

VitaBasix®



Medizinische Studiensammlung zu

**Melatonin**

## Vorwort von Prof. Bojidar Stankov



Prof. Bojidar Stankov

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

Melatonin ist ein endogen produziertes Molekül, das weitverbreitete nützliche Effekte erzielt. In den letzten 30 Jahren waren viele Forscher damit beschäftigt, sowohl den Wirkmechanismus aufzuhellen, als auch den möglichen klinischen Nutzen von Melatonin zu bestimmen. Weil dieses Hormon überwiegend während der Nacht gebildet wird, bezeichnet man es auch als Hormon der Dunkelheit. Seine wichtigste Aufgabe für alle lebenden Organismen besteht darin, den Licht-Dunkelheit-Zyklus der Tag-Nacht-Abschnitte in ein endogenes Körpersignal zu übertragen.

Im menschlichen Körper wird Melatonin normalerweise auf circadianer Basis gebildet, so dass die tatsächliche und die subjektive Nacht mit den hohen Melatoninniveaus übereinstimmen. Die Produktion von Melatonin verringert sich im Laufe des Lebens, und diese Abschwächung kann zu einigen der hinderlichen physiologischen Veränderungen beitragen, die mit dem Altern assoziiert werden. Infolgedessen wurde Melatonin erfolgreich wegen seiner Fähigkeit verwendet, die mit dem Alter assoziierten Schlafstörungen ebenso zu behandeln wie Schlaf-Rhythmus-Störungen von Kindern, von Schichtarbeitern oder durch Jetlag.

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (insbesondere durch elektronisches oder mechanisches Verfahren, Fotokopie, Mikroverfilmung oder Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages vervielfältigt oder verbreitet werden. Ausgenommen davon sind kurze Text-Zitate in Rezensionen.

Haftungsausschluss. Diese Veröffentlichung dient ausschließlich Informations- und Lehrzwecken. Jede Art medizinischer Betreuung oder Behandlung sollte – wenn professionelle Hilfe erforderlich ist – unverzüglich in Anspruch genommen werden. Der Autor, der Verlag, der Vertrieb und alle jene, die in dieser Veröffentlichung namentlich genannt werden, übernehmen keinerlei Haftung oder Verantwortung für Verluste oder Schäden, die durch die Informationen, die in dieser Veröffentlichung vermittelt werden, entstanden oder angeblich entstanden sind.

Wissenschaftliche Betreuung: Dr. Jan-Dirk Fauteck, A3M GmbH & CoKG, Kalletal, Deutschland.

1. Auflage, Stand April 2011 | Published by LHP Inc. | Copyright © 2011, LHP Inc.

Über seine schlafverbessernde Wirkungen hinaus ist von Melatonin bekannt, dass es krebshemmende Effekte besitzt und das Immunsystem stimuliert, was die Abwehr von Infektionen betrifft. Melatonin ist zusätzlich ein sehr starker Radikalfänger – also ein Antioxidans –, was Benefits im Verhindern von Schäden durch oxidativen Stress im Zusammenhang mit Hyperglykämie und von Schäden durch freie Radikale in Bezug auf das Gehirn bedeuten kann. Letztere tragen zur Neurodegeneration bei. Melatonin besitzt ebenfalls positive Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Physiologie.

Eine bedeutende Eigenschaft des Melatonins ist sein sehr hoher Sicherheitscharakter.

Wenn Melatonin verwendet wird, muss es in kontrollierter Freisetzungsförm eingekapselt werden, für gewöhnlich kurz vor dem gewünschten nächtlichen Schlaf.

Diese positiven Effekte von Melatonin sind in den hier zusammengestellten wissenschaftlichen Publikationen beschrieben. Die Auswahl zielt darauf, die neuesten Daten in Bezug auf die Grundlagen des Melatonins ebenso darzustellen wie seinen möglichen Einsatz beim Menschen in der klinischen Praxis.

Viel Freude beim Lesen wünscht Ihnen Ihr

Professor Bojidar M. Stankov, PhD, DScI  
Universität Mailand

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort von Prof. Bojidar Stankov .....	2
Die Wirksamkeit von Melatonin mit kontrollierter Freisetzung ist zeitlich begrenzt: Neue Aspekte zur Verwendung bei Menschen. ....	6
Melatonin: ein Multitasking-Molekül.....	14
Anwendung von Melatonin in der Klinik: Evaluierung von Humanstudien. ....	15
Wirkung von retardiertem Melatonin auf Schlafverhalten und psychomotorische Leistung bei älteren Insomnie-Patienten. ....	16
Melatonin, synthetische Analoga und Schlaf-Wach-Rhythmus.....	17
Bedeutung des Melatoninsystems in der Schlafregulierung: therapeutische Konsequenzen. ....	19
Melatonin bei Patienten mit reduzierter REM-Schlafdauer: zwei randomisierte kontrollierte Studien. ....	20
Melatoninrezeptoren und ihre Bedeutung für den Schlaf und die Regulierung der circadianen Rhythmik. ....	22
Melatoninrhythmus im Plasma bei jungen und älteren Menschen während des Schlafens, bei Schlafentzug und im Wachzustand. ....	24
Phasenabhängige Behandlung des verzögerten Schlafphasensyndroms mit Melatonin. ....	26
Melatonin erleichtert Benzodiazepinentwöhnung: ein neuer klinischer Ansatz. ....	28
Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zur toxikologischen Wirkung einer Melatonin-Langzeittherapie. ....	30
Melatonin-Langzeittherapie hat keinen Einfluss auf die Hormonsekretion der Hypophysen-Gonaden-Achse bei normalen Männern. ....	31
Schlafdauer, Melatonin und Brustkrebs bei chinesischen Frauen in Singapur.....	32
6-Sulfatoxymelatonin im Urin und Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Postmenopause. ....	34
Melatonin hemmt ER alpha-Aktivierung und Proliferation von Brustkrebszellen, die durch ein Metallörogen (Cadmium) induziert wurden. ....	35
Grundlegende Mechanismen, die an der antikanzerogenen Wirkung von Melatonin beteiligt sind. ....	37
Wirkung von Melatonin auf Tinnitus und Schlafverhalten.....	38
Randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie (EMSCAP-Studie) zur Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus von Tagesdialyse-Patienten. ....	39
Bedeutung und Einsatz von Melatonin in der Regulierung des Stoffwechsels von braunem Fettgewebe: Zusammenhang mit Adipositas beim Menschen.....	41

Melatonin erhöht die Anagenhaarrate bei Frauen mit androgenetischer oder diffuser Alopezie: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie.....	42
Wirkung von Melatonin als Antioxidans und Einsatzmöglichkeiten als Therapeutikum und Anti-Aging-Mittel beim Menschen.....	44
Signalwege von Melatonin und Zellschutzfunktion. ....	45
Melatonin: ein pleiotropes Molekül, das Entzündungsprozesse reguliert. ....	47
Melatonin bei septischem Schock: einige neue Ansätze.....	48
Wirkung von Melatonin bei Neugeborenen mit Sepsis.....	48
Melatoningabe nach Auftreten einer Ischämie senkt Ausmaß des Hirninfarkts im Therapiemodell (Ratte) für Schlaganfall durch Okklusion der mittleren Hirnarterie.....	50
Positive Wirkung von Melatonin bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. ....	51
Melatonin reduziert neurologische Schäden und neurophysiologische Defizite im experimentellen Schlaganfallmodell. ....	52
Wissenschaftliche Grundlagen für den möglichen Einsatz von Melatonin bei Knochenerkrankungen: Osteoporose und adolescente idiopathische Skoliose. ....	53
Melatonin verzögert in menschlicher Osteoblasten-Zelllinie hFOB 1.19 die Zellproliferation durch Blockierung des Zellzyklus in der G <sub>1</sub> - und G <sub>2</sub> /M-Phase. ....	54
Melatonin, endokrines Pankreas und Diabetes. ....	55
Melatonin induziert proapoptotischen Signalweg in menschlichen Pankreaskarzinomzellen (PANC-1) .....	56
Diabetische Goto-Kakizaki-Ratten und Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen einen herabgesetzten Serum-Melatoninspiegel am Tag und einen erhöhten Melatoninrezeptorstatus im Pankreas auf.....	58
Funktion und Expression von Melatoninrezeptoren in Inselzellen des menschlichen Pankreas. ....	60
Zusätzliche Melatoningabe verbessert Schlafverhalten bei Kindern mit Epilepsie: randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. ....	61
Melatonin bei Epilepsie: Erste Ergebnisse der Substitutionstherapie und erste klinische Ergebnisse. ....	62
Melatoninwerte sinken bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit kardialer autonomer Neuropathie. ....	63
Nachweis des sinnvollen Einsatzes von Melatonin bei Frühgeborenen.....	65
Doppelblinde Studie zur Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und die kognitiven und nicht kognitiven Funktionen bei Alzheimer-Demenz.....	66

## Die Wirksamkeit von Melatonin mit kontrollierter Freisetzung ist zeitlich begrenzt: Neue Aspekte zur Verwendung bei Menschen.

P. Kolev, P. H. Kumanov, A. Caronno, J. D. Fauteck, Bojidar M. Stankov

### Einführung

Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) zählt zu den wichtigsten von der Zirbeldrüse produzierten Naturstoffen. Auf zellulärer Ebene wirkt das Melatonin über zwei verschiedene Arten von Membran-Rezeptoren,  $MT_1$  und  $MT_2$ , was den Ablauf einer Kaskade von intrazellulären Botenstoffen auslöst.

In der Nacht folgt der Konzentration des zirkulierenden Melatonins ein evidenter circadianer Rhythmus mit hohen Niveaus, die ca. 5–7 Stunden anhalten und eine pulsierende Entwicklung, die von zwei oder mehreren Spitzenwerten charakterisiert wird, aufweisen. Der erste Höchststand stimmt mehr oder weniger mit dem Nachphasenbeginn überein. Die Dauer und Ausgiebigkeit der Melatoninspiegel im Blut bestimmen seine biologische Aktivität<sup>5</sup>.

Die Synthese von Melatonin erfolgt mit Tryptophan, aus dem über Kettenreaktionen Serotonin wird. Dieses wird dann zur Melatoninsynthese N-acetyliert und im Nachhinein methyliert<sup>6, 7, 8</sup>.

Das circadiane System hat eine hierarchische Struktur, in der ein, im suprachiasmatischen Nucleus (SCN) des Hypothalamus lokalisierter und herrschender Generator – die innere Uhr (pacemaker) –, die an den verschiedenen peripheren Stellen liegenden fluktuierenden Systeme koordiniert. Die Schwankungen des pacemakers werden einerseits vom täglichen Hell/Dunkel-Zyklus geregelt, die andererseits von der Netzhaut und vom Melatonin wahrgenommen werden.<sup>9</sup>

Ohne Licht behält der suprachiasmatische Nucleus, mit einer vom 24 Stunden-Rhythmus

leicht abweichenden Periode ( $\tau$ ), den eigenen Rhythmus bei. Die Dauer dieser Periode ist eine genetisch für jede Spezies vorherbestimmte Konstante: beim Menschen liegt sie bei ca. 25 Stunden. Die Schwankungen und die Tätigkeitsphase der SCN bestimmen die Synthese/Nicht-Synthese von Melatonin. Das Licht, welches als Hauptzeitgeber betrachtet wird, ist in der Lage, die Melatoninsynthese, unabhängig von der pacemaker-Phase, zu hemmen<sup>10, 11</sup>.

