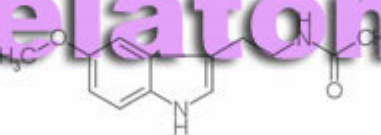


Melatonin



Ein kurzer Überblick, zusammengestellt aus internationaler Literatur von A. Zverev 1997 - 2005

Melatonin, Modulator für Jet-Lag - bei Stress - für Anti-Aging

Inhalt	
1 Melatonin, Hormon der Zirbeldrüse	2 Steuerung der Melatoninsynthese
3 Wirkung von Melatonin	4 Dosis beim Erwachsenen
5 Nebenwirkungen	6 Literatur

1. Melatonin, Hormon der Zirbeldrüse

Melatonin (N-acetyl-5 methoxytryptamine) ist ein Hormon, das hauptsächlich nachts von der Zirbeldrüse (=Epiphyse, Gehirn) aber auch in der Netzhaut (Retina), den Blutplättchen und im Verdauungstrakt produziert wird. Viele Organe besitzen Rezeptoren für Melatonin. Seine Bildung wird durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt (1 in Abb. 2). Es wird aus der Aminosäure Tryptophan über Serotonin gebildet.

Melatonin findet man nicht nur im Mensc. sondern auch in fast allen Tieren und vielen Pflanzen.

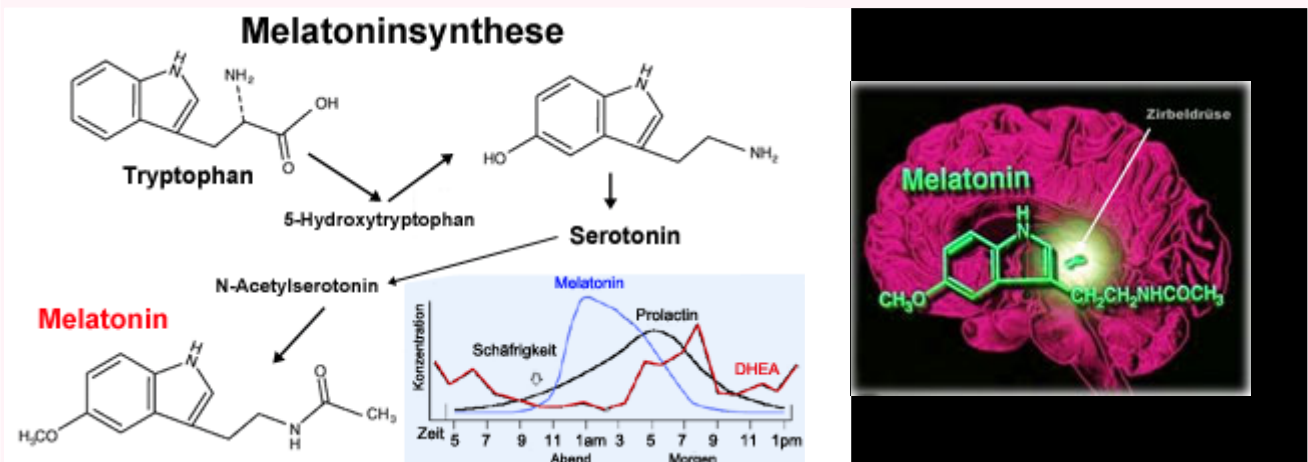


Abb. 1 Die Zirbeldrüse produziert nachts Melatonin

2. Steuerung der Melatoninsynthese im Gehirn

Die suprachiasmatischen Kerne (SCN) des Hypothalamus (=Zwischenhirn = Steuerzentrale des vegetativen Nervensystems und des Hormonsystems) besitzen Melatonin-Rezeptoren, wobei die der Tag/Nacht-Rhythmus gesteuert wird. (Weaver et al., 1993). Melatonin wird in der Leber abgebaut und als 6-Sulphatoxy-Melatonin im Urin ausgeschieden. In vielen Tieren, steuert es die Variationen im reproductiven and nonreproductiven saisonalen Stoffwechsel.

