
x	6,6	7,4	8,9	3,6	1,6	6,9	5,0	4,8	7,9	3,8	3,9	3,3
s	2,3	4,6	6,7	3,5	0,9	6,6	2,5	1,6	6,4	1,9	3,1	2,2
Min	4,1	2,4	3,5	1,1	0,8	0,8	2,3	2,1	2,7	0,8	0,8	0,8
Max	10,7	15,7	19,5	11,9	3,3	21,7	10,4	7,2	23,0	6,7	10,0	7,5
VK	34,8%	63,1%	75,5%	95,6%	56,8%	95,0%	50,0%	33,0%	81,7%	49,6%	80,8%	67,9%
Kontrollgruppe bei 500 Bio-Lux												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	17,5	5,8	3,8	3,4	5,6	4,2	5,6	5,6	4,0	14,3	8,6	3,2
414	42,9	4,1	9,5	4,2	2,4	10,5	4,9	57,4	3,9	1,7	1,7	5,6
416	3,6	3,1	5,0	5,8	7,3	3,9	5,0	10,5	6,3	3,8	5,8	4,0
401	2,5	1,8	3,6	0,8	5,3	4,2	6,8	4,8	3,6	1,4	1,9	6,5
403	18,5	3,0	3,8	4,9	1,8	4,0	7,0	7,3	5,6	5,2	3,4	10,0
405	61,2	4,2	2,3	14,0	1,3	4,4	5,0	15,6	6,0	8,6	0,5	2,7
407	27,3	4,0	5,1	3,6	8,4	2,6	3,3	5,8	30,9	0,8	2,9	4,1
409	3,7	221,9	8,4	3,2	2,2	1,9	129,0	4,9	8,4	4,2	3,0	3,0
x	22,2	31,0	5,2	5,0	4,3	4,5	20,8	14,0	8,6	5,0	3,5	4,9
s	21,0	77,1	2,5	3,9	2,7	2,6	43,7	17,9	9,2	4,5	2,6	2,4
Min	2,5	1,8	2,3	0,8	1,3	1,9	3,3	4,8	3,6	0,8	0,5	2,7
Max	61,2	221,9	9,5	14,0	8,4	10,5	129,0	57,4	30,9	14,3	8,6	10,0
VK	94,8%	249,0%	48,1%	78,6%	63,4%	58,2%	210,0%	128,1%	106,6%	90,4%	74,3%	50,0%

Tab. 9q: Melatonin-Einzelwerte und statistischer Überblick der 7. Probenahme vom 05-07.07.2000

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in pg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	6,1	8,3	3,8	1,6	0,8	3,2	12,1	3,3	1,9	1,1	1,1	2,5
415	7,3	35,1	8,8	1,7	0,8	2,0	11,2	3,6	4,0	0,9	0,9	3,5
417	5,3	6,6	4,4	3,2	9,4	1,7	6,5	2,0	2,4	2,0	11,1	2,1
402	14,4	2,9	6,3	2,2	7,8	1,1	4,1	12,3	2,7	1,2	4,5	3,0
404	2,3	2,4	3,2	3,1	13,9	10,5	7,1	4,9	1,6	1,2	0,8	0,8
408	5,8	6,1	5,2	1,9	1,2	6,5	29,6	13,3	2,9	1,1	0,8	4,5
410	1,7	3,2	0,9	13,6	0,8	2,1	2,2	2,1	34,4	6,2	0,8	4,2
411	6,9	5,9	9,7	7,2	1,1	0,8	29,7	9,5	8,0	1,2	3,5	3,5
x	6,2	8,8	5,3	4,3	4,5	3,5	12,8	6,4	7,2	1,9	2,9	3,0
s	3,9	10,8	2,9	4,2	5,2	3,4	10,9	4,6	11,2	1,8	3,6	1,2
Min	1,7	2,4	0,9	1,6	0,8	0,8	2,2	2,0	1,6	0,9	0,8	0,8
Max	14,4	35,1	9,7	13,6	13,9	10,5	29,7	13,3	34,4	6,2	11,1	4,5
VK	62,3%	122,8%	55,1%	96,7%	115,4%	96,1%	85,0%	72,5%	154,2%	95,7%	122,5%	39,9%
Kontrollgruppe bei 500 Bio-Lux												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	5,7	7,5	10,6	7,8	4,1	10,9	5,5	6,6	9,5	4,5	61,4	0,8
414	6,3	7,6	7,0	11,8	1,0	10,1	10,0	7,1	4,9	14,2	3,5	4,0
416	5,3	7,2	6,0	6,6	0,9	2,3	3,4	3,8	3,4	1,6	2,2	1,2
401	6,4	5,2	3,8	0,8	0,8	2,2	3,8	3,8	2,1	1,7	1,0	0,8
403	4,4	3,7	4,1	2,8	16,3	6,8	57,9	3,1	2,4	13,4	1,4	1,7
405	11,8	7,7	2,3	5,0	19,2	21,8	6,5	2,9	7,9	13,3	1,4	2,8
407	7,6	3,8	3,5	0,9	0,8	7,0	3,9	3,3	2,1	1,5	2,3	1,5
409	5,2	5,2	1,4	0,8	0,8	2,6	2,7	4,0	2,2	8,2	12,7	1,3
x	6,6	6,0	4,8	4,6	5,5	8,0	11,7	4,3	4,3	7,3	10,7	1,8
s	2,3	1,7	2,9	4,0	7,7	6,6	18,8	1,6	2,9	5,7	20,8	1,1
Min	4,4	3,7	1,4	0,8	0,8	2,2	2,7	2,9	2,1	1,5	1,0	0,8
Max	11,8	7,7	10,6	11,8	19,2	21,8	57,9	7,1	9,5	14,2	61,4	4,0
VK	35,1%	28,6%	61,0%	87,7%	140,1%	82,4%	160,6%	37,2%	67,2%	78,0%	194,0%	62,7%

