

## **A. Melatonin**

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin)

### **1. Grundlagen**

#### *a) Historisches*

Melatonin kommt in allen Lebewesen, auch in Pflanzen, in unveränderter Form seit über 3 Milliarden Jahren vor. Obwohl Melatonin eines der ältesten Moleküle ist, wurde es erst im Jahre 1958 entdeckt. Der US-amerikanische Forscher Lerner gab ihm den Namen Melatonin, eigentlich Melanozyten stimulierendes Hormon = MSH. Für die erste Darstellung von 100 mg Melatonin benötigte Lerner die Zirbeldrüsen von 250000 Rindern.

#### *b) Biochemie*

Melatonin wird aus Serotonin über den Zwischenschritt 5-Hydroxytryptamin gebildet. Die Konzentration ist bei Kindern am höchsten, sie fällt zum Ende der Pubertät deutlich ab, und verringert sich weiter bei Erwachsenen und Älteren. Die altersbedingte Abnahme des Melatonin ist nach dem 25. Lebensjahr am stärksten, um danach geringer zu werden. Der Melatoninspiegel steigt durch Nahrungsentzug bzw. Fasten an. Schmerz, Wachstumsstörungen, und verschiedene Medikamente senken die Produktion, insbesondere Cortison, NSAD, Betablocker (nicht alpha Blocker), Clonidin und Antidepressiva, insbesondere Fluvoxamin. Melatonin ist niedriger in Patientinnen mit Schlaflosigkeit und Fettleibigkeit.

#### *c) Physiologie:*

Melatonin ist Teil des neuroendokrinen (Nerven und Hormone) Systems zur Kontrolle des gesamten Organismus. Für alle Pflanzen und Tiere ist ein Tag/Nachtrhythmus bekannt. Auch Blinde weisen einen, allerdings verschobenen Rhythmus auf. Die Produktion ist abhängig von der Funktion der Muskeln. Bei Patienten mit Tetraplegie (Lähmungen der Arme und Beine) findet sich ein vollständiger Verlust der Melatoninproduktion.

Die Hirnanhangdrüse schüttet Melatonin in Abhängigkeit vom Tagesrhythmus, Tageslicht, der Lichtwellenlänge (kürzere Wellenlängen 497 nm / blaugrün, und 470 nm /blau haben den stärksten Melatonin-unterdrückenden Effekt), von den Jahreszeiten, den Breitengraden, möglicherweise vom erdmagnetischen Feld, von extremen körperlichen Anstrengungen, Fasten und Schichtarbeit. Die circadiane Melatonin Ausschüttung ist durch körperliche Tätigkeit veränderbar. Hierbei verändert sich nicht die Menge, jedoch der Produktionszeitpunkt. Bei Kindern verstärkte körperliche Aktivität ebenfalls die Melatoninproduktion. Ein circadianer Rhythmus ist bereits vor der Geburt pränatal nachweisbar. Ein Geschlechtsunterschied besteht nicht.

Das Ansprechen der Hypophyse auf verschiedene Lichtverhältnisse ist nicht vom Alter allein abhängig. Der natürliche circadiane Rhythmus ist etwas länger als 24 Stunden und wird durch die Dämmerung synchronisiert.

Das mit offenen Augen gesehene Licht unterdrückt die Melatoninproduktion, während die Hypophyse in der Nacht - bzw. im Dunkeln - verstärkt Melatonin in die Blutbahn abgibt. Eine intensive Hautbestrahlung hat ebenso wenig einen Effekt, wie eine Einwirkung von Licht durch die geschlossenen Augenlider. Bei Gesunden mit geschlossenen Augen regt normales Tageslicht oder eine entsprechende Beleuchtung in der Nacht die Melatoninproduktion ebenfalls nicht an. Der unterdrückende Effekt ist am effektivsten bei Lichteinfall im oberen Gesichtsfeld.

Melatoninrezeptoren (Bindungsstellen) finden sich hauptsächlich im zentralen Nervensystem, während Rezeptoren die den Zellkern regulieren, hauptsächlich in den Organen zu finden sind. Die Anregung des zentralen Membranrezeptors steuert den Tag-Nacht Rhythmus, während in den anderen Organen Melatonin das Immunsystem, Wachstum und Knochenstoffwechsel beeinflusst.