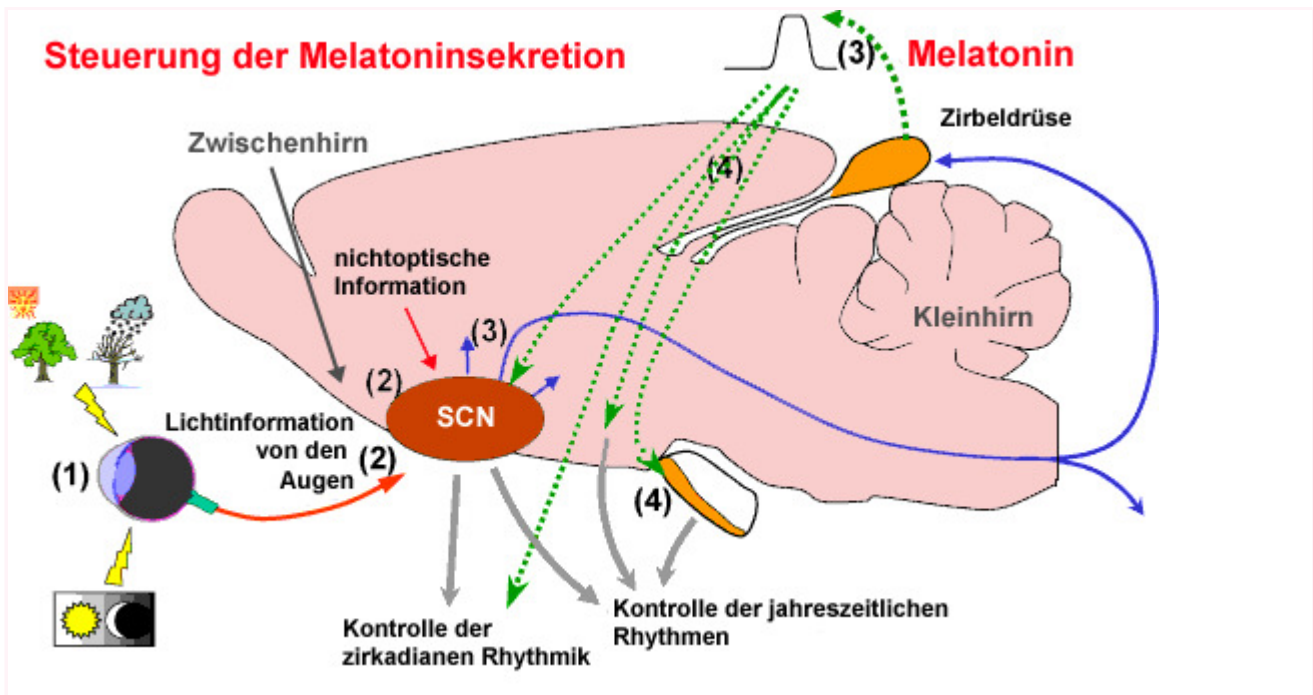


Abb. 2 Steuerung der Melatoninsekretion

3. Wirkung von Melatonin

Melatonin ist bei der Regulation vieler anderer Hormone beteiligt., Serotonin, Testosteron, Östrogen, Wachstumshormon usw. melatoninrezeptoren findet man in vielen Körperzellen wie und verschiedenen Gehirnbereichen wie dem SCN, Pars tuberalis, Hypothalamus, Kleinhirn, Hippocampus und der Großhirnrinde bei Säugetieren (Mazzucchelli et al. 1996;