Tab. 10a: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 1. Probenahme vom 12-14.04.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413		2,0	7,5	2,5	0,9	2,2	1,3	3,9	3,0	8,4	2,6	2,5
415	0,2	0,6	3,9	0,8	0,5	0,7	0,5	1,0	1,2	3,1	1,1	0,2
417	0,7	0,6	2,1	0,1	1,0	1,4	0,2	0,9	0,8	4,7	2,0	0,2
402	0,6	12,8	7,4	2,5	0,5	0,6	0,2	0,4	17,9	8,0	8,7	0,9
404	0,4	2,6	2,1	3,0	0,8	0,7	0,6	17,1	3,3	6,7	4,6	1,2
408	0,4	4,2	22,5	16,1	0,2	0,3	0,3	0,7	2,2	12,3	3,8	3,4
410	0,5	0,5	5,0	1,1	0,3	0,3	0,7	1,0	1,6	0,3	1,0	0,5
411	0,4	1,4	6,9	1,4	0,7	0,4	0,2	0,3	8,8	13,3	2,9	1,4
x	0,5	3,1	7,2	3,4	0,6	0,8	0,5	3,2	4,8	7,1	3,3	1,3
s	0,2	4,1	6,6	5,2	0,3	0,7	0,4	5,7	5,9	4,4	2,5	1,1
Min	0,2	0,5	2,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,3	0,8	0,3	1,0	0,2
Max	0,7	12,8	22,5	16,1	1,0	2,2	1,3	17,1	17,9	13,3	8,7	3,4
VK	35,8%	134,1%	91,6%	151,2%	45,7%	81,5%	77,5%	180,5%	120,8%	62,0%	74,6%	90,2%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	3,0	11,0	7,4	5,3	0,7	0,5	0,4	0,6	2,1	2,6	1,4	1,5
414	1,1	1,1	3,2	0,6	0,6	0,3	3,1	4,5	1,1	0,5	0,8	0,3
416		0,5	2,0	1,5	0,1	0,2	1,6	1,3	8,1	5,4	11,9	2,0
401	0,6	1,8	6,3	3,4	0,5	0,3	2,7	6,5	1,8	6,6	8,7	4,8
403	1,3	2,2	5,3	11,1	0,8	0,7	0,7	1,1	1,1	5,4	8,8	3,8
405	0,6	4,5	3,2	4,2	1,3	0,3	1,1	3,7	0,4	2,6	1,4	5,2
407	1,2	0,3	1,1	0,6	0,3	0,2	0,2	3,7	1,4	0,7	2,3	5,4
409	0,4	0,3	1,0	1,7	0,6	0,3	0,4	0,3	1,4	1,2	1,1	1,1
x	1,2	2,7	3,7	3,6	0,6	0,3	1,3	2,7	2,2	3,1	4,5	3,0
s	0,9	3,6	2,4	3,5	0,3	0,2	1,1	2,2	2,5	2,4	4,5	2,0
Min	0,4	0,3	1,0	0,6	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,8	0,3
Max	3,0	11,0	7,4	11,1	1,3	0,7	3,1	6,5	8,1	6,6	11,9	5,4
VK	74,8%	133,5%	65,2%	99,1%	56,4%	52,9%	87,3%	81,5%	113,6%	75,9%	98,7%	66,7%