Es wird eine genetische Komponente für verschiedene Schlafstörungen vermutet. Genetische Studien, unter Einschluss von Zwillingsstudien von saisonalen affektiven Erkrankungen und Depressivität legen ebenfalls einen familiären / genetischen Einfluss nahe.

Die Spitze der Wachphase wird am Ende des Tages erreicht, gefolgt vom Einsetzen der Melatoninsekretion, welche bei Menschen zwischen 21: und 22:00 ihre Spitze hat. Infolge einer Verschiebung der Plasmaspitzen von Melatonin und Cortisol hin zu einem früheren Zeitpunkt, nehmen mit zunehmendem Alter die Festigkeit des Schlafes, die Aufwachzeit und der Rhythmus für die Körpertemperatur ab. Die Qualität des Einschlafens ist von der Höhe des abhängig. Je niedriger der Melatoninspiegel am Abend ist, je höher der Lichteinfluss tagsüber war, umso so niedriger ist die Schwelle für die schlafanstoßende Wirkung des Melatoninpulses.

Eine künstliche Verkürzung des Tages hat einen signifikanten Einfluss auf die Melatoninproduktion. Effekte durch eine andere Verteilung von Hell-Dunkel lassen sich bei Teilnehmern von Polarexpeditionen und von Weltraumflügen nachweisen. Menschen mit jahrelanger Schlaflosigkeit haben deutlich verminderte Melatoninspiegel. Sie reagieren auf eine medikamentöse Therapie wie gesunde Kontrolle mit einem Anstieg.

Die Hirnanhangdrüse ist nicht das einzige Organ für die Produktion von Melatonin. Melatonin lässt sich in der Darmschleimhaut, dem Kleinhirn, Bronchien, Leber, Nieren, Thymus, Schilddrüse, Pankreas, Ovar, Tumorzellen, Plazenta und Zellen des Immunsystems nachweisen. Großes Interesse erregten Berichte, wonach mittels Faseroptik eingebrachtes Licht in das Kniegelenk den Rhythmus von Melatonin beeinflussen könnte. Diese Beobachtungen ließen sich nicht bestätigen.

Der Magen-Darmtrakt ist die Hauptquelle für Melatonin, welches nicht in der Hirnanhangdrüse produziert wird. Die Freisetzung dieses Melatonin ist abhängig von der Nahrungsaufnahme. Melatonin schützt die Magenschleimhaut durch seine antioxidative Wirkung, und steuert die Produktion von Pepsin und Salzsäure und die Aktivität der Muskulatur des Magen. Auf diesen Befunden beruht die Hoffnung, in Melatonin einen Baustein zur Vorbeugung oder Behandlung von Krebs, Darmentzündungen und irritabilem Kolon zu finden.

#### *d) Endokrinologie / Hormone*

Bei Frauen in Nordeuropa besteht eine deutliche Abhängigkeit des Empfängnisbereitschaft vom Licht und vom Melatonin. Die meisten Kinder werden in den Sommermonaten Mai bis August gezeugt. Melatonin ist Regulator für die Produktion von Progesteron und anderen weiblichen Hormonen. Der Melatoninspiegel steht mit Früh- bzw. Nachtaktivität im Zusammenhang. Im Gegensatz zu Melatonin ist die Aktivität anderer Hormone eher zur Aktivität des Bewegungsapparates korreliert. Höhere nächtliche Ausscheidungen von Melatonin finden sich bei Patientinnen mit einer Depression, Hyperprolaktinämie oder Hyperandrogenismus.

#### *e) Antioxidans*

Melatonin reagiert als Antioxidans, unterscheidet sich aber von den anderen Antioxidantien wie z. B. Vitamin C, Vitamin E und Gluthathion. Die Abbauprodukte von Melatonin wirken selbst noch als Antioxidantien. Melatonin ist mehr ein steuert das biologische Antioxidans- und des Apoptosesystems, und wirkt nicht allein als ein Radikalfänger.

In vielen Gemüse- und Obstsorten kommt Melatonin in großer Menge vor (Tab.) und stellt eine gute Quelle für Melatonin dar. Melatonin kann alle physiologischen Barrieren überwinden und alle Zellen des Organismus erreichen.