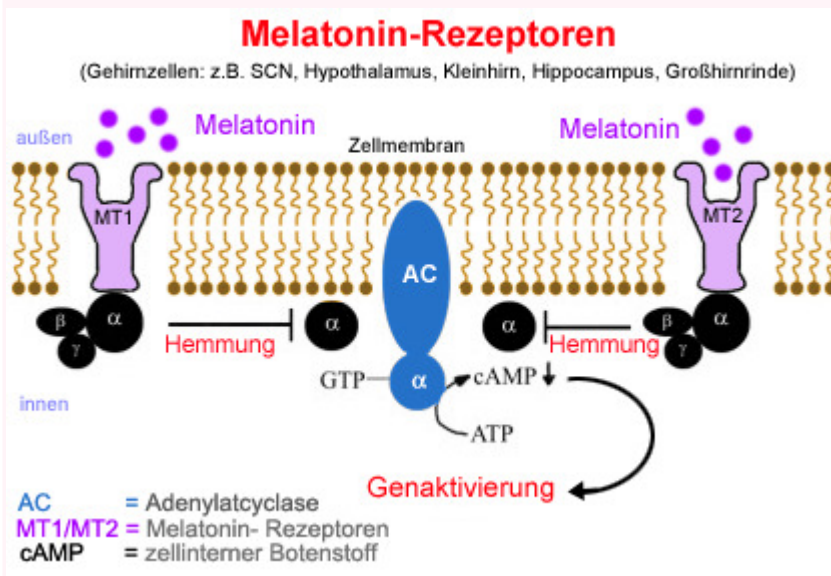


Abb. 3 Melatonin Rezeptoren an Empfängerzellen

Jet Lag und Schlafstörungen

Melatonin spielt eine Schlüsselrolle bei der Steuerung zirkadianer Rhythmen (=Tag/Nacht-Rhythmus) und damit für das Einschlafen und Aufwachen. Dunkelheit stimuliert die Freisetzung ins Blut und Helligkeit stoppt seine Synthese. Normale Melatonin-Zyklen werden abends durch starkes Licht und tagsüber durch zu wenig Licht unterbrochen. Jet lag, Schichtarbeit und schlechte Sicht unterbrechen diese Zyklen ebenfalls. Auch durch niederfrequente elektromagnetische Felder und im Alter ändert sich die Melatoninproduktion. Die dadurch verursachten Schlafstörungen werden durch Gabe von ca. 0.3 to 8 mg Melatonin behandelt, was diese normalerweise beseitigt.

Melatonin als Antioxidanz

Melatonin moduliert das Zusammenspiel von Hypothalamus und Hypophyse, wie Wirkung von Serotonin und die allgemeine Reaktion auf Stress.

Melatonin ist ein physiologisches Antioxidanz und reagiert direkt mit Hydroxyl- und Peroxid-Radikalen. Es ist dabei wirkungsvoller als andere Antioxidantien wie Glutathion und Vitamin E.

Weiterhin wird die Produktion vieler wichtiger Enzyme wie Superoxid-Dismutase, Glutathion- Peroxidase, oder Glutathione Reductase (schützen alle vor Zellzerstörung durch Radikale) stimuliert. Außerdem hemmt Melatonin die NO- Synthetase (NO reguliert z.B. Blutdruck, Gefäßerweiterung) und deaktiviert Calmodulin (zelluläres Kalzium-Transportprotein, das Enzyme aktiviert

Melatonin und der weibliche Zyklus

Melatonin wirkt beim Timing der Freisetzung der weiblichen Hormone mit, die den Menstruationszyklus steuern.

Melatonin unterstützt die positiven Wirkungen des Schlafs bei Frauen in der Menopause. Auch Frauen nach der Menopause, die Melatonin benutzen, um den Schlaf zu regulieren sollten dies nur kurzzeitig, da Langzeiteffekte noch nicht bekannt sind.

Melatonin und spezielle Essstörungen

Der Melatoninspiegel kann bei Anorexia (Magersucht) eine Rolle spielen. Abnorm niedrige Melatoninwerte bei Menschen mit Anorexia können Depressionen hervorrufen.

Melatonin und Krebs

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, daß Menschen mit bestimmten Krebsarten wie Brustkrebs, Prostatakrebs, best. Lungenkrebs-, Nierenkrebs-, Leberkrebsarten eine niedrigen Melatoninspiegel haben. Die Verabreichung von oralem Melatonin (10 to 50 mg täglich) verbessert die Wirksamkeit anderer Therapien.

Melatonin und Cholesterin

Einige Studien berichten über die Cholesterin- und LDL-senkende Wirkung von Melatonin.

Melatonin und Altern

Die Melatoninproduktion nimmt im Alter deutlich ab. Deshalb befürworten Anti-Aging-Spezialisten eine ergänzende Gabe an Melatonin je nach Alter.

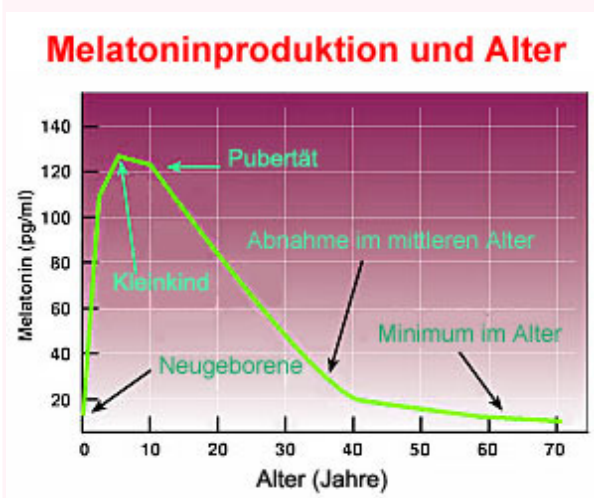


Abb. 4 Melatoninproduktion in Abhängigkeit des Lebensalters

Bei Mäusen (Mäuse gelten als der Modellorganismus auch für Schlußfolgerungen auf den Mensch) wurde ein verzögertes Altern beobachtet.

Bei Kleinkindern findet man die höchsten Werte an Melatonin (nachts) , wie mit dem Alter abnehmen. Dies hängt auch damit zusammen, daß Erwachsenen später ins Bett gehen, früher aufstehen und einen weniger ruhigen Schlaf haben. Jedenfalls sollte man eine Blutuntersuchung machen, um seinen Melatoninspiegel zu bestimmen.