Tab. 10b: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 2. Probenahme vom 26-28.04.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 250 Ix												
Tier	20Uhr	24Uhr	4Uhr	8Uhr	12Uhr	16Uhr	20Uhr	24Uhr	4Uhr	8Uhr	12Uhr	16Uhr
413	0,5	1,6	2,0	0,4	1,5	1,7	4,6	3,5	3,0	2,6	6,4	1,1
415	0,2	0,7	0,2	0,5	0,2	0,2	0,4	0,2	0,9	0,4	0,6	0,1
417	0,3	0,2	0,3	0,2	0,4	0,6	1,8	1,6	0,2	1,4	2,1	0,6
402	2,7	3,4	4,7	3,2	0,6	0,7	1,5	4,5	3,4	2,9	0,4	1,0
404	1,4	4,7	2,6	0,7	1,4	0,4	1,0	3,6	1,0	1,7	4,0	0,3
408	0,8	1,7	2,7	0,4	1,8	0,6	5,9	4,3	3,1	5,8	1,0	0,4
410	1,7	0,5	0,6	0,6	1,0	0,5	1,1	0,9	0,5	1,5	1,4	1,3
411	0,5	1,7	1,0	1,3	1,1	0,7	9,7	4,5	8,4	1,6	0,6	0,6
x	1,0	1,8	1,8	0,9	1,0	0,7	3,2	2,9	2,6	2,2	2,1	0,7
s	0,9	1,5	1,5	1,0	0,6	0,4	3,3	1,7	2,7	1,6	2,1	0,4
Min	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,4	0,4	0,1
Max	2,7	4,7	4,7	3,2	1,8	1,7	9,7	4,5	8,4	5,8	6,4	1,3
VK	85,0%	83,6%	86,2%	104,0%	57,6%	66,3%	100,2%	59,5%	105,6%	72,3%	102,7%	62,7%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20Uhr	24Uhr	4Uhr	8Uhr	12Uhr	16Uhr	20Uhr	24Uhr	4Uhr	8Uhr	12Uhr	16Uhr
412	1,9	1,1	0,9	0,9	1,2	1,3	1,9		3,5	0,7	0,8	1,4
414	0,5	1,4	0,4	0,3	0,5	0,4	0,6	3,3	0,4	0,6	0,6	0,5
416	3,4	1,4	0,6	1,4	1,9	1,6	8,1	3,5	1,4	5,2	3,6	2,0
401	0,3	1,0	2,6	0,3	0,3	0,6	1,0	1,7	1,6		0,4	0,4
403	0,9	1,9		1,0	0,6	0,4	0,9	1,8	0,7	5,2	0,7	0,6
405	0,6	1,4	1,6	0,3	0,3	0,2	0,2	2,3	1,0	4,2	0,4	0,3
407	0,6	0,4	1,0	0,3	0,3	0,3	1,0	0,7	0,4	1,2	0,3	0,3
409	0,4	0,4	3,2	0,2	0,3	0,6	0,6	1,8	3,1	1,7	1,5	0,7
x	1,1	1,1	1,5	0,6	0,7	0,7	1,8	2,2	1,5	2,7	1,0	0,8
s	1,1	0,5	1,0	0,5	0,6	0,5	2,6	1,0	1,2	2,1	1,1	0,6
Min	0,3	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	0,7	0,4	0,6	0,3	0,3
Max	3,4	1,9	3,2	1,4	1,9	1,6	8,1	3,5	3,5	5,2	3,6	2,0
VK	100,2%	47,1%	70,6%	75,8%	84,4%	73,6%	146,1%	45,8%	78,6%	78,0%	106,3%	76,5%