*f) Krebs, Onkologie*

Bei verschiedenen Tumoren ist die Melatoninmenge herabgesetzt. Dies betrifft hormonabhängige Krebse, (Brustkrebs, Endometrium, Prostata), und hormonunabhängige (Lunge, Magen, Kolon). Die Abnahme des Melatonin ist am auffälligsten bei Patienten mit fortgeschrittenen lokalisierten Tumoren z. B. (Mamma, Prostata). Der Melatoninspiegel ist bei großen Tumoren am kleinsten.

Eine Licht-, und damit möglicherweise Melatonin-abhängige Assoziation zum Brustkrebs suggeriert eine Finnische Studie mit 10935 Frauen, bei denen in Abhängigkeit zum schlechteren Sehvermögen ein Zunahme an Brustkrebs festgestellt wurde. Eine ähnliche Beobachtung, wurde bei Krankenschwestern gemacht, bei denen in Abhängigkeit vom Schichtdienst eine Zunahme von Brustkrebserkrankungen zu beobachten war. Der Mechanismus wäre über eine Wirkung von Melatonin auf Östrogenzeptoren denkbar.

## **2. Melatonin zur Therapie**

*a) Grundlagen*

Im Tier-Experiment hat Melatonin einen hemmenden Effekt auf Krebszellen und Prostatazellen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Licht und Melatonin das verlangsamen das Wachstum. Einen hemmenden Effekt zeigt Melatonin in vitro beim menschlichen Prostatakrebs und Östrogenabhängigem Brustkrebs.

Das Immunsystem zeigt zu verschiedenen Tageszeiten und Jahreszeiten unterschiedliche Aktivität. Der Evolutionsvorteil hierfür ist ein Vorbeugen gegen das Zusammentreffen mit spezifischen Infektionserregern und Belastungen im Tages- und Jahresverlauf. Die Hauptaktivität des Immunsystems ist i.d.R. um zwölf Stunden gegen die Melatoninproduktion verschoben. Andere Parameter, welche die Immunfunktionen zeitabhängig steuern sind Temperatur und schlechteres Nahrungsangebot.

*b) Rheumatologie*

Untersuchungen über den Tag Nacht Rhythmus, Schlafgewohnheiten und Melatonin, zeigten bei Patientinnen mit Fibromyalgie widersprüchliche Ergebnisse. In einer Beobachtungsstudie bei Patienten mit Fibromyalgie wurde Melatonin in der Dosierung von drei Milligramm bei abendlicher Einnahme getestet. Die Ergebnisse dieser offenen Beobachtungen zeigten eine klinische Verbesserung in Hinsicht auf die Abnahme der schmerzempfindlichen Punkte.

Schlafstörungen sind ein Symptom des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS). Bei diesen Patienten ließ sich eine erhöhte nächtliche Melatoninproduktion nachweisen. Eine autoimmune Augenentzündung (Uveitis) geht regelmäßig mit einer Hypophysenstörung einher. Bei Patienten mit einer Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Chorioretinitis und Panuveitis ist Melatonin .

*c) Neurologie*

Bei Patienten mit Morbus Alzheimer lässt ein Mangel an Melatonin im Vergleich zu altersgleichen Gesunden nachweisen. Die niedrigere Melatoninproduktion geht mit dem Schweregrad des Morbus Alzheimer einher. Aber ein therapeutischer Effekt konnte bisher für diese Patienten nicht nachgewiesen werden

Bei Menschen mit einer Winterdepression fehlt der deutliche Wechsel zwischen Tag - und Nachspiegel. Im Gegensatz zu Gesunden zeigt sich in den Wintermonaten bei Patienten

mit einer saisonalen Depression eine vermehrte Ausschüttung von Melatonin, wie sie dem Rhythmus bei Tieren mit Winterschlaf entspräche. Auf dieser Grundlage beruht die positive Wirkung einer Lichttherapie. Schlafstörungen bei älteren Patienten, insbesondere bei Heimbewohnern, lassen sich durch eine tägliche Exposition gegen Tageslicht, gegebenenfalls auch mit künstlicher Lichtquelle, verbessern. Nachweisbar und klinisch bedeutsam wird eine gestörte postoperative Melatoninproduktion insbesondere bei älteren Patienten mit psychotischen Durchgangssyndrom oder Delir.