Über seine in den SCN vorhandenen Rezeptoren, wirkt das Melatonin (verstärkender Zeitgeber) von außen auf das circadiane System und konsolidiert die pacemaker-Phase mit 24 Stunden<sup>12, 13</sup>. Dieses Kontrollsystem garantiert dafür, dass die circadiane nächtliche Periode (subjektive Nacht), lichtlose Tage (objektive Nacht) und die anderen Melatoninspiegel übereinstimmen. Neben dem pacemaker wirkt Melatonin autonom, wie immer anhand der eigenen Rezeptoren, auf die anderen Punkte des zentralen Nervensystems<sup>2, 9, 14</sup>, die zur Schlafkontrolle gehören.

Die zeitliche Position und die abgesonderte Melatoninmenge hängen mit der vorherrschenden Photoperiode (z.B. Sommer vs. Winter)<sup>15</sup> zusammen; das Problem im Menschen wird durch die allgemeine Verwendung des künstlichen Lichts und der modernen sozialen Organisation kompliziert, was dazu führt, die natürliche Synchronisation des circadianen Systems aus dem Gleichgewicht zu bringen.

Darüber hinaus stellt die Melatoninausschüttung beim Menschen einige besondere Aspekte dar:

- ▶ es liegt eine starke inter-individuelle Wechselhaftigkeit im Rhythmusumfang vor. Andererseits sind im gleichen Subjekt das Ausmaß und die Form des Sekretionsrhythmus Tag für Tag stark reproduzierbar.
- ▶ Das Ausmaß des Rhythmus der Ausschüttung von Melatonin geht stark mit dem Alter zurück, und bei einigen Menschen, insbesondere bei Personen mittleren Alters oder darüber hinaus mit Schlafstörungen, ist die nächtliche Sekretion sehr gering oder gleich Null.
- ▶ Die Melatoninsynthese und -sekretion werden bei der Einnahme von Medikamenten, z. B. Beta-Mimetika, Betablocker, Benzodiazepine, Koffein u.a. gehemmt und vermindert.
- ▶ Wechsel in den Hell-Dunkel-Phasen oder bei deren Wahrnehmung, z. B. bei Schichtarbeiten, Jetlag oder Blindheit, führen zum Rückgang und Verschiebung des Melatoninrhythmus.

Dank seiner Regulierungsqualitäten des Schlaf-Wach-Rhythmus, wird Melatonin heute bei Schlaf- und circadianen Rhythmusstörungen, die auf die Arbeit (Schichtarbeit), Reisen (Jetlag) und Blindheit zurückzuführen sind, angewandt<sup>17, 18, 19, 20</sup>. Es muss unterstrichen werden, dass Melatonin kein Hypnotika ist und es weder als solches ausgelegt noch vorgeschlagen werden darf. Melatonin kann als Nahrungsergänzer, als Ersatz für das endogene Melatonin (melatonin replacement) verwendet werden, wenn es fehlen sollte oder sich in einer ungeeigneten Phase befindet.

Schlafstörungen sind ein komplexes, in der heutigen Gesellschaft ständig wachsendes Phänomen. Diese präsentieren sich mit Schwierigkeiten beim Einschlafen, der Erhöhung der Anzahl und Dauer der Wachzeiten nach dem Einschlafen und mit einer reduzierten Schlafwirksamkeit. Diese Symptome

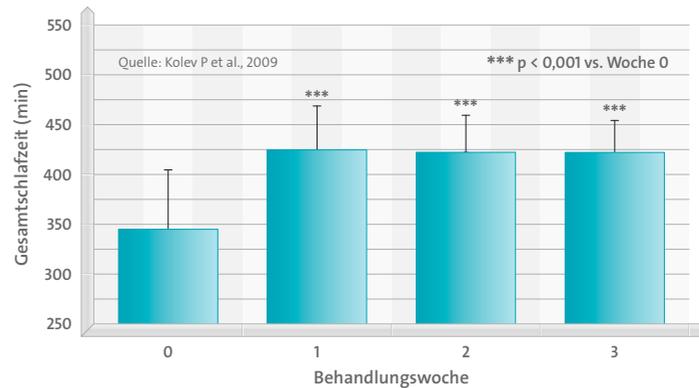


Die zeitliche Position und die abgesonderte Melatoninmenge hängen mit der vorherrschenden Photoperiode (z. B. Sommer vs. Winter) zusammen; das Problem im Menschen wird durch die allgemeine Verwendung des künstlichen Lichts und der modernen sozialen Organisation kompliziert, was dazu führt, die natürliche Synchronisation des circadianen Systems aus dem Gleichgewicht zu bringen. (Nachgestellte Situation)

sind sehr verbreitet bei Personen mittleren Alters und älteren Menschen<sup>21, 22</sup>. Die im Bett verbrachte Zeit erhöht sich, aber die Schlafstunden gehen zurück. Diese Personen müssen einer sorgfältigen Fachuntersuchung unterzogen werden und sollten nicht vom Arzt zur Einnahme irgendeiner Art von Schlafmitteln verleitet werden. Eine geeignete Schlafhygiene und ein richtiger Lebensstil, zusammen mit dem Ersetzen des fehlenden Melatonin reichen oftmals aus, den Schlaf wieder zu normalisieren.

Dank seiner Eigenschaften ist Melatonin heute eines der meistverwendeten Produkte zur Schlafförderung. Verschiedene Melatonin-Präparate sind auf dem Markt erhältlich, aber vor allem aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit von Melatonin (weniger als 30 Minuten), sind nicht alle in der Lage, die meta-

**Abbildung 1:**  
Gesamtschlafzeit (TST)  
nach der Einnahme  
von Melachron® 3 mg  
mit kontrollierter  
Freisetzung



bolischen Bedürfnisse des Organismus zufriedenzustellen<sup>3</sup>. Eine andere Ursache ist die spärliche, pharmazeutische Technik, die verwendet wird. Die freie Kombination verschiedener Wirkstoffe zusammen mit Melatonin ist genauso wenig empfehlenswert aufgrund der unbekannteren Interaktionen mit der Zeit. Es ist eindeutig, dass für eine Substitutionsbehandlung mit positiver Wirkung auf den Schlaf, das exogene Melatonin über eine der natürlichen ähnelnden Bioverfügbarkeits-Form verfügen muss, z. B. es muss sich schnell im Organismus verteilen und schnell im Blut abfallen und dabei Konzentrationsniveaus über eine bestimmte Schwelle (threshold level) über einen verlängerten Zeitraum (5–7 Stunden) beibehalten. Daher sind die Schwierigkeiten, in Bezug auf die chronobiologisch richtige Formulierungsausarbeitung durch besondere galenische Herstellungsverfahren zu überwinden. Das Ergebnis muss den metabolischen Anforderungen des Organismus<sup>23, 24, 26</sup> entsprechen, da Melatonin allein keinen Effekt auf die Schlafqualität ausübt<sup>31, 32</sup>.

### Melachron®

Vor kurzem wurde ein Präparat namens Melachron® entwickelt, das diesen Kriterien entspricht. Es handelt sich um ein Hightech-Präparat mit kontrollierter Freisetzung in 3-Phasen, das innerhalb kurzer Zeit gute

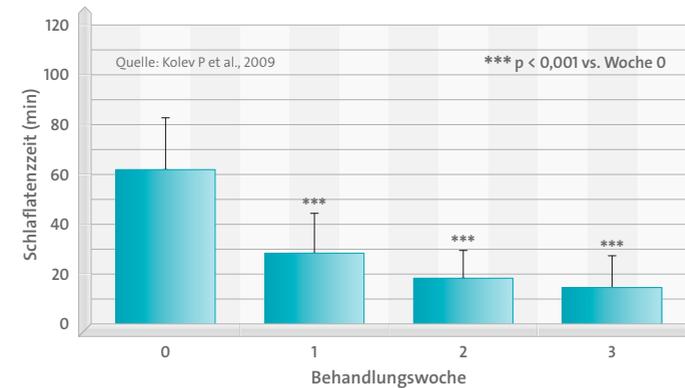
Ergebnisse in der Behandlung von psychophysiologischer Schlaflosigkeit zeigte.

Das Ziel dieser Studie lag darin, die klinische Wirksamkeit von Melachron® 3 mg bei Patienten mit Schlafproblemen und genauer gesagt mit Einschlafstörungen, über eine negative bias-Studie, geöffnet und transversal mit langzeitiger Behandlung, zu überwachen.

### Materialien und Methoden

Das für die Studie verwendete Melachron® enthält 3 mg Melatonin mit kontrollierter Freisetzung, pH-unabhängig, in 3 Phasen, weist in vitro und in vivo die Freisetzung und typische Bioverfügbarkeit des endogenen Melatonins vor: 30 % werden sofort freigesetzt und bioverfügbar gemacht, dann folgt eine Gleichgewichtsphase ohne Melatonin-Absonderung und eine weitere Phase in der schrittweise die Freisetzung und Absorption der restlichen 70 % in den folgenden 5–6 Stunden erfolgt<sup>32, 33</sup>.

Am Test nahmen 50 Personen teil, in einem Alter von 40–73 Jahren, darunter 41 Frauen und 19 Männer, die unter Einschlafstörungen litten. Der größte Teil der Teilnehmer (28 Personen) hatte bis vor kurzem noch ohne ärztliche Betreuung verschiedene Melatonin-Präparate («fast» oder «retard»), in Apotheken in Dosierungen von 1 und 3 mg verfügbar, eingenommen, ohne dass Nutzen auf den Schlaf



**Abbildung 2:**  
Schlafatenzzeit (SL)  
nach der Einnahme  
von Melachron® 3 mg  
mit kontrollierter  
Freisetzung

erzielt wurden. Daher waren sie dem Melatonin gegenüber voreingenommen (negative bias trial).

Von allen Patienten wurde für die Teilnahme ein informiertes Einverständnis verlangt. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethik-Kommission genehmigt und gemäß den ICH-GCP-Regeln und der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Über die ganze Experimentdauer hinweg, wurden die teilnehmenden Patienten Registrierungen der spontanen Aktivität mit regulärem Actimeter unterzogen und sie mussten jeden Morgen einen Tagesbericht über den Schlaf und den allgemeinen Zustand erstellen. Die Eintragungen enthielten auch die gesamte nächtliche Aktivität, mit Aufzeichnung der kurzen Schlafphasen im Laufe des Tages. Der Fragebogen zur Bewertung des Schlafs entsprach den Kriterien des «Leeds Sleep Evaluation Questionnaire» und bei dem über die Lebensqualität und physische Leistungsfähigkeit wurde eine visuelle Bezugsskala von 1 bis 10 verwendet.