Tab. 10c: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 3. Probenahme vom 10-12.05.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	3,3	0,9	2,2	0,6	0,3	0,2	1,5	3,6	1,2	1,0	2,0	0,6
415	0,2	0,2	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,7	0,2	0,1	0,2
417	0,3	0,6	0,6	0,3	0,2	0,1	0,5	0,4	1,4	0,2	0,5	0,3
402	1,4	1,6	3,8	0,3	0,4	0,3	3,2	2,5	1,8	2,4	1,0	0,3
404	0,4	1,5	0,4	0,2	0,4	0,2	0,6	1,4	0,9	1,3	0,2	0,2
408	0,3	0,5	0,8	0,4	0,3	0,2	0,2	1,9	1,7	0,2	0,3	0,2
410	0,4	0,4	0,7	0,5	0,3	0,3	0,6	0,9	0,5	0,3	0,5	0,7
411	0,3	0,5	3,5	0,4	0,5	0,2	1,7	3,2	4,6	0,5	4,2	0,2
x	0,8	0,8	1,5	0,3	0,3	0,2	1,1	1,8	1,6	0,8	1,1	0,4
s	1,1	0,5	1,4	0,2	0,1	0,1	1,1	1,2	1,3	0,8	1,4	0,2
Min	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,2	0,1	0,2
Max	3,3	1,6	3,8	0,6	0,5	0,3	3,2	3,6	4,6	2,4	4,2	0,7
VK	129,8%	66,4%	96,0%	49,3%	25,2%	37,3%	100,0%	68,0%	80,5%	102,8%	127,2%	58,1%
Kontrollgruppe bei 50 Ix												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	0,7	3,3	2,2	0,4	0,4	0,6	1,6	2,1	0,4	0,5	0,4	0,5
414	0,8	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	1,3	0,2	0,2	0,2	0,4
416	1,2	4,0	0,3	0,6	1,1	0,4	4,5	4,1	0,6	0,8	0,5	1,4
401	0,4	0,7	0,2	0,3	0,3	0,3	0,8	1,5	0,2	0,4	0,4	0,2
403	0,6	0,4	0,7	0,3	0,5	0,3	0,3	2,2	1,0	0,4	0,3	0,3
405	0,2	2,8	0,2	0,2	0,2	0,3	0,8	2,1	0,9	0,2	0,1	0,1
407	0,3	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,3	1,1	0,2	0,5	0,1	0,2
409	0,6	1,0	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,8	0,1	0,3	0,2	0,2
x	0,6	1,6	0,6	0,3	0,4	0,3	1,1	1,9	0,5	0,4	0,3	0,4
s	0,3	1,5	0,7	0,2	0,3	0,1	1,4	1,0	0,3	0,2	0,1	0,4
Min	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,8	0,1	0,2	0,1	0,1
Max	1,2	4,0	2,2	0,6	1,1	0,6	4,5	4,1	1,0	0,8	0,5	1,4
VK	52,1%	93,8%	125,6%	46,2%	79,2%	49,7%	133,7%	54,2%	70,3%	52,5%	51,1%	99,9%

Tab. 10d: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 4. Probenahme vom 24-26.05.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 1000 lx												
Tier	21 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	1,1	2,3	1,9	0,2	0,6	0,2	2,9	5,9	2,4	1,1	1,1	0,2
415	0,2	0,5	0,2	0,2	0,5	0,1	0,4	0,5	1,0	0,1	0,2	0,2
417	0,5	1,3	1,7	0,5	0,4	0,2	0,8	2,4	0,6	0,4	0,2	0,6
402	1,1	2,9	4,0	0,3	0,6	0,8	1,2	2,2	0,3	0,4	1,4	0,4
404	0,3	2,2	1,8	2,6	0,2	0,2	6,2	3,0	2,9	6,1	0,2	0,1
408	0,4	0,5	1,1	1,1	0,3	0,3	1,0	2,7	3,2	0,2	0,2	0,2
410	1,1	0,9	0,6	0,5	0,4	0,5	1,2	1,3	2,2	1,0	0,4	0,4
411	1,5	1,3	3,2	0,3	0,5	0,2	1,4	4,3	2,2	0,6	0,3	0,2
x	0,8	1,5	1,8	0,7	0,4	0,3	1,9	2,8	1,9	1,3	0,5	0,3
s	0,5	0,9	1,3	0,8	0,1	0,3	1,9	1,7	1,1	2,0	0,5	0,2
Min	0,2	0,5	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,5	0,3	0,1	0,2	0,1
Max	1,5	2,9	4,0	2,6	0,6	0,8	6,2	5,9	3,2	6,1	1,4	0,6
VK	64,1%	59,2%	70,8%	114,3%	29,6%	77,6%	99,1%	60,6%	57,3%	158,7%	92,6%	52,0%
Kontrollgruppe bei 50 lx												
Tier	21 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	0,5	2,9	2,1	0,4	0,6	1,0	3,5	3,7	0,9	1,0	0,3	0,5
414	0,3	1,0	0,4	0,2	0,2	0,2	2,6	0,6	1,0	0,2	0,2	0,2
416	1,6	5,2	2,8	2,5	0,6	0,4	3,5	2,6	1,0	5,5	0,6	0,6
401	0,9	1,7	3,2	0,6	0,8	0,2	0,5	0,7	1,9	0,9	0,3	0,3
403	1,1	0,8	1,8	0,6	0,8	0,5	0,4	1,5	1,1	0,6	0,2	0,8
405	0,2	1,2	2,5	0,2	0,2	0,1	0,5	1,5	1,9	0,2	0,1	0,2
407	0,3	1,7	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,8	0,3	0,3	0,1	0,2
409	0,5	3,1	1,2	0,4	0,5	0,3	0,4	0,5	0,9	0,3	0,2	0,4
x	0,7	2,2	1,8	0,6	0,5	0,4	1,5	1,5	1,1	1,1	0,2	0,4
s	0,5	1,5	1,1	0,8	0,3	0,3	1,5	1,1	0,5	1,8	0,2	0,2
Min	0,2	0,8	0,3	0,2	0,2	0,1	0,3	0,5	0,3	0,2	0,1	0,2
Max	1,6	5,2	3,2	2,5	0,8	1,0	3,5	3,7	1,9	5,5	0,6	0,8
VK	70,2%	67,3%	59,4%	118,6%	54,0%	71,8%	100,8%	76,0%	47,5%	161,4%	65,0%	59,4%