Melatonin und Haarausfall

Die Ergebnisse einer Pilotstudie der Friedrich-Schiller-Universität in Jena belegen erstmals, dass die äußerliche Melatonin-Anwendung das Haarwachstum auch beim Menschen günstig beeinflussen kann. Worauf diese Hormonwirkung beruht, ist bislang unbekannt. Es wird angenommen, dass Melatonin den Beginn der anagenen Phase innerhalb des Haarwachstumszyklus stimuliert.

Im Vergleich zu wirkstofffreiem Plazebo führte die äußerliche Anwendung von Melatonin zu einem signifikanten Anstieg der nachweisbaren Anagenhaare im Hinterhauptsbereich von Frauen mit androgenetischem Haarausfall. Bei Frauen mit diffusem Haarausfallmuster erhöhte sich hingegen die Anzahl der Anagenhaare im Stirnbereich signifikant unter dem Einfluss von Melatonin. (51)

4. Dosis bei Erwachsenen

Verabreichung: Wie bei allen Hormonen sollte die Verabreichung mit einem Arzt besprochen und koordiniert werden.

Schlaflosigkeit: 3 mg 1 Std. vor dem Schlafengehen; auch 0.1 bis 0.3 mg können bei einigen Menschen den Schlaf verbessern. Falls 3 mg /Nacht innerhalb 3 Tagen nicht effektiv ist sollten 5-6 mg eine Stunde vor dem Schlafengehen versucht werden. Eine effektive Dosis sollte einen ruhigen Schlaf ohne Müdigkeit am Tag bewirken.

Jet lag: Eine Dosis von 0.5 to 5 mg Melatonin 1 Std. vor dem Schlafengehen wurde in vielen Studien belegt. Oft kann auch 1 bis 5 mg 1 Stunde vor dem Schlafengehen 2 Tage vor dem Abflug und 2-3 Tage nach der Ankunft verwendet werden.

Depression: 0.125 mg 2-mal spät nachmittags in 4 Stunden Abstand z.B. 16 Uhr und 10 Uhr. Leute mit Depressionen sind üblicherweise sehr empfindlich gegenüber Melatonin (siehe Stoffwechsel oben), sodaß geringe Dosen ausreichen.

5. Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen (auch bei falscher Einnahme) sollten mit einem Arzt besprochen werden. Darunter können sein: Müdigkeit am Tage, Beeinflussung der Geschlechtsfunktion, Magenbeschwerden u.a.

Auch sollte Melatonin gleichzeitig mit anderen Medikamenten NICHT eingenommen werden wie: Antidepressiva, Benzodiazepine (Schlafstörungen), Blutdruck- und Blutverdünnungsmedikamente, Steroid-Behandlungen, Immuno-Suppressions-Medikamente u.a. .

6. Literatur:

1. Domingo M, Role of Melatonin in health and disease. Clin Endocrinol 1995;42:221-234.

2. O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. Clin Endocrinol 1986;24:359-364.

3. Tetsuo M, Polinsky RJ, Markey S, Kopin IJ. Urinary 6-hydroxymelatonin excretion in patients

with orthostatic hypotension. *Clin Endocrinol Metab* 1981;53:607-610.