*d) Lebensverlängerung?*

Die Hoffnung durch Melatonin die Lebensspanne zu verlängern, gründet sich u.a. auf Untersuchungen bei Mäusen. Durch Transplantation von Extrakten der Hypophyse, ebenso wie durch Zufuhr von Melatonin zum Trinkwasser konnte die Lebensspanne von Mäusen verlängert werden. Die Lebensverlängerung soll durch Antistresseigenschaften, Schutz gegen die Auswirkung freier Radikale, und verbesserte Funktion des Immunsystems bewirkt werden. Alle Versuche, eine direkte Wirkung von Melatonin auf die Langlebigkeit aufzudecken sind bisher gescheitert. Der aus Tierversuchen bekannte Effekt einer Lebensverlängerung unter Nahrungsmittelrestriktion bei Ratten geht nicht mit einer vermehrten bzw. auf höherem Niveau bleibenden Melatoninproduktion einher.

Zweifellos ist die Aufrechterhaltung eines physiologischen circadianen Rhythmus, welcher durch entsprechende Ernährung, Lichtexposition, und Bewegung/körperliche Aktivität gefördert werden kann, für ein gesundes Altern günstig. Ergänzend lassen sich günstige Effekte einer relativ höheren Melatoninproduktion auf das Immunsystem nachweisen, welches ebenfalls für ein gesundes Altern seinen Beitrag leistet. Eine protektive Wirkung gegen Tumoren ist denkbar. Hierbei wird wahrscheinlich jedoch die Wirkung/Dosis Beziehung überschätzt.

*e) Präparate*

Die Einnahme von Melatonin als Substitution begann in den USA. 1995 wurden in den USA 20 Millionen Erstkonsumenten pro Jahr vermutet. Frühere frei verkäufliche Melatoninpräparate enthielten den Wirkstoff nicht, bzw. nicht in der erforderlichen Bioverfügbarkeit. Einige Präparate enthielten Beimengungen, welche für die Entstehung des Eosinophilie Myalgie Syndroms (EMS) verantwortlich gemacht wurde. Inzwischen entspricht die industrielle Synthese den strengen pharmazeutischen Regeln.

*f) Pharmakologie*

Melatonin kann mit der Nahrung aufgenommen werden. Es ist vorhanden in Ananas, Äpfeln, Apfelsinen, Bananen, Erdbeeren, Kiwi, Paprika, Spinat, Nüssen, Tomaten. Die höchsten Konzentrationen enthalten Hafer, Reis und Mais. Die empirische Anfangsdosis beträgt 3 mg abends und kann nach Befinden gesteigert werden. Wegen der variablen Aufnahme und der variablen Serumspiegel sind vor Substitution Laborkontrollen angezeigt. Nach oraler Aufnahme ist die Bioverfügbarkeit in Frauen dreimal so hoch, mit allerdings großen individuellen Unterschieden.

Die kurze Halbwertszeit ist das grundsätzliche Problem bei einer Anwendung von Melatonin. Nach der Einnahme einer Standarddosis von 5 mg wird der maximale Blutspiegel bereits nach 30–45 Minuten erreicht. Eine Präparation, die nach Stunden eine zweite Ration freisetzt, erreicht den maximalen Wirkspiegel nach ca. 3.5 Stunden. Transdermale Systeme (Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut) sind in der Entwicklung. Bisher ist es noch nicht gelungen Melatonin-Analoga für einen wirkungsvollen Einsatz zu synthetisieren.

Eine Zufuhr von Melatonin regt die Produktion von LH und Prolaktin, nicht jedoch die der anderen Hormone der Hypophyse an. Dosisabhängig senkt Melatonin die Körpertemperatur. Die Anwendung von Melatonin erhöht den kardio-vagalen und bremst den

sympathischen Tonus. Eine Einnahme von 1mg Melatonin kann bereits signifikant den Blutdruck senken.

### 3. Anwendungen

#### a) *Jet lag*

Erfahrungswerte sprechen für einen günstigen Einfluss im Sinne einer Verkürzung der typischen „Jet lag“ Reaktionen, insbesondere des vermehrten Schlafbedürfnis. Eine Untersuchung des Cochrane Institutes, welche 10 Studien auswertete, die Melatonin im Vergleich zu Placebo berücksichtigte, bestätigte in 9/10 Studien, dass Melatonin, nahe zur Zielbettzeit eingenommen (10 pm bis Mitternacht) den Jet-lag signifikant günstig beeinflussen konnte. 5 mg bewirkten einen schnelleren und tieferen Schlaf. Der Effekt war am größten beim Überfliegen von mehr als 2 Zeitzonen und bei Flügen von West nach Ost. Nebenwirkungen waren selten.