Tab. 10e: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 5. Probenahme vom 07-09.06.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 2000 lx												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	1,4	1,2	3,3	1,0	0,5	0,2	1,9	1,9	2,1	5,3	3,3	0,2
415	0,2	1,0	0,2	0,2	0,3	0,1	0,2	0,2	0,7	0,2	0,3	0,1
417	0,3	0,9	0,5	0,7	0,2	0,3	0,8	1,0	0,6	0,3	2,1	0,3
402	0,2	2,2	1,7	0,3	0,3	0,4	1,6	1,3	1,2	2,6	0,3	0,6
404	0,2	3,9	2,3	0,2	1,8	0,2	2,0	4,6	2,7	0,7	5,0	0,3
408	0,3	1,8	1,2	1,6	1,5	0,2	0,3	1,3	2,5	1,3	2,2	0,2
410	0,4	0,7	1,4	0,6	0,3	0,5	0,3	0,6	1,6	0,2	1,2	0,3
411	0,6	1,2	1,4	0,2	1,6	0,2	3,2	2,2	2,7	2,2	2,5	0,4
x	0,5	1,6	1,5	0,6	0,8	0,3	1,3	1,6	1,8	1,6	2,1	0,3
s	0,4	1,0	1,0	0,5	0,7	0,1	1,1	1,4	0,9	1,8	1,6	0,1
Min	0,2	0,7	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,6	0,2	0,3	0,1
Max	1,4	3,9	3,3	1,6	1,8	0,5	3,2	4,6	2,7	5,3	5,0	0,6
VK	83,3%	64,9%	64,3%	83,2%	87,5%	53,9%	82,7%	83,2%	49,4%	109,5%	75,2%	48,5%
Kontrollgruppe bei 50 lx												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	0,5	0,9	3,4	0,5	1,1	0,5	0,5	0,6	2,5	7,0	1,4	0,6
414	0,2	1,4	0,2	0,2	0,2	0,2	1,8	0,8	0,5	1,0	0,4	0,3
416	0,1	2,4	6,1	5,1	0,6	1,3	5,5	4,9	8,2	4,1	0,6	0,8
401	0,2	1,2	1,8	0,4	0,7	0,4	0,3	0,8	1,4	5,6	0,5	0,4
403	0,4	1,8	3,9	1,0	0,9	0,4	0,5	0,4	1,2	2,6	0,5	0,3
405	0,2	0,9	0,5	1,4	0,2	0,3	0,2	1,8	0,7	0,4	0,3	0,2
407	0,2	0,3	0,9	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	1,4	0,9	0,2	0,7
409	0,4	0,2	0,3	2,2	0,4	1,8	0,5	0,2	0,3	0,6	0,9	1,7
x	0,3	1,2	2,1	1,4	0,6	0,7	1,2	1,3	2,0	2,8	0,6	0,6
s	0,1	0,7	2,1	1,7	0,3	0,6	1,8	1,5	2,6	2,5	0,4	0,5
Min	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,2	0,2
Max	0,5	2,4	6,1	5,1	1,1	1,8	5,5	4,9	8,2	7,0	1,4	1,7
VK	43,5%	63,1%	100,0%	117,1%	60,2%	86,3%	147,5%	120,1%	127,8%	91,6%	67,2%	76,8%