4. Li Y, Jiang DH, Wang ML, et al. Rhythms of serum melatonin in patients with spinal lesions at the cervical thoracic or lumbar region. *Clin Endocrinol* 1989;30:47-56.
5. Kneisley LW, Moskowitz MA, Lynch HJ. Cervical spinal cords lesions disrupt the rhythm in human melatonin excretion. *J Neural Transmission* 1978;13 (Suppl):311-323.
6. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, et al. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:127-134.
7. Folkard S, Arendt J, Aldhous M, Kennett H. Melatonin stabilizes sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett* 1990;113:193-198.
8. Tzischinsky O, Pal I, Epstein R, et al. The importance of timing in melatonin administration in a blind man. *J Pineal Res* 1992;12:105-108.
9. Reiter RJ. The pineal gland and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980;1:109-131.
10. Terzolo M, Revelli A, Guidetti D, et al. Evening administration of melatonin enhances the pulsatile secretion of prolactin but not of LH and TSH in normally cycling women. *Clin Endocrinol* 1993;39:185-191.
11. Petterborg LJ, Rudeen PK. Effects of daily afternoon melatonin administration on body weight and thyroid hormones in female hamsters. *J Pineal Res* 1989;6:367-373.
12. Laudon M, Yaron Z, Zisapel N. N-(2, 4-dinitrophenyl)-5-methoxytryptamine, a novel melatonin antagonist: effects on sexual maturation of the male and female rat and on oestrous cycles of the female rat. *J Endocrinol* 1988;116:43-53.
13. Laudon M, Gilad E, Matzkin H, et al. Putative melatonin receptors in benign human prostate tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;39:1336-1342.
14. Gilad E, Laudon M, Matzkin H, et al. Functional melatonin receptors in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 1996;137:1412-1417.
15. Welker HA, Semm P, Willig RP, et al. Effects of an artificial magnetic field on serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content in the rat pineal gland. *Exp Brain Res* 1983;50:426-432.
16. Lerchl A, Nonaka KO, Stokkan KA, Reiter RJ. Marked rapid alterations in nocturnal pineal serotonin metabolism in mice and rats exposed to weak intermittent magnetic fields. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;169:102-108.
17. Lerchl A, Nonaka KO, Reiter RJ. Pineal gland magnetosensitivity to static magnetic fields is a consequence of induced electric currents (eddy currents). *J Pineal Res* 1991;10:109-116.
18. Armstrong SM. Melatonin. The Internal Zeitgeber of Mammals? *Pineal Res Rev* 1989;7:157-202.
19. Attenburrow MEJ, Dowling BA, Sharpley AL, Cowen PJ. Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomniacs. *BMJ* 1996;312:1263-1264.

20. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-1124.
21. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, et al. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport* 1994;6:132-134.
22. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991;30:371-376.
23. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low-doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:552-558.
24. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:1824-1828.
25. Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
26. Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possess time-dependent hypnotic effects. *Sleep* 1994;17:638-645.
27. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ* 1989;298:705-707.
28. Claustrat B, Brun J, David M, et al. Melatonin and jet lag: Confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* 1992;32:705-711.
29. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, et al. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Res* 1986;3:379-388.
30. Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Let al. Food restriction retards aging of the pineal gland. *Brain Res* 1991;545:66-72.
31. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989;25:305-319.
32. Pierpaoli W, Dall'Òara A, Pedrinis E, et al. The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice. *Ann NY Acad Sci* 1991;621:291-313.
33. Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Natl Acad Sci* 1994;94:787-791.
34. Lesnikov VA, Pierpaoli W. Pineal cross-transplantation (old-to-young and vice versa) as evidence for an endogenous aging clock. *Ann NY Acad Sci* 1994;719:456-460.
35. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, et al. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993;1:57-60.
36. Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, et al. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett* 1993;70:65-71.
37. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Differences between pulsatile or continuous exposure to melatonin

on MCF-7 human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 1994;85:105-109.

38. Blask DE, Cos S, Hill SM, et al. Melatonin action and oncogenesis. In: Fraschini F, Reiter RJ, eds. *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation*. New York: Plenum Press; 1991:233-240.

39. Lissoni P, Barni S, Meregalli S, et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br J Cancer* 1995;71:854-856.

40. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, et al. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology* 1992;49:336-339.

41. Neri B, Fiorelli C, Moroni F, et al. Modulation of human lymphoblastoid interferon activity by melatonin in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1994;73:3015-3019.

42. Aldeghi R, Lissoni P, Barni S, et al. Low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy in association with the pineal hormone melatonin as a first-line therapy in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 1994;30A:167-170.

43. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, et al. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms. *Cancer* 1994;73:699-701.

44. Chan TY, Tang PL. Effect of melatonin on the maintenance of cholesterol homeostasis in the rat. *Endocr Res* 1995;21:681-696.

45. Sandyk R. The relationship between melatonin secretion and serum cholesterol in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1994;76:81-86.

46. Constantinescu CS. Melanin, melatonin, melanocyte-stimulating hormone and the susceptibility to autoimmune demyelination: A rationale for light therapy in multiple sclerosis. *Med Hypothesis* 1995;45:455-458.

47. Sturmer WQ, Lynch HJ, Deng MH, Wurtman RJ. Melatonin levels in the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int* 1990;45:171-180.

48. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:1408.

49. Maurizi CP. Could supplementary dietary tryptophan and taurine prevent epileptic seizures? *Med Hypothesis* 1985;18:411-415.

50. Sandyk R, Anastasiadis PG, Anninos PA, Tsagas N. Is postmenopausal osteoporosis related to pineal gland functions? *Int J Neurosci* 1992;62:215-225.

51. Fischer TW et al., Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial, *Br J Dermatol* 150 (2004) 341–345 (<http://www.medizin.de/gesundheit/deutsch/705.htm>)

A. Zverev 10/2005