Das Monitoring der Patienten dauerte insgesamt 4 Wochen: in der ersten Woche wurden die Patienten nicht mit Melatonin behandelt und die Ergebnisse sämtlicher Parameter wurden als «Ausgangswerte» genommen. In den drei darauf folgenden Wochen wurden

die Patienten mit Melachron® 3 mg mit kontrollierter Freisetzung behandelt, d. h. sie nahmen 1 Tablette abends vor dem Zubettgehen ein.

Folgende Parameter wurden dabei bewertet:

- ▶ Schlafatenzzeit (SL)
- ▶ Wachzeit nach dem ersten Einschlafen (WASO) und wie oft der Patient nach dem ersten Einschlafen (N) aufgewacht ist.
- ▶ Gesamtschlafzeit (TST)

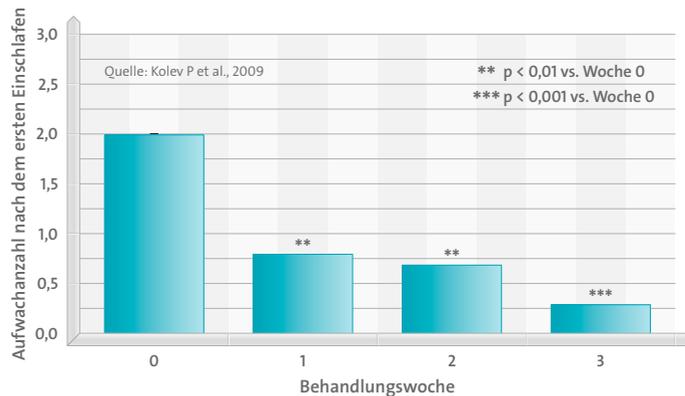
Die Punktzahl (Skala von 1–10) in Bezug auf die Schlafqualität (S) und Lebensqualität TST, SL und WASO wurden in Minuten und N und S wurden als absolute Werte ausgedrückt.

Mit dieser Studie konnten die Behandlungseffekte bewertet und die Schlafmenge, die Werte wie TST, SL und WASO und die Schlaffeizienz mit Stabilität (N) und Qualität (S) normalisiert werden.

Für die statistische Analyse wurde das Softwarepaket Prism GraphPad, Version 3.03 (San Diego, CA) verwendet. Die Daten wurden mit der 2-Weg-Varianzanalyse mit dem Bonferroni Post-Test analysiert.

Es muss unterstrichen werden, dass es sich hier um die erste Langzeitbehandlung mit Melatonin mit kontrollierter Freisetzung han-

**Abbildung 3:**  
Aufwachanzahl nach dem ersten Einschlafen (WASO) nach der Einnahme von Melachron® 3 mg mit kontrollierter Freisetzung



delt. Die Schlaffeffizienz wurde sowohl in Bezug auf Zeit als auch auf Qualität anhand der folgenden Formeln berechnet:

$$SE_1\% = \frac{TST \times WASO}{TST} \times 100$$

und

$$SE_2\% = \frac{TST}{TST \times SL \times WASO} \times 100$$

Wobei  $SE_1$  und  $SE_2$  [Sleep Efficiency] jeweils für die Schlafstabilitäts-Indexe und das Maß der allgemeinen Schlafqualität stehen.

### Ergebnisse

Alle 50 Teilnehmer schlossen die Studie ab. Die Datenanalyse, die täglich ausgeführt und wöchentlich übertragen wurde, bestätigte, dass die Behandlung mit Melachron® 3 mg mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem Studienprotokoll erfolgte.

Durch Vergleichen der Eintragungen aller Patienten, die am Experiment teilgenommen haben, ergab sich, dass die Behandlung mit Melatonin bereits ab der ersten Woche bedeutend den TST (Abb. 1) verbesserte ( $p < 0,001$  vs. Baselinebedingungen). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Bezug auf die Schlafatlenzzeit erhalten (Abb. 2).

Die Aufwachanzahl nach dem ersten Einschlafen (Abb. 3) ging erheblich in der ersten und zweiten Behandlungswoche ( $p < 0,01$  vs. Baselinebedingungen) zurück und sanken in der letzten Woche noch weiter ( $p < 0,001$  vs. Baselinebedingungen); das Gleiche gilt in Bezug auf die Eintragungen der Wachzeiten nach dem ersten Einschlafen ( $p < 0,05$  vs. Baselinebedingungen für die ersten beiden Behandlungswochen und  $p < 0,01$  vs. Baselinebedingungen für die letzte) (Abb. 4).

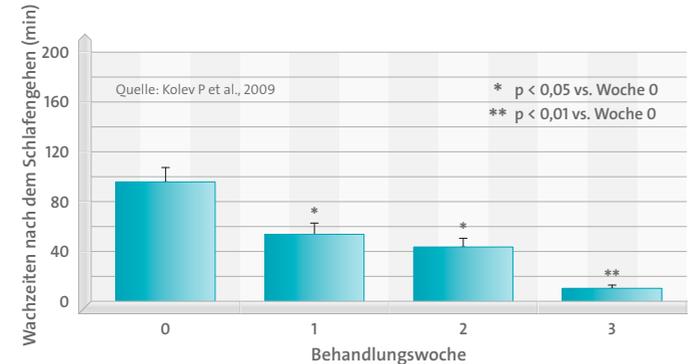
Abschließend die Punktzahl aller Personen für die eigene Lebensqualität: sie ging in den ersten beiden Behandlungswochen nur leicht nach oben und nahm dann beträchtlich in der letzten Woche zu ( $p < 0,05$  vs. Baselinebedingungen) (Abb. 5).

Die Ergebnisse der Behandlung zeigen ein deutliches Inkrement in der Verbesserung aller Parameter, mit schrittweiser Stabilisierung ab der dritten Woche. Die Männer reagierten schneller auf die Behandlung als die Frauen. Der Verträglichkeitsgrad lag sehr hoch. Nur ein Patient musste die Studie, aus nicht auf die Behandlung zurückzuführenden Gründen, unterbrechen.

### Diskussion

Diese Studie ist die erste, bei der Personen mit Einschlafstörungen mit Melatonin behandelt

**Abbildung 4:**  
Wachzeiten nach dem ersten Einschlafen (WASO) nach der Einnahme von Melachron® 3 mg mit kontrollierter Freisetzung



und über einen langen Zeitraum hinweg kontrolliert wurden (vier Wochen, davon drei mit ständiger Behandlung). Die Ergebnisse zeigen klar, dass die abendliche Einnahme von 3 mg Melatonin, ausschließlich mit kontrollierter Freisetzung, auf bedeutende Art die Schlafparameter der unter Einschlafstörungen leidenden Menschen verbessern.

Die Reaktion auf die Behandlung mit Melachron® der 28 Patienten, die zuvor erfolglos «fast»- oder «retard»-Präparate eingenommen hatten, fiel sehr homogen aus. Alle Personen, einschließlich die negative-biased, beendeten die Studie mit vorbildlichen Ergebnissen.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Studien ausgeführt, mit denen bei der Verwendung von sowohl reinem Melatonin als auch von schlecht definierten Präparaten in unterschiedlichen Dosierungen widerstreitende Ergebnisse erreicht wurden: in einigen Fällen förderte die abendliche Einnahme von Melatonin leicht den Schlaf<sup>25, 26</sup>, bei anderen war die Wirkung gleich Null<sup>27, 28, 29</sup>.

Beim Durchführen der klinischen Studien dieser Art müssen drei wichtige Parameter berücksichtigt werden: die kurze Halbwertszeit des Melatonins, die für die Produktvorbereitung verwendete pharmazeutische Technik und den erlangten Formulierungstyp (pH abhängig/unabhängig). In einer mit älteren Per-

sonen unter crossover-Bedingungen vertieften, kontrollierten und randomisierten Studie, hat Melatonin «fast» keine Wirkung auf den Schlaf, auch nicht mit einer Dosierung von 5 mg<sup>31</sup>.

Um also eine echte Ersatzbehandlung bei der Einnahme von exogenem Melatonin zu erzielen, muss die nächtliche Form der endogenen entsprechen. Melatonin muss also im peripherischen Blut über einen verlängerten Zeitraum verfügbar bleiben (5–7 Stunden), mit Niveaus, die über dem Grenzwert liegen, zusammen mit einem schnellen abendlichen Herbeiführen und schnellen Abfall im Laufe des Vormittags.

Die meisten, derzeit im Handel erhältlichen und von uns analysierten Präparate, kommen diesen Anforderungen nicht nach (Stankov et al., nicht veröffentlichte Daten).

Der Begriff «fast», von der pharmakologischen Sicht aus gesehen, bedeutet nicht nur «schnelle Einführung», die durch x-beliebige pharmazeutische Formen erreicht werden kann, sondern auch «schneller Bioverfügbarkeitsbeginn». Sollten keine pharmakokinetischen Daten verfügbar sein, ist es sowohl unrealistisch, sich an einem «fast»-Claim als auch an jedem anderen Claim-Typen festzuhalten, der den Freisetzungstyp in vitro und die entsprechende Bioverfügbarkeit in vivo widerspiegelt. Die Bioverfügbarkeit ist die unentbehrliche Voraussetzung für biologische Aktivitäten.



Kurz ausgedrückt, Melachron® mit kontrollierter Freisetzung, so wie es bei dieser Studie verwendet wurde, kann auf bedeutende Art den Schlaf und die Lebensqualität von unter Schlaflosigkeit leidenden Menschen verbessern. (Nachgestellte Situation)

Melatonin ist eine lipophile Substanz, die an und für sich problemlos vom Organismus aufgenommen wird. Wenn sie jedoch so wie sie ist eingenommen wird, hängt ihre Bioverfügbarkeit von unterschiedlichen Faktoren ab, z.B. dem effektiven Zustand des Magen-Darm-Apparates. Wird es per os auf flüssige Art, als Gelatinekapsel oder als gewöhnliche Tablette eingenommen, werden die höchsten Niveaus im peripheren Blut nach ca. 30–60 Minuten entsprechend der verwendeten pharmazeutischen Form erreicht<sup>23, 30</sup>.

Bezüglich der biologischen Aktivität ist die Rechtfertigung für die Verwendung sämtlicher Melatonin «fast»-Präparate zur Behandlung von Schlafstörungen oder als Ersatzbehandlung für Personen, deren innere Uhr aus dem Rhythmus gebracht wurde, sehr zweifelhaft. Die kurze Halbwertszeit des Melatonins, nur ca. 40 Minuten, schließt die Verwendung von «fast»-Formen aus. Es ist bestens belegt, dass

diese Präparate weder einen Effekt auf die Schlafparameter noch auf die Schlafqualität selbst haben<sup>31</sup>.

Die typischen «retard»-Präparate sind genauso wenig zu empfehlen: sie verbessern nicht die Beibehaltung des Schlafes und erhöhen mit der Zeit die Schlaflatenz. Die Bioverfügbarkeit zieht sich oft über die morgendlichen Stunden hinaus und trägt zur Verschiebung des circadianen Zyklus bei.