Tab. 10f: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 6. Probenahme vom 21-23.06.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	1,2	2,6	0,9	1,6	1,6	1,1	4,4	3,9	1,8	0,9	0,2	0,3
415	0,5	1,2	0,3	0,1	0,2	0,2	0,9	0,7	0,6	0,2	0,4	0,1
417	1,2	2,2	1,7	0,2	0,5	0,3	1,4	0,9	1,7	0,5	2,1	0,3
402	0,5	2,4	2,4	5,5	0,7	1,1	3,3	4,5	6,7	3,8	0,2	0,3
404	0,5	3,7	2,1	1,4	0,4	0,3	1,3	2,0	8,4	7,9	1,1	0,4
408	0,5	0,9	1,8	0,3	0,3	0,3	0,7	1,3	3,4	0,4	0,3	0,2
410	0,5	1,1	0,8	0,5	1,7	0,6	0,9	1,4	1,4	0,3	0,5	0,4
411	0,3	2,0	2,0	1,0	0,5	0,4	0,4	3,8	2,0	0,8	0,3	0,3
x	0,6	2,0	1,5	1,3	0,7	0,5	1,7	2,3	3,3	1,9	0,7	0,3
s	0,4	0,9	0,7	1,8	0,6	0,4	1,4	1,5	2,8	2,7	0,7	0,1
Min	0,3	0,9	0,3	0,1	0,2	0,2	0,4	0,7	0,6	0,2	0,2	0,1
Max	1,2	3,7	2,4	5,5	1,7	1,1	4,4	4,5	8,4	7,9	2,1	0,4
VK	54,9%	45,6%	48,1%	131,9%	76,6%	68,8%	86,4%	66,1%	86,7%	146,3%	101,6%	27,7%
Kontrollgruppe bei 500 Biolux												
Tier	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	0,6	2,0	3,8	0,9	1,5	1,5	3,6	1,5	7,5	2,1	0,3	0,6
414	1,0	1,0	2,2	0,2	0,3	0,6	0,7	1,5	1,3	0,3	0,2	0,3
416	2,2	2,2	4,5	0,8	0,7	0,8	5,9	7,8	10,4	2,2	4,0	2,0
401	0,5	1,1	0,6	0,9	1,0	0,4	2,4	2,1	1,1	1,6	0,2	0,3
403	0,6	3,0	1,6	0,6	0,6	0,8	0,5	1,0	3,5	0,6	0,9	0,4
405	0,2	1,4	1,6	0,2	0,2	0,2	1,4	0,5	4,7	0,5	0,3	0,2
407	0,3	0,8	0,5	0,2	0,1	0,2	0,6	0,7	1,3	1,1	0,1	0,1
409	0,6	1,1	0,3	0,3	1,2	0,6	2,4	1,5	2,6	3,1	0,3	0,3
x	0,7	1,6	1,9	0,5	0,7	0,6	2,2	2,1	4,0	1,4	0,8	0,5
s	0,6	0,7	1,5	0,3	0,5	0,4	1,8	2,4	3,3	1,0	1,3	0,6
Min	0,2	0,8	0,3	0,2	0,1	0,2	0,5	0,5	1,1	0,3	0,1	0,1
Max	2,2	3,0	4,5	0,9	1,5	1,5	5,9	7,8	10,4	3,1	4,0	2,0
VK	85,7%	47,0%	81,3%	67,1%	72,3%	66,9%	84,0%	114,3%	82,5%	68,1%	169,2%	111,1%

Tab. 10g: IgA-Einzelwerte und statistischer Überblick der 7. Probenahme vom 05-07.07.2000

x = Mittelwert aus 8 Einzelwerten; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoeffizient; Werte in mg/ml