#### b) *Schlaf*

Bei Schlafstörungen sind Störungen des Rhythmus (zum Beispiel beim Jet Lag, oder bei Schichtarbeit) von Schlafstörungen wie Einschlafstörungen oder krankhaften 24-H Schlafstörungen zu unterscheiden. Im Vergleich zu Placebo konnte Melatonin Einschlafstörungen verbessern. Die Hoffnung, durch eine Melatonin Schlafstörungen, welche durch Schichtarbeit hervorgerufen werden, verbessern zu können, haben sich nicht erfüllt.

Eine Schlafstörung mit genetischer Grundlage ist das Smith-Magenis Syndrom. Dieses geht bei Kindern mit Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten einher. Bei den Betroffenen kommt es zu einer Umkehr der Melatoninproduktion. Unter einer Substitution lassen sich die Symptome signifikant verbessern. Bei Kindern mit Angelman Syndrom, welches sich motorische Unruhe und Schlafstörung auszeichnet, konnte die Gabe von Melatonin ebenfalls die Symptome verbessern. Solche Anwendungen gehören in die Hände erfahrener Kinderneurologen.

#### c) *Andere Anwendungen:*

Bei Migräne oder anderen Formen von Kopfschmerz sind blieb der Melatonin bisher ohne regelmäßigen signifikanten Erfolg. Verminderte Spiegel von Melatonin fanden sich bei Patienten mit Cluster Kopfschmerz.

Eine Sonnschutzwirkung konnte erfolgreich nachgewiesen werden, wobei der Effekt nicht auf die Absorption von UV Strahlen, sondern auf eine antioxidative Wirkung in der Haut zurückgeführt wurde. Während es bisher wenige überzeugende Studien dafür gibt, dass Melatonin alleine medikamentöse wirksam ist, hat es sich als Komedikation in einer Reihe von Untersuchungen als effektiv erwiesen. Dies betrifft Chemotherapie, anti Tuberkulose Therapie mit Isoniazid

### 4. Risiken, Nebenwirkungen,

Eine Untersuchung an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 10 mg über 28 Tage konnte keine klinischen Nebenwirkungen, bzw. endokrinologische oder biochemische Auffälligkeiten aufdecken Eine Langzeitanwendung beeinflusst die normale Hypophysereh Hormonausschüttung nicht. Auch wenn Nebenwirkungen extrem selten sind, listet eine Übersichtsarbeit über die Anwendung von Melatonin in einem Dosisbereich zwischen einem und 36 mg eine Reihe von Nebenwirkungen auf:

- Ein Fall von Autoimmun Hepatitis, ein Fall von Verwirrtheit nach Überdosierung, ein Fall einer Opticus Neuropathie in der Kombination mit Zoloft®, 4 Fälle von Schlafstörungen, je ein Fall einer psychotische Episode,

Nystagmus, und Kopfschmerz, 4 Fälle von Schwindel, 4 Fälle von Hautreaktionen

- In einer Placebokontrollierten Untersuchung bei Gesunden konnte eine Abnahme der Aufmerksamkeit (Psychomotor Vigilance Test) und eine leichte Schläfrigkeit dokumentiert werden. Bei älteren Diabetikern sinkt unter der Einnahme von 1 mg Medikament die Glucosetoleranz und die Insulinempfindlichkeit.

Studien

### **5. Zusammenfassung**

Gesichert sind die schützenden Eigenschaften von Melatonin gegen die schädigenden Auswirkungen der Freien Radikale. Nebenwirkungen sind aufgrund der Tatsache, dass Melatonin ein körpereigener Stoff ist, vorausgesetzt man nimmt es in den vorgesehenen Dosierungen ein, kaum möglich. Melatonin ist gerade in der Geriatrie ein interessantes Pharmakon, da es alltägliche Beschwerden wie Schlaflosigkeit und Depressionen lindern kann. Neben der Möglichkeit Melatonin als Pharmakon einzusetzen, sind die biologischen Effekte durch eine entsprechende Lebensführung: Bewegung, Aktivität, Ernährung, Lichtexposition mit ihren günstigen Auswirkungen für die Älteren ein spezifischer Anreiz für weitere geriatrisch orientierte Untersuchungen.

### **Melatonin in Lebensmitteln**