Die Pharmakokinetik-Daten mit Melachron® mit kontrollierter Freisetzung bestätigen, dass das in vitro erreichte Ergebnis einer geeigneten Bioverfügbarkeit in vivo entspricht: Der erste Spitzenwert im peripherischen Blut (T<sub>mx1</sub>) wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Diese Phase des Melachron® mit kontrollierter Freisetzung wird richtigerweise «sofortige Freisetzung» genannt und entspricht einer sofortigen Bioverfügbarkeitsphase. Nach einer Stabilitätsphase, in der kein Melatonin freigesetzt wird, bleibt die restliche Melatonin-Menge bis zur sechsten Stunde nach der Einnahme («verzögerte Freisetzung») bioverfügbar, und erreicht einen zweiten Spitzenwert im Blut zwischen der zweiten und dritten Stunde, womit eine kontrollierte Freisetzung in 3 Phasen ins Leben gerufen wird: sofortige Freisetzung, Ausgewogenheit, langsame Freisetzung. Somit ist dieses Produkt eine galenische Formulierung, die das Melatonin nach physiologischen Gesichtspunkten freisetzt.

Kurz ausgedrückt, Melachron® mit kontrollierter Freisetzung, so wie es bei dieser Studie verwendet wurde, kann auf bedeutende Art den Schlaf und die Lebensqualität von unter Schlaflosigkeit leidenden Menschen verbessern. Trotz der positiven Effekte, war bereits ab der ersten Behandlungswoche der komplette Ausdruck der Aktivitäten auf alle Schlafparameter sichtbar. Zur subjektiven Bewertung der Lebensqualität ist eine

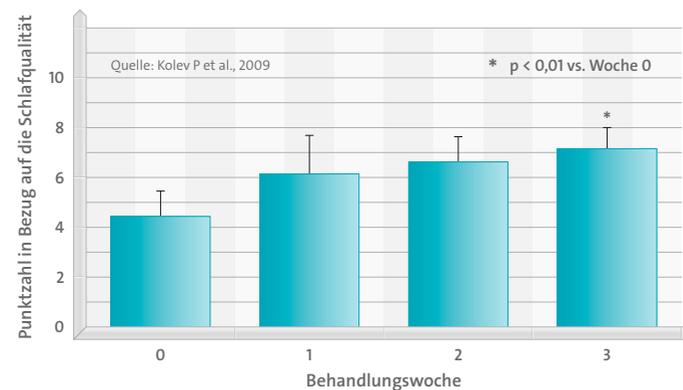


Abbildung 5: Punktzahl (von 1–10) in Bezug auf die Schlafqualität

Behandlung von mindestens 3 Wochen erforderlich. Männer reagieren schneller auf die Behandlung.

Unserem Wissen nach handelt es sich hier um den ersten langzeitigen negative bias trial, der über das Melatonin und seine Effekte auf den Schlaf geführt wurde; die erlangten Daten können bei der Darlegung der Haltlosigkeit der mit Melatonin zuvor erzielten klinischen Daten dienen.

Die Perspektiven in Bezug auf die Verwendung von Melachron® sind zahlreich. Abgesehen von der vorauszusehenden Verwendung aufgrund der steigenden Schlaflosigkeit im Kindesalter<sup>34</sup>, haben präliminäre und laufende Studien die Wirksamkeit des Präparats bei unter Schlaflosigkeit leidenden Personen mit Abhängigkeitsproblemen, die bei Entziehungsprogrammen, keine anderen Schlafmittel verwenden können, gezeigt<sup>32, 35</sup>.

#### Literaturhinweis

Kolev P<sup>1</sup>; Kumanov PH<sup>2</sup>; Caronno A<sup>3a</sup>; Fauteck JD<sup>4</sup>; Stankov BM<sup>5</sup>

1 University Hospital Sv. Naum, Sofia, Bulgarien

2 Center of Endocrinology, Sofia, Bulgarien

3 Universität Mailand, Mailand, Italien

4 a3m, Reisental 3, 32689 Kalletal, Deutschland

5 Ambros Pharma, Via Larga 2, 20122 Mailand, Italien

a Korrespondenzadresse für Anfragen der Originalarbeit und der verwendeten Literaturzitate: alessia.caronno@gmail.com

## Melatonin: ein Multitasking-Molekül.

### Literaturhinweis

Prog Brain Res. 2010; 181:127-51.

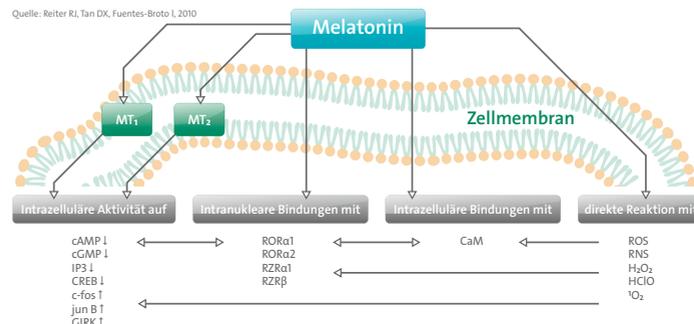
Reiter RJ; Tan DX; Fuentes-Broto L

Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA. reiter@uthscsa.edu

Es hat sich gezeigt, dass Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) ein allgemein verbreitetes Molekül mit unterschiedlicher Funktionsweise ist. Die Mechanismen, welche seine Synthese in der Zirbeldrüse steuern, sind gut erforscht; daneben weiß man auch zunehmend besser über die von der Netzhaut und der biologischen Uhr gesteuerten Prozesse Bescheid, welche die circadiane Produktion von Melatonin in der Zirbeldrüse modulieren.

Ein typisches Merkmal von Melatonin ist, dass es sich zur Modulation der physiologischen und molekularbiologischen Zellprozesse verschiedener Mechanismen bedient. Viele dieser Wirkmechanismen werden über gut bekannte, G-Protein-gekoppelte Melatoninrezeptoren in den Zellmembranen vermittelt, andere Mechanismen des Indols scheinen mit seiner Wechselwirkung mit «Waisen-Kernrezeptoren» (Orphan Nuclear Receptors) und Molekülen, wie z.B. Calmodulin, im Zytosol in Zusammenhang zu stehen. Zudem hat Melatonin aufgrund seiner Fähigkeit, freie Radikale und verwandte Sauerstoffverbindungen zu neutralisieren, rezeptorunabhängig Einfluss auf die molekularphysiologischen Eigenschaften der Zelle. Diese ungewöhnlich komplexen Prozesse machen es oft schwer genau festzustellen, wie Melatonin funktioniert, um seine augenscheinlichen Wirkungen zu entfalten. Offensichtlich ist jedoch, dass die Wirkmechanismen von Melatonin zu einer Verbesserung der physiologischen Eigenschaften von Zelle und Organismen beitragen. In Anbetracht dieser Tatsache, und da es praktisch keine toxische Wirkung entfaltet, dürfte Melatonin sowohl im human- als auch im veterinärmedizinischen Bereich ein breites Anwendungsspektrum vorfinden.

Melatonin entfaltet multiplische Effekte auf unterschiedliche Zellfunktionen über membranständige Rezeptoren, intrazelluläre und cytoplasmatische Bindungsstellen sowie nicht rezeptorvermittelter Interaktionen.



## Anwendung von Melatonin in der Klinik: Evaluierung von Humanstudien.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde anhand zahlreicher klinischer Studien der therapeutische Nutzen von Melatonin in verschiedenen medizinischen Bereichen untersucht. Ziel dieses Beitrags ist es, die wissenschaftlichen Rahmenbedingungen für die bisher durchgeführten klinischen Studien genau zu beleuchten.

Die Wirksamkeit von Melatonin wurde in der Behandlung folgender Erkrankungen untersucht: Augenerkrankungen, Bluterkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Polyarthritis, Fibromyalgie, chronisches Müdigkeitssyndrom, Infektionserkrankungen, neurologische Erkrankungen, Schlafstörungen, Alterungsprozesse und Depression. Melatonin wird außerdem komplementär im Bereich der Anästhesie, der Hämodialyse, der In-vitro-Fertilisation und in der Neonatologie eingesetzt.

Der vorliegende Bericht kommt zu dem Ergebnis, dass sich Melatonin als adjuvantes Therapeutikum besonders zur Behandlung der Makuladegeneration, des Glaukoms, zum Schutz der Magenschleimhaut, beim Reizdarmsyndrom, bei arteriellem Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie bei Krebspatienten oder Hämodialyse-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und vor allem bei circadianen Schlafstörungen (Jetlag, verzögertes Schlafphasensyndrom, altersbedingte Beeinträchtigung der Schlafqualität

Makuladegeneration	++	Alzheimer	+
Glaukom	+	Smith-Magenis Syndrom	+
Magengeschwüre	+	Fibromyalgie	(+)
Schlafstörungen	+++	Chronisches Erschöpfungssyndrom	(+)
Reizdarm	++	Infektionen	+
Bluthochdruck	++	Neoplasien	++
Diabetes	+	Neonatologie	+
Chemoprävention	++	Crohn	(-)
Dialyse	++	Colitis ulcerosa	(-)
Jet-Lag	+++	Arthritis	(-)

Positive Melatonineffekte hinsichtlich verschiedener Krankheitsbilder bzw. Anwendungsgebiete, für die die Wirksamkeit durch klinische Studien belegt ist [+++], ++, +], noch nicht ganz eindeutig belegt wurde [(+)] oder eher unwahrscheinlich ist [(-)].

### Literaturhinweis

Curr Med Chem. 2010; 17(19):2070-95.

Sánchez-Barceló EJ; Mediavilla MD; Tan DX; Reiter RJ.

Institut für Physiologie & Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Universität Cantabria, 39011 Santander, Spanien. barcelo@unican.es

Quelle: Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD et al., 2010

etc.) sowie bei Schlafstörungen im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer etc.) oder Smith-Magenis-Syndrom eignet.

Der Nutzen von Melatonin in der Anästhesiologie und Intensivmedizin wurde ebenfalls bestätigt. Weiterführende klinische Studien sind notwendig um zu klären, ob Melatonin – wie anhand bisheriger Daten vermutet – in der Behandlung von Fibromyalgie, chronischem Müdigkeitssyndrom, Infektionserkrankungen, Neoplasien oder in der Neonatologie von Nutzen ist. Die vorläufigen Daten zum Nutzen von Melatonin in der Behandlung von Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und chronischer Polyarthritiden sind entweder nicht eindeutig oder negativ. Wenngleich Melatonin in einigen Fällen scheinbar eine Verschlechterung der Symptome bewirkt, so belegt doch die große Mehrheit der Studien, dass Melatonin über einen weiten Dosisbereich eine äußerst geringe Toxizität aufweist.