Versuchsgruppe bei 500 Ix												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
413	2,2	2,1	2,2	4,7	1,1	0,3	2,9	1,8	2,6	2,7	1,4	0,2
415	0,5	1,0	1,3	0,4	0,2	0,1	0,4	1,5	0,8	0,6	0,2	0,2
417	0,3	3,4	3,6	3,2	2,8	0,3	0,7	1,5	2,2	3,9	0,2	0,2
402	1,8	2,5	5,6	1,6	0,2	0,9	4,0	1,4	6,9	3,3	0,7	0,4
404	2,8	2,4	4,3	3,4	0,4	0,2	1,7	3,9	4,1	4,8	1,3	0,4
408	0,8	1,3	4,9	1,6	1,0	0,8	0,4	0,9	2,6	2,2	1,1	0,5
410	0,6	2,2	4,8	0,7	0,5	0,3	1,4	2,7	0,5	6,8	1,9	0,4
411	0,5	1,8	3,1	0,6	0,4	0,2	0,3	5,7	4,6	1,8	0,3	0,3
x	1,2	2,1	3,7	2,0	0,8	0,4	1,5	2,4	3,0	3,3	0,9	0,3
s	0,9	0,7	1,5	1,6	0,9	0,3	1,4	1,6	2,1	1,9	0,6	0,1
Min	0,3	1,0	1,3	0,4	0,2	0,1	0,3	0,9	0,5	0,6	0,2	0,2
Max	2,8	3,4	5,6	4,7	2,8	0,9	4,0	5,7	6,9	6,8	1,9	0,5
VK	79,9%	35,3%	38,9%	77,4%	108,3%	69,1%	91,8%	66,7%	70,0%	59,2%	70,7%	34,6%
Kontrollgruppe bei 500 Biolux												
Tier	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr	20 Uhr	24 Uhr	4 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	16 Uhr
412	0,8	1,8	5,1	6,3	0,5	0,6	3,2	0,8	2,9	6,4	0,4	0,8
414	1,8	1,2	1,2	0,3	0,3	1,4	2,5	2,9	2,5	0,2	0,2	0,6
416	1,8	1,2	13,0	1,0	0,8	2,8	6,8	11,6	8,8	6,4	0,7	5,7
401	0,2	2,2	1,8	2,2	0,6	0,2	1,0	2,4	2,1	0,5	0,1	0,3
403	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,3	0,2	1,0	0,9	1,2	0,4	0,4
405	0,2	2,2	3,1	2,3	0,2	0,2	2,2	2,1	4,0	0,4	0,5	0,5
407	0,4	0,5	1,1	1,9	0,1	0,1	1,3	1,8	1,5	1,4	0,4	0,3
409	0,3	0,2	2,0	1,9	0,4	1,8	2,6	0,2	2,6	0,4	0,6	1,8
x	0,7	1,2	3,5	2,1	0,4	1,0	2,5	2,8	3,1	2,1	0,4	1,3
s	0,7	0,8	4,1	1,9	0,2	1,0	2,0	3,7	2,5	2,7	0,2	1,8
Min	0,2	0,2	1,0	0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,2	0,1	0,3
Max	1,8	2,2	13,0	6,3	0,8	2,8	6,8	11,6	8,8	6,4	0,7	5,7
VK	92,0%	64,6%	115,3%	91,4%	51,6%	102,7%	80,7%	128,2%	78,9%	126,1%	46,3%	140,0%

Tab.11: Statistischer Überblick über die Ergebnisse der Videoauswertung

x = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = niedrigster Einzelwert; Max = höchster Einzelwert; VK = Varianzkoefizient; die Werte beziehen sich auf 32 Stunden, von 15.30 -7.30 Uhr über 2 Tage der jeweiligen Videobeobachtung (Videobeob.).

Ruheverhalten

Versuchsgruppe (n = 5)							
	50 lux	250 lux	500 lux	1000 lux	2000 lux	500 lux	500 lux
x	88,7%	92,3%	93,0%	91,4%	91,4%	93,0%	94,1%
s	2,1%	1,1%	0,9%	0,7%	0,4%	2,1%	1,5%
Min	85,7%	91,1%	92,1%	90,4%	90,9%	89,7%	91,7%
Max	91,5%	93,8%	94,2%	92,2%	91,9%	95,5%	95,8%
VK	2,4%	1,2%	1,0%	0,8%	0,4%	2,3%	1,6%
Kontrollgruppe (n = 5)							
	50 lux	50 lux	50 lux	50 lux	500 Biolux	500 Biolux	
x	88,6%	91,2%	89,9%	92,3%	92,0%	94,4%	93,3%
s	3,0%	3,3%	2,1%	0,9%	1,9%	2,1%	2,1%
Min	85,2%	85,9%	86,4%	91,7%	90,4%	91,6%	90,6%
Max	92,9%	94,3%	91,6%	93,8%	94,5%	97,2%	95,6%
VK	3,4%	3,6%	2,3%	1,0%	2,1%	2,2%	2,3%
Beide Gruppen (n = 10)							
	1. Videobeob.	2. Videobeob.	3. Videobeob.	4. Videobeob.	5. Videobeob.	6. Videobeob.	7. Videobeob.
x	88,7%	91,8%	91,5%	91,9%	91,7%	93,7%	93,7%
s	2,5%	2,4%	2,2%	0,9%	1,3%	2,1%	1,8%
Min	85,2%	85,9%	86,4%	90,4%	90,4%	89,7%	90,6%
Max	92,9%	94,3%	94,2%	93,8%	94,5%	97,2%	95,8%
VK	2,8%	2,6%	2,4%	1,0%	1,4%	2,2%	1,9%