## Wirkung von retardiertem Melatonin auf Schlafverhalten und psychomotorische Leistung bei älteren Insomnie-Patienten.

### Literaturhinweis

Int Clin Psychopharmacol, September 2009; 24(5):239-49 (ISSN: 1473-5857)

Luthringer R; Muzet M; Zisapel N; Staner L

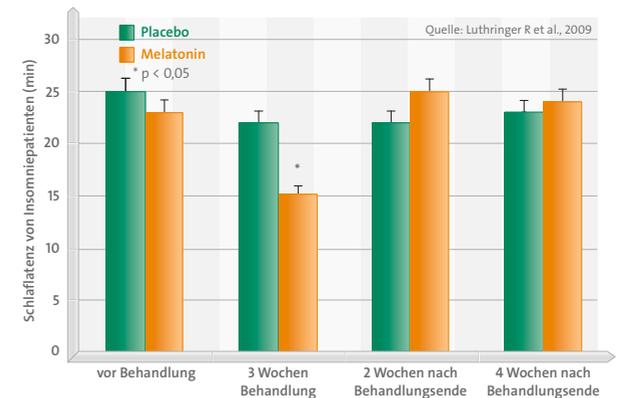
FORENAP Pharma, Rouffach, Frankreich.

*Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, wie sich Melatonin (2 mg) mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (PRM) auf das Schlafverhalten bzw. auf die psychomotorische Leistung am Folgetag bei Patienten mit primärer Insomnie ab einem Alter von 55 Jahren auswirkt.*

Die primäre Insomnie wurde anhand der vierten überarbeiteten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association definiert. Die Patienten (N = 40) erhielten 2 Wochen lang einfach verblindet jede Nacht ein Placebo und wurden dann 3 Wochen lang randomisiert und doppelt verblindet mit PRM oder einem Placebo behandelt. Darauf folgte eine Entzugsperiode von 3 Wochen. Die Bewertung des Schlafverhaltens erfolgte mit Hilfe eines Polysomnogramms, der Spektralanalyse des Ganznacht-Schlaf-EEGs und der Auswertung von Fragebögen. Die psychomotorische Leistung wurde mit Hilfe des psychomotorischen Screenings nach Leeds bewertet.

Nach Abschluss der doppelblinden Behandlung hatte die PRM-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine deutlich kürzere Einschlafzeit (9 min.;  $P = 0,02$ ) und schnitt auch im CFF-Test (Critical Flicker Fusion Test) deutlich besser ab ( $P = 0,008$ ), ohne dass die Schlafstruktur bzw. Schlafarchitektur beeinträchtigt wurde. Die Hälfte der PRM-Patienten

berichtete über eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität in der eigenen häuslichen Umgebung, während dies in der Placebo-Gruppe nur bei 15% der Fall war ( $P = 0,018$ ). Während der Entzugsphase kam es zu keinem Rebound-Effekt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine nächtliche Verabreichung von retardiertem Melatonin das Einschlafen erleichtert und die subjektive Wahrnehmung der Schlafqualität bei Patienten mit primärer Insomnie ab einem Alter von 55 Jahren steigert. Die psychomotorische Leistung während des Tages wurde nicht beeinträchtigt und war unter PRM-Verabreichung konsequent besser als unter Placeboverabreichung. PRM wurde gut getragen und es konnte kein Rebound-Effekt festgestellt werden.



Schlaflatenz von Insomniepatienten vor der Behandlung, 3 Wochen unter Therapie, 2 bzw. 4 Wochen nach Therapieende mit Placebo oder verzögert freisetzendem Melatonin.

## Melatonin, synthetische Analoga und Schlaf-Wach-Rhythmus.

### Einleitung

Melatonin, ein im Tierreich weit verbreitetes Hormon, wird neben der Zirbeldrüse auch noch in mehreren anderen Organen und Geweben produziert. Während Melatonin außerhalb der Zirbeldrüse seine Wirkung als zytoprotektives Molekül entfaltet, wird das Hormon in der Zirbeldrüse einem bestimmten Rhythmus entsprechend produziert. Die Entdeckung von Melatonin im Jahr 1958 und die Charakterisierung seiner Synthese zu einem etwas späteren Zeitpunkt führten zur Beschreibung seiner photoperiodischen Regulierung und seiner Beziehung zu den biologischen Rhythmen wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus.

### Literaturhinweis

Rev Neurol, 1.–15. März 2009; 48(5):245-54 (ISSN: 1576-6578)

Escames G; Acuna-Castroviejo D

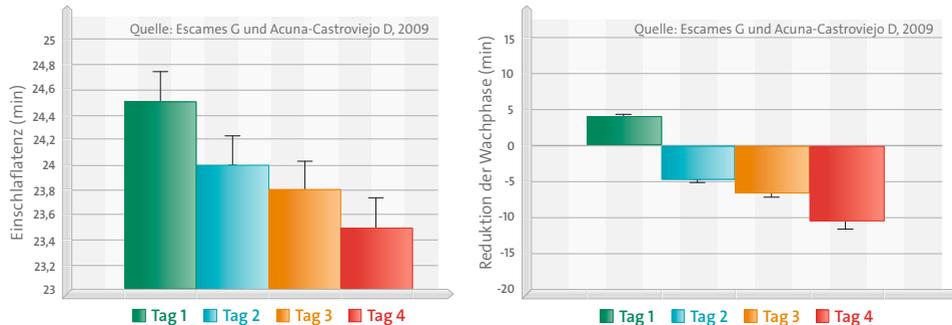
Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomedica, Universidad de Granada, Armilla, Spanien.

## Entwicklung

Der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) ist anatomisch gesehen der Sitz der biologischen Uhr und wird von den «Uhrgenen» repräsentiert, welche für die Zeitdauer und Häufigkeit der Rhythmen kodieren. Die Photoperiode synchronisiert die Aktivität der vom Nucleus suprachiasmaticus gesteuerten biologischen Uhr, die wiederum den Melatoninrhythmus induziert. Der Melatoninrhythmus, der zwischen 2 und 3 Uhr morgens seinen Höhepunkt erreicht, wirkt wie ein endogener Synchronisator, der die photoperiodischen Signale aus der Umwelt in chemische Informationen für die Zelle überträgt. Der Schlaf-Wach-Zyklus ist ein typischer biologischer Rhythmus, der von Melatonin synchronisiert wird; die Schwankungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, die chronobiologischen Ursprungs sind, reagieren sehr sensibel auf eine Melatoninbehandlung. Es sind bereits eine Reihe von synthetischen Analoga dieses Hormons erhältlich, die sich die chronobiotischen und antidepressiven Eigenschaften von Melatonin zunutze machen und für die Behandlung der Insomnie von großem potenziellen Interesse sind.

## Fazit

Melatonin ist ein hochwirksames Chronobiotikum, das sich für die Behandlung von chronobiologischen Schwankungen im Schlaf-Wach-Zyklus hervorragend eignet. Aus pharmakokinetischer Sicht sind die von Melatonin abgeleiteten synthetischen Arzneimittel ein interessantes Instrumentarium für die Behandlung derartiger Schwankungen.



Zeitabhängiger Effekt von Melatonin auf die Schlafqualität.

## Bedeutung des Melatoninsystems in der Schlafregulierung: therapeutische Konsequenzen.

*Die circadiane Rhythmik der Melatoninsekretion in der Zirbeldrüse, die vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) gesteuert wird, spiegelt die Mechanismen wider, die an der Steuerung des Schlaf-Wach-Zyklus beteiligt sind. Melatonin kann schlaffördernde und den Schlaf-Wach-Rhythmus regulierende Aktionen durch spezifische Aktivierung der Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub> (Melatonin 1a) und MT<sub>2</sub> (Melatonin 1b) beeinflussen.*

Es sind dies die beiden wichtigsten Unterarten von Melatoninrezeptoren bei Säugetieren. Beide Rezeptoren finden sich in hohen Konzentrationen im SCN. Bei tagaktiven Tieren wird Schlaf durch die exogene Melatoninverabreichung über einen weiten Dosisbereich induziert. Auch bei gesunden Menschen induziert Melatonin Schlaf. Allerdings wird die maximale hypnotische Wirksamkeit, wie anhand von Studien zur zeitlichen Steuerung der Dosisverabreichung ersichtlich, von der circadianen Phase beeinflusst. Sowohl bei jungen als auch älteren Personen mit primärer Insomnie ist der nächtliche Plasma-Melatoninspiegel tendenziell niedriger als bei gesunden Personen. Diverse Daten belegen, dass sich bei betroffenen Personen eine Melatonintherapie günstig auf die Insomnie-Symptomatik auswirken kann.

### Literaturhinweis

CNS Drugs 2007; 21(12):995-1018 (ISSN: 1172-7047)

Pandi-Perumal SR; Srinivasan V; Spence DW; Cardinali DP

Comprehensive Center for Sleep Medicine, Department of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Mt Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA. sleepresearch@gmail.com

Doppelblind-Studien mit Melatonin an Patienten mit unterschiedlicher Genese von Schlafstörungen.

Ursache der Schlafstörung	Patientenzahl	Dosis (mg)	Behandlungsdauer (Wochen)	Klinischer Endpunkt
Primäre Insomnie *	25	1 und 5	1	SOL ↓; SQ ↑, TST ∅, SE na
Altersbedingte Insomnie *	205	0,1; 0,2; 2 und 3	1–3	SOL ↓; SQ ↑, TST ∅, SE ↑
Sekundäre Insomnie (Alzheimer)	157	2,5	8	SOL na; SQ na, TST ↑, SE na
Sekundäre Insomnie (Parkinson)	40	5 und 50	2	SOL ↓; SQ ↑, TST ↑, SE ↑
Sekundäre Insomnie (ADHS)	27	5	4	SOL ↓; SQ ↑, TST ↑, SE ↑
Sekundäre Insomnie (Schlaganfall, Infarkt)	33	5	2	SOL ↓; SQ ↑, TST ↑, SE na
Schlafrhythmusstörungen (Jet-Lag, Schichtarbeit)	62	5	4	SOL ↓; SQ na, TST ↑, SE na

SOL = Schlaflatenz; SQ = Schlafqualität; TST = gesamte Schlafdauer; SE = Schlaffeizienz; ↑ = Steigerung; ↓ = Reduzierung; ∅ = keine Veränderung; na = nicht gemessen; \* Studien untersch. Autoren zusammengefasst Quelle: Pandi-Perumal SR et al., 2007

Melatonin wurde erfolgreich in der Behandlung der Insomnie bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder bei Kindern mit Autismus eingesetzt. Seine positive Wirkung zeigt sich aber auch bei anderen neurologischen Entwicklungsstörungen, bei denen häufig von Schlafproblemen berichtet wird. Bei circadianen Schlafstörungen, wie z. B. dem verzögerten Schlafphasensyndrom, kann Melatonin die Phase des Schlaf-Wach-Rhythmus deutlich nach vorne verschieben.

Ebenso zeigt Melatonin auch bei Schichtarbeitern oder Personen, die unter Jetlag leiden, eine positive Wirkung, da es die Anpassung an die Arbeitszeiten erleichtert und die Schlafqualität verbessert. Die hypnotischen und rhythmusregulierenden Eigenschaften von Melatonin und seinen Agonisten (Ramelteon, Agomelatin) machen diese zu einem wichtigen Zusatzmedikament in der Behandlung der primären und sekundären Insomnie und der circadianen Schlafstörungen.

## Melatonin bei Patienten mit reduzierter REM-Schlafdauer: zwei randomisierte kontrollierte Studien.

### Literaturhinweis

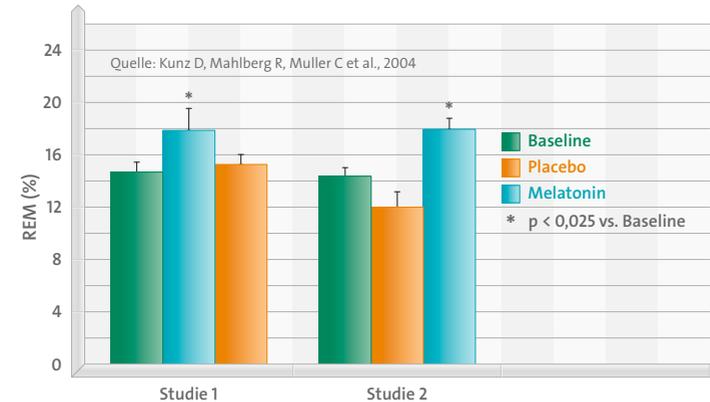
J Clin Endocrinol Metab, Januar 2004; 89(1):128-34 (ISSN: 0021-972X)

Kunz D; Mahlberg R; Muller C; Tilmann A; Bes F

Institut für Psychiatrie und Psychotherapie, Charite Campus Mitte – Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Deutschland. dieter.kunz@charite.de

*Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Melatonin die physiologischen Prozesse im menschlichen Körper, wie z. B. den Schlaf-Wach-Zyklus, zeitabhängig über die innere Uhr des Körpers beeinflussen kann.*

Der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) wird stark über den circadianen Rhythmus moduliert. In den letzten zehn Jahren wurde immer deutlicher, welchen Einfluss der REM-Schlaf auf die primären Hirnfunktionen, Stoffwechselprozesse und die Funktion des Immunsystems ausübt. In unserer Studie bewerteten wir die Wirkung der exogenen Melatoningabe auf Störungen des REM-Schlafs beim Menschen. Vierzehn Patienten in ambulanter Behandlung (fünf Frauen, neun Männer; Durchschnittsalter 50 Jahre) mit nicht selektierten neuropsychiatrischen Schlafstörungen und verkürzter REM-Schlafdauer (laut Polysomnogramm-Diagnose mind. 25% unter der Altersnorm) wurden in zwei aufeinander folgenden doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit parallelem Studiendesign randomisiert.



Prozentueller Anteil des REM-Schlafes an der Gesamtschlafdauer nach einer jeweils 4-wöchigen Gabe von Melatonin und anschließend Placebo (Studie 1) bzw. von Placebo und anschließend Melatonin (Studie 2) (n = 14).

Die Patienten erhielten vier Wochen lang täglich zwischen 22 und 23 Uhr eine 3 mg-Dosis Melatonin. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen, war die Wirkung von Melatonin deutlich stärker als die des Placebos. Bei den Patienten, denen Melatonin verabreicht wurde, kam es prozentual zu einer deutlichen Zunahme des REM-Schlafs (Baseline/Melatonin, 14,7/17,8 vs. Baseline/Placebo, 14,3/12,0) und zu einer Besserung der subjektiven Messwerte von Funktionsstörungen während des Tages ebenso wie auf der CGI-Skala (Clinical Global Impression). Melatonin führte zu keiner Verschiebung der circadianen Phase bzw. zu keinem Absinken der Körpertemperatur, steigerte allerdings die Kontinuität des REM-Schlafes und förderte die Abnahme der rektalen Temperatur während des Schlafes.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in der Gruppe der Patienten, die im Rahmen der zweiten Studie Melatonin erhielten (prozentualer Anteil an REM-Schlaf Baseline/Placebo/Melatonin, 14,3/12,0/17,9). Bei jenen Patienten, denen in der ersten Studie Melatonin und in der zweiten Studie ein Placebo verabreicht wurde, hielt das oben erwähnte Wirkungsmuster auch nach dem Zeitraum der Melatoningabe an und nahm im weiteren Verlauf nur langsam ab (prozentualer Anteil an REM-Schlaf Baseline/Melatonin/Placebo, 14,7/17,8/16,2).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine exogene Melatoningabe zum richtigen Zeitpunkt humanphysiologisch zur Normalisierung von circadianen Schwankungen führt. Dies kann vor allem bei älteren Personen und Schichtarbeitern einen wesentlichen Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand haben.

## Melatoninrezeptoren und ihre Bedeutung für den Schlaf und die Regulierung der circadianen Rhythmik.

### Literaturhinweis

Sleep Med, Dezember 2007; 8 Suppl 3:34-42 (ISSN: 1389-9457)

Dubocovich ML

Department of Molecular Pharmacology and Biological Chemistry, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA.

mdubo@northwestern.edu

Die circadiane Ausschüttung des Hormons Melatonin wird vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) gesteuert. Das Feedback an den Nucleus zur Modulierung des Schlafs und der circadianen Phase erfolgt über die Aktivierung der Melatoninrezeptoren  $MT_1$  und/oder  $MT_2$ .

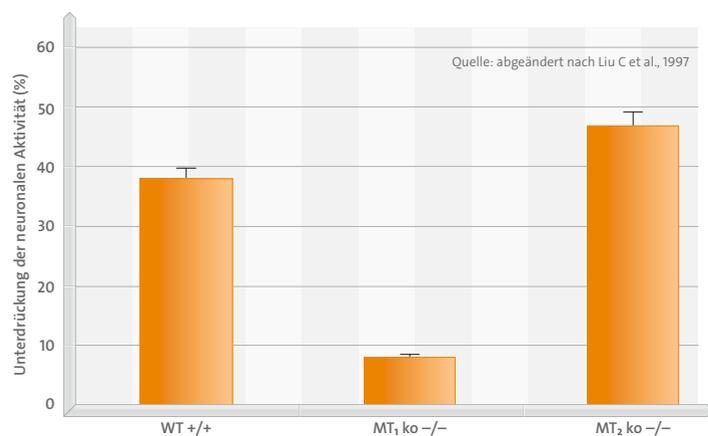
Betrachtet man den SCN in seiner Funktion als Regulator des Schlafs und der circadianen Rhythmik, so ist verständlich, dass der Einsatz von Melatonin und Melatoninrezeptoragonisten in der Behandlung von Schlafstörungen allgemein und durch den circadianen Rhythmus bedingte Schlafstörungen im Besonderen diskutiert wird. Dieses Interesse hat zum Teil dazu geführt, dass man nun verstärkt untersucht, welche Melatoninrezeptoren Ziele für die Regulierung dieser Funktionen innerhalb des Nucleus suprachiasmaticus sind. Zwei G-Proteingekoppelte Melatoninrezeptoren,  $MT_1$  und  $MT_2$ , hemmen die Aktivität der Nervenzellen bzw. führen zu einer Phasenverschiebung der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus im Nucleus suprachiasmaticus.

Jüngste Berichte haben mögliche Wechselwirkungen zwischen den beiden Arten von Rezeptoren im SCN bei Säugetieren ergeben und auch die Bedeutung einer physiologischen bzw. supraphysiologischen Melatoninkonzentration in Bezug auf die molekularpharmakologischen

Eigenschaften und die Zellveränderungen der Melatoninrezeptoren beim Menschen und bei Nagetieren über Desensibilisierungs- und Internalisierungsmechanismen aufgezeigt. Dieses Datenmaterial unterstreicht die Komplexität der Wechselwirkung zwischen Melatonin und seinen Rezeptoren im SCN und deren entsprechende Wirkung auf das Schlafverhalten und die circadiane Regulierung.

Auch wenn noch weitere Studien notwendig sind, wurden doch bereits große Fortschritte erzielt, um ein besseres Verständnis dafür zu entwickeln, wie Melatonin und seine Agonisten zum Schlafverhalten und zu den Phasenverschiebungen im circadianen Rhythmus beitragen, und wie man am besten Verbindungen herstellt, die auf spezifische und effektive Weise in die Funktionsweise des Nucleus suprachiasmaticus eingreifen.

Melatonineffekt auf die neuronale Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus von Mäusen mit intakten Melatoninrezeptoren (WT +/+), Melatoninrezeptor 1 knock-out Mäusen ( $MT_1$  ko -/-) und Melatoninrezeptor 2 knock-out Mäusen ( $MT_2$  ko -/-).



# Melatoninrhythmus im Plasma bei jungen und älteren Menschen während des Schlafens, bei Schlafentzug und im Wachzustand.

## Literaturhinweis

Sleep, 1. November 2007; 30(11):1437-43 (ISSN: 0161-8105)

Zeitzer JM; Duffy JF; Lockley SW; Dijk DJ; Czeisler CA

Department of Psychiatry, Stanford University, Palo Alto, CA 94304, USA.

jzeitzer@stanford.edu

## Studienziele

Es sollte festgestellt werden, inwiefern sich Schlaf und Schlafentzug auf die Melatoninkonzentration im menschlichen Plasma auswirkt und ob diese Wirkung altersabhängig ist.

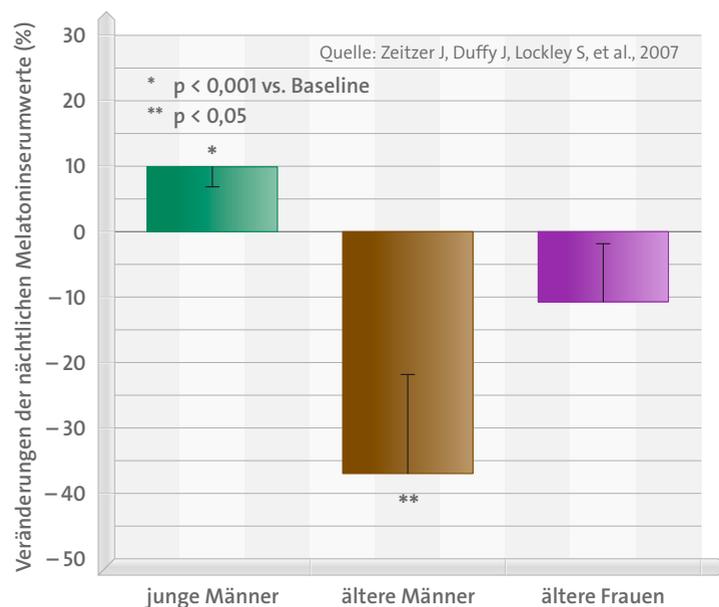
## Studiendesign

Mindestens zweiwöchiges Programm mit geregelten Schlaf-Wach-Zeiten in gewohnter Umgebung gefolgt von 3 Baseline-Tagen im Labor und mindestens einer konstanten Routine (Schlafentzug).

## Studienort

General Clinical Research Center (GCRC) in Brigham und Women's Hospital in Boston, MA.

Prozentuale Veränderungen vs. Baseline der nächtlichen Melatoninproduktion nach einem 50-stündigen Schlafentzug bei jungen und älteren Männern sowie bei älteren Frauen.



## Studienteilnehmer

An der Studie 1 nahm eine Gruppe (< 10Lux im Wachzustand) bestehend aus 19 jungen Männern (18–30 Jahre) und eine zweite Gruppe (< 2Lux im Wachzustand) bestehend aus 15 jungen Männern (20–28 Jahre) und 10 jungen Frauen (19–27 Jahre) teil. An der Studie 2 beteiligten sich 90 junge Männer (18–30 Jahre), 18 ältere Frauen (65–81 Jahre) und 11 ältere Männer (64–75 Jahre). Alle Teilnehmer waren nach medizinischer und psychologischer Beurteilung bei guter Gesundheit.

## Interventionen

Eine bis drei konstante Routinen, wobei bei den Patienten mit mehreren konstanten Routinen zwischendurch immer wieder der Schlaf-Wach-Zyklus umgekehrt wurde.

## Messungen und Ergebnisse

Messung der Plasma-Melatoninspiegel und der Kernkörpertemperatur.

**Studie 1.** Schlafentzug von bis zu 50 Stunden hatte eine kleine, jedoch signifikante Wirkung auf die Melatoninkonzentration (Steigerung von  $9,8 \pm 3,73\%$ ,  $P < 0,05$ , verglichen mit Melatonin zur normalen Zeit). Ebenso war eine Wirkung in Bezug auf den circadianen Phasenwinkel zur vorhergehenden Schlafperiode zu beobachten: Erfolgte die erste Melatoningabe weniger als 8 Stunden nach dem Aufwachen, war die Amplitude deutlich niedriger ( $22,4\% \pm 4,79\%$ ,  $P < 0,001$ ).

**Studie 2.** Die Melatoninkonzentration während des Schlafens wurde mit den gleichen Stunden in konstant wachem Zustand verglichen. Bei jungen Männern war die Melatoninamplitude während der Schlafepisode um  $6,7\% \pm 2,1\%$  höher ( $P < 0,001$ ). Bei älteren Männern war die Melatoninamplitude während der Schlafepisode um  $37,0\% \pm 12,5\%$  niedriger ( $P < 0,05$ ). Bei älteren Frauen war die Melatoninamplitude während der Schlafepisode hingegen nur um  $10,9\% \pm 8,38\%$  und damit nur unwesentlich niedriger ( $P = 0,13$ ).

## Fazit

Sowohl Schlaf als auch Schlafentzug haben vermutlich einen Einfluss auf die Melatoninamplitude und die Auswirkung von Schlaf auf die Melatoninkonzentration ist scheinbar altersabhängig.

## Phasenabhängige Behandlung des verzögerten Schlafphasensyndroms mit Melatonin.

### Literaturhinweis

Sleep, 1. Oktober 2005; 28(10):1271-8 (ISSN: 0161-8105)

Munday K; Benloucif S; Harsanyi K; Dubocovich ML; Zee PC

Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Evanston, IL, USA.

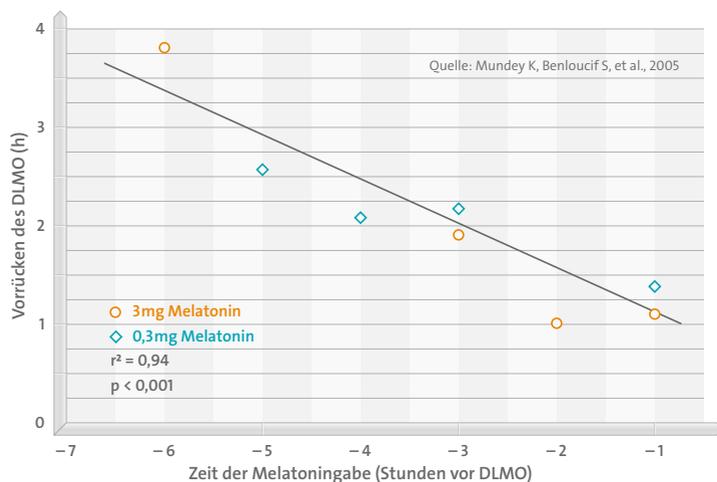
### Studienziel

Das verzögerte Schlafphasensyndrom (DSPS) ist eine Schlafstörung, die vom circadianen Rhythmus verursacht wird und sich in extrem späten Einschlaf- und Aufwachzeiten äußert. Die Einnahme von Melatonin zur Schlafenszeit führt bei DSPS-Patienten zu einer Vorverlegung der Einschlafzeit und der circadianen Phase. Allerdings weiß man wenig darüber, welche Dosierung und welcher Einnahmezeitpunkt am effektivsten sind. In der vorliegenden Studie wurde bei Personen mit DSPS die Wirksamkeit von Melatonin bei der Vorverlegung der Einschlafzeit bzw. der circadianen Phase untersucht.

### Studiendesign

Nach einer Erstbewertung des Schlafverhaltens und der circadianen Phase wurden die Probanden randomisiert einer von drei Therapiegruppen zugeteilt. Melatonin (0,3 oder 3,0 mg) bzw. das Placebo wurden doppelt verblindet verabreicht.

Vorverlagerung des DLMO (Dim-Light-Melatonin-onset) in Abhängigkeit der Zeit, wann Melatonin (3 mg oder 0,3 mg) verabreicht wurden. Es gab keinen Unterschied zwischen den Dosierungen.



### Studienort

Alle Tests wurden ambulant durchgeführt.

### Studienteilnehmer

An der Studie nahmen dreizehn Personen mit DSPS teil, die über Flugblätter, Werbeschaltungen oder Zuweisung durch das Schlaflabor rekrutiert wurden.

### Interventionen

Melatonin (0,3 oder 3,0 mg) oder das Placebo wurden vier Wochen lang zwischen 1,5 und 6,5 Stunden vor dem DLMO (Dim Light Melatonin Onset – Beginn der Melatoninausschüttung nach Einbruch der Dunkelheit) verabreicht.

### Messungen und Ergebnisse

Melatonin führte in beiden Dosierungen zu einer Vorverlegung der circadianen Phase der endogenen Melatoninausschüttung. Das Ausmaß der Phasenvorverlegung bei DLMO korrelierte stark mit dem Zeitpunkt der Melatoningabe; eine frühere Verabreichung erwies sich als effektiver ( $r^2 = 0,94$ ,  $P < 0,0001$ ). Ein ähnlicher, wenngleich weniger prägnanter Zusammenhang war zwischen dem Zeitpunkt der Melatoningabe und der Veränderung der Einschlafzeit festzustellen.

### Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass Melatonin die circadiane Uhr und die Schlafzeit bei DSPS-Patienten phasenabhängig vorverlegt. Es ist dies die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Melatoningabe und einer Phasenverschiebung bei DSPS-Patienten herstellt.

## Melatonin erleichtert Benzodiazepinentwöhnung: ein neuer klinischer Ansatz.

### Literaturhinweis

Arch Intern Med, 8. November 1999; 159(20):2456-60 (ISSN: 0003-9926)

Garfinkel D; Zisapel N; Wainstein J; Laudon M

Aging Research and the Department of Internal Medicine, The E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel.

### Hintergrund

Benzodiazepine zählen zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten in der Behandlung der Insomnie. Die Einnahme von Benzodiazepin über einen längeren Zeitraum ist nicht zu empfehlen. Allerdings haben viele Patienten, vor allem ältere Patienten, Schwierigkeiten mit dem Absetzen des Medikaments. Das Hormon Melatonin, das in der Nacht von der Zirbeldrüse produziert wird, fördert bei Menschen den normalen Schlaf und erleichtert das durch Benzodiazepin induzierte Einschlafen.

### Ziel

Es sollte untersucht werden, ob Melatonin Insomnie-Patienten die Benzodiazepinentwöhnung erleichtern kann.

### Methodik

An dieser Zweiphasenstudie nahmen vierunddreißig Probanden, die mit Benzodiazepin behandelt wurden, teil. In Phase 1 erhielten die Patienten doppelt verblindet sechs Wochen lang vor dem Schlafengehen entweder 2 mg (retardiertes) Melatonin oder ein Placebo. Die Patienten wurden aufgefordert, ihre Benzodiazepin-Dosis in der 2. Woche um

50 % und in der 3. und 4. Woche um 75 % zu reduzieren. In der 5. und 6. Woche sollten sie Benzodiazepin komplett absetzen.

In Phase 2 wurde Melatonin einfach verblindet sechs Wochen lang allen Probanden verabreicht; auch hier wurden alle Patienten aufgefordert, Benzodiazepin abzusetzen. Die Einnahme von Benzodiazepin und die subjektiven Scores zur Schlafqualität wurden von allen Patienten täglich bekannt gegeben. Anschließend erhielten alle Probanden die Erlaubnis, die Melatonintherapie fortzusetzen. Sechs Monate später erfolgte eine Neubewertung.

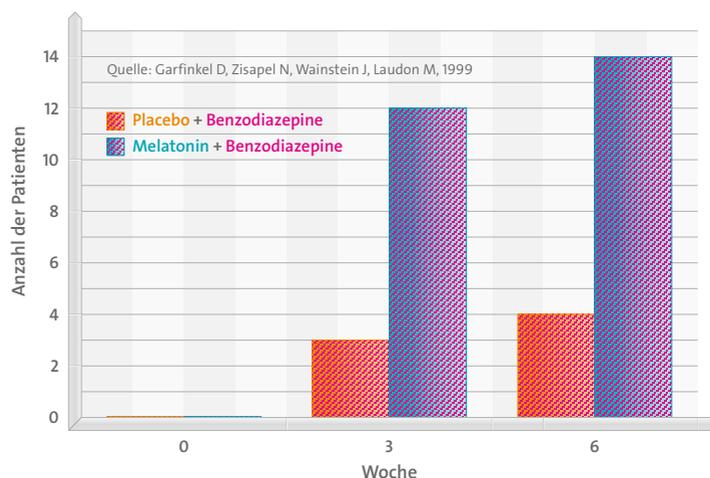
### Ergebnisse

Am Ende der 1. Phase beendeten 14 von 18 Probanden in der Melatoningruppe, jedoch nur 4 von 16 Probanden in der Placebogruppe, ihre Benzodiazepintherapie ( $P = 0,006$ ). Die Scores zur Schlafqualität waren in der Melatoningruppe deutlich höher ( $P = 0,04$ ). Sechs weitere Personen in der Placebo-Gruppe brachen die Benzodiazepintherapie ab, nachdem ihnen in der 2. Periode Melatonin verabreicht worden war. Im Rahmen der Folgeuntersuchungen nach 6 Monaten zeigte sich, dass es bei 19 der 24 Patienten, die Benzodiazepin absetzten und mit Melatonin behandelt wurden, zu keinerlei Einbußen bei der Schlafqualität kam.

### Fazit

Melatonin in retardierter Form kann die Benzodiazepinentwöhnung erleichtern und gleichzeitig für eine gute Schlafqualität sorgen.

Anzahl der Patienten, die nach 0, 3 bzw. 6 Wochen ihre Langzeittherapie mit Benzodiazepinen erfolgreich beenden konnten, ohne Schlafdefizite/Entzugserscheinungen zu haben. (Placebo n=16; Melatonin n=18).



## Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zur toxikologischen Wirkung einer Melatonin-Langzeittherapie.

### Literaturhinweis

J Pineal Res November 2000; 29(4):193-200 (ISSN: 0742-3098)

Seabra ML; Bignotto M; Pinto LR; Tufik S

Institut für Psychobiologie, Universität Sao Paulo, Brasilien.

lu@psicobio.epm.br

Ziel der vorliegenden Doppelblindstudie war es, die toxikologischen Eigenschaften von Melatonin (10 mg) zu untersuchen. 40 freiwillige Probanden wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeteilt. Über einen Zeitraum von 28 Tagen erhielt eine Gruppe Melatonin (N = 30), die andere ein Placebo (N = 10).

**Es wurden die nachfolgenden Messungen durchgeführt:** Polysomnographie (PSG), Laboruntersuchungen einschließlich großes Blutbild, Urinanalyse, Natrium-, Kalium- und Kalziumwerte, Gesamtprotein, Albumin, Blutzucker, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT oder GGT), T3, T4, TSH, LH/FSH und Kortisol bzw. Melatoninkonzentration im Serum.

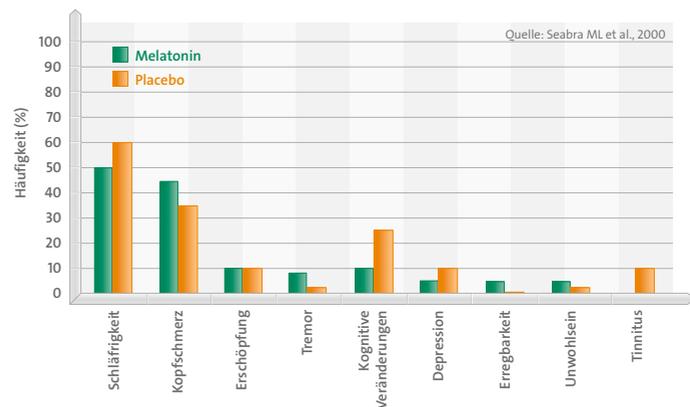
Außerdem erfolgte bei den freiwilligen Probanden eine Woche vor jedem Polysomnogramm eine Bewertung nach der Epworth-Schlafträgheitsskala (ESS) und es wurde ein Schlafstagebuch (ST) geführt. Daneben wurden die Probanden hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen (NW) während der Behandlung befragt.

### Die Studie wurde nach dem folgenden Ablaufplan durchgeführt:

- ▶ Besuch 0, Ausfüllen der Zustimmung und Aufnahmekriterien;
- ▶ Besuch 1, PSG, Laboruntersuchungen, ESS, ST, Serum-Melatoninspiegel;
- ▶ Besuch 2, ST, Serum-Melatoninspiegel, NW;

Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen innerhalb einer doppelblinden Studie mit 10 mg Melatonin oder Placebo.

Es wurde kein direkter Zusammenhang mit der Medikation festgestellt, noch Unterschiede zwischen Melatonin und Placebo hinsichtlich Häufigkeit oder Schweregrad.



- ▶ Besuch 3, Serum-Melatoninspiegel, PSG, ESS, NW;
- ▶ Besuch 4, Laboruntersuchungen, NW, Serum-Melatoninspiegel, ST;
- ▶ Besuch 5, PSG, ESS, NW.

Im Polysomnogramm war in der Melatonin-Gruppe eine statistisch signifikante Verkürzung der Schlafphase 1 zu beobachten.

Ansonsten wurden keine Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und der Melatonin-Gruppe berichtet. In der vorliegenden Studie konnten wir anhand der analysierten Parameter keine toxikologische Wirkung beobachten, welche die Anwendung von Melatonin in einer Dosierung von 10mg über den in der Studie gewählten Zeitraum in Frage gestellt hätte.

## Melatonin-Langzeittherapie hat keinen Einfluss auf die Hormonsekretion der Hypophysen-Gonaden-Achse bei normalen Männern.

Die Beteiligung von Melatonin an der Regulierung der Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen ist nach wie vor umstritten. Im Rahmen dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die Wirkung von Melatonin auf das nächtliche Sekretionsprofil des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH), Testosteron und Beta-Inhibin bei sechs gesunden erwachsenen Männern untersucht.

Die Probanden erhielten einen Monat lang täglich um 17 Uhr eine 6 mg-Dosis Melatonin oral verabreicht. Die Serumspiegel von LH, FSH, Testosteron und Beta-Inhibin wurden vor und nach der Behandlung 3 Nächte lang zwischen 19 Uhr abends und 7 Uhr morgens im 15-Minuten-Intervall bestimmt. Die Auswertung fand in einer abgedunkelten Umgebung zeitgleich mit einer polysomnographischen Schlafaufzeichnung statt.

**Folgende Schlafparameter wurden bestimmt:** Gesamtaufnahmezeit, Schlaflatenz, tatsächliche Schlafdauer, Schlafeffizienz, Rapid Eye Movement-(REM)-Schlaf latenz und der Prozentanteil der Schlafphasen 2, 3/4 und REM. Es waren bei sämtlichen Schlafparametern zwischen der Baseline und dem Placebo bzw. zwischen der Baseline und Melatonin keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen. Einzige Ausnahme waren eine längere REM-Latenz und ein geringerer prozentualer REM-Anteil in der Baseline gegenüber der Melatoninbehandlung, was durch den «First Night Effect» zu Beginn der Untersuchung zu erklären ist.

### Literaturhinweis

Hum Reprod, Januar 2000; 15(1):60-5 (ISSN: 0268-1161)

Luboshitzky R; Levi M; Shen-Orr Z; Blumenfeld Z; Herer P; Lavie P

Endocrine Institute, Haemek Medical Center, Afula 18101, Israel.

	Nächtlicher Spitzenwert (IU/L)	AUC (IU/L/min)	Puls (Anzahl/12h)	Dauer (min)	Absolute Erhöhung (IU/L)
<b>LH</b>					
Baseline	2,6	30,73	6,0	105,7	2,25
Placebo	2,4	31,10	6,7	92,2	2,06
Melatonin	2,6	32,30	6,8	96,3	1,81
<b>FSH</b>					
Baseline	2,0	25,42	14,3	46,8	0,42
Placebo	2,0	24,18	14,2	47,7	0,44
Melatonin	2,0	25,16	14,2	48,7	0,51
<b>Testosteron</b>					
Baseline	17,2	12897	6,7	144,2	5,16
Placebo	17,2	12224	6,8	132,5	5,39
Melatonin	18,0	13327	6,8	156,1	5,19

Melatonineffekte auf die Freisetzungprofile von LH, FSH und Testosteron in gesunden Männern im Vergleich zu Placebo.

Quelle: Luboshitzky R et al., 2000

Insgesamt veränderten sich die durchschnittlichen nächtlichen Sekretionswerte von LH, FSH, Testosteron und Beta-Inhibin im Laufe des Behandlungszeitraums nicht. Ebenso war auch ihr pulsierender Charakter während der Melatoninbehandlung nicht anders als zu Behandlungsbeginn (Baseline).

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine Melatonin-Langzeittherapie das Sekretionsmuster reproduktiver Hormone bei gesunden Männern nicht verändert.

## Schlafdauer, Melatonin und Brustkrebs bei chinesischen Frauen in Singapur.

### Literaturhinweis

Carcinogenesis, Juni 2008; 29(6):1244-8 (ISSN: 1460-2180)

Wu AH; Wang R; Koh WP; Stanczyk FZ; Lee HP; Yu MC

Department of Preventive Medicine, University of Southern California Keck School of Medicine, 1441 Eastlake Avenue, Los Angeles, CA 90089, USA.

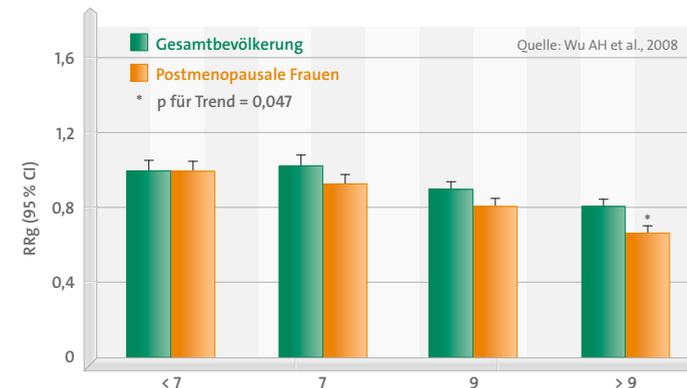
annawu@usc.edu

### Hintergrund

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Schlafdauer mit dem Brustkrebsrisiko negativ assoziiert ist. Dies ist möglicherweise auf die höhere Melatonin-Gesamtproduktion bei Langschläfern zurückzuführen. Allerdings ist das Datenmaterial, das im Rahmen der drei Studien zu Schlafdauer und Brustkrebsrisiko in der westlichen Industriebbevölkerung erhoben wurde, nicht aussagekräftig.

### Methodik

Wir untersuchten die Beziehung zwischen der zu Studienbeginn erhobenen und von den Probanden bekannt gegebenen üblichen Schlafdauer und dem Folgerisiko einer Brustkrebserkrankung in einer prospektiven, populationsbasierten Kohorte der Singapore Chinese Health Study. Frauen mit einem Beobachtungszeitraum von weniger als 2 Jahren wur-



Relatives Brustkrebsrisiko (RR) in der Gesamtbevölkerung bzw. postmenopausalen Frauen in Bezug auf ihre tägliche Schlafdauer (Stunden) der letzten zwei Jahre.

den aus der Studie ausgeschlossen, da in den Fällen mit Brustkrebserkrankung die Möglichkeit veränderter Schlafmuster um den Zeitpunkt der Diagnose gegeben ist. Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 11 Jahren wurden bei den übrigen 33528 Frauen in 525 Fällen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert.

### Ergebnisse

Bei den Frauen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns in der Postmenopause waren, nahm das Brustkrebsrisiko mit zunehmender Schlafdauer (P Trend = 0,047) ab; Frauen, die eine Schlafdauer von mehr als 9 Stunden angaben, hatten gegenüber Frauen mit einer maximalen Schlafdauer von 6 Stunden ein relatives Risiko von 0,67 (Konfidenzintervall 95 % = 0,4–1,1). Dieser negative Zusammenhang wurde vor allem bei schlanken Frauen beobachtet [d. h. Body Mass Index unter dem Mittelwert (23,2 kg/m<sup>2</sup>)] (P = 0,024). Bei dieser Studienpopulation kam es nach Anpassung an das Alter und den Tageszeitpunkt der Abnahme des Sammelurins, unabhängig vom Geschlecht, bei einer laut Eigenangabe längeren Schlafdauer (P Trend = 0,035) auch zu einem Anstieg der 6-Sulfatoxymelatonin-Konzentration im Urin. Die Melatoninkonzentration war bei Frauen mit einer Schlafdauer von über 9 Stunden gegenüber jenen mit 6 Stunden oder weniger um 42 % erhöht.

### Fazit

Die Schlafdauer kann, möglicherweise über ihre Wirkung auf die Melatoninkonzentration, das Brustkrebsrisiko beeinflussen.

## 6-Sulfatoxymelatonin im Urin und Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Postmenopause.