Freßverhalten

Versuchsgruppe (n = 5)							
	50 lux	250 lux	500 lux	1000 lux	2000 lux	500 lux	500 lux
x	4,6%	4,4%	3,1%	3,2%	3,5%	2,2%	1,1%
s	1,2%	0,5%	0,5%	0,5%	0,4%	0,5%	0,3%
Min	3,4%	3,6%	2,4%	2,6%	2,9%	1,4%	1,0%
Max	6,1%	4,9%	3,7%	3,9%	3,9%	2,8%	1,6%
VK	26,1%	11,4%	16,1%	15,6%	11,4%	22,7%	27,3%
Kontrollgruppe (n = 5)							
	50 lux	50 lux	50 lux	50 lux	50 lux	500 Biolux	500 Biolux
x	6,5%	3,9%	6,4%	3,1%	2,3%	2,1%	1,5%
s	1,7%	0,8%	1,3%	0,8%	0,7%	0,5%	0,5%
Min	4,2%	2,6%	4,2%	2,1%	1,6%	1,4%	1,0%
Max	9,0%	4,7%	7,6%	4,2%	3,1%	2,8%	2,1%
VK	26,2%	20,5%	20,3%	25,8%	30,4%	23,8%	33,3%
Beide Gruppen (n = 10)							
	1. Videobeob.	2. Videobeob.	3. Videobeob.	4. Videobeob.	5. Videobeob.	6. Videobeob.	7. Videobeob.
x	5,6%	4,2%	4,8%	3,2%	2,9%	2,2%	1,3%
s	1,7%	0,7%	2,0%	0,6%	0,8%	0,5%	0,4%
Min	3,4%	2,6%	2,4%	2,1%	1,6%	1,4%	1,0%
Max	9,0%	4,9%	7,6%	4,2%	3,9%	2,8%	2,1%
VK	30,6%	16,9%	42,1%	19,0%	27,6%	23,3%	30,8%

Sonstige Aktivität

Versuchsgruppe (n = 5)							
	50 lux	250 lux	500 lux	1000 lux	2000 lux	500 lux	500 lux
x	6,8%	3,2%	3,9%	5,4%	5,1%	4,7%	4,8%
s	1,2%	1,0%	1,1%	0,2%	0,8%	2,0%	1,6%
Min	5,0%	1,8%	2,1%	5,2%	4,2%	2,2%	3,1%
Max	8,2%	4,4%	5,0%	5,7%	6,3%	7,5%	7,3%
VK	17,6%	31,3%	28,2%	3,7%	15,7%	42,6%	33,3%
Kontrollgruppe (n = 5)							
	50 lux	50 lux	50 lux	50 lux	50 lux	500 Biolux	500 Biolux
x	4,9%	4,9%	3,7%	4,6%	5,7%	3,6%	5,1%
s	1,9%	2,7%	1,6%	0,8%	1,3%	1,6%	2,5%
Min	2,9%	2,9%	2,1%	3,6%	3,9%	1,4%	2,6%
Max	7,7%	9,4%	6,0%	5,7%	7,0%	5,6%	8,3%
VK	38,8%	55,1%	43,2%	17,4%	22,8%	44,4%	49,0%
Beide Gruppen (n = 10)							
	1. Videobeob.	2. Videobeob.	3. Videobeob.	4. Videobeob.	5. Videobeob.	6. Videobeob.	7. Videobeob.
x	5,9%	4,1%	3,8%	5,0%	5,4%	4,2%	5,0%
s	1,8%	2,1%	1,3%	0,7%	1,1%	1,8%	2,0%
Min	2,9%	1,8%	2,1%	3,6%	3,9%	1,4%	2,6%
Max	8,2%	9,4%	6,0%	5,7%	7,0%	7,5%	8,3%
VK	30,8%	51,9%	34,2%	14,0%	20,4%	43,4%	40,4%

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bedanken :

- bei Herrn Prof. Dr. Unshelm für die Überlassung des Themas,
- bei Herrn Prof. Dr. Erhard für die freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung des IgA-Teils, für die Entwicklung eines geeigneten Meßverfahrens, die Durchführung der IgA-Messungen und für die abschließende Korrektur der Arbeit,
- bei Frau Dr. Wöhr für die freundliche Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Korrektur der Arbeit,
- bei Prof. Dr. Dr. Osterkorn und Herrn Stanglmeier für die kompetente Auskunft bei statistischen Fragen,
- bei Fr. Dr. Buchholz in Leipzig für die IgA-Messungen,
- bei Herrn Kuchler und Herrn Matschull für die tatkräftige Unterstützung bei den Probenahmen und den Melatonin - Messungen,
- bei Barbara und ihrer Mutter und meiner Mitbewohnerin Saskia für die gute Unterstützung beim Korrekturlesen,
- bei Elaine und Markus für die Korrektur des Summarys,
- und schließlich besonders bei der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung in Düsseldorf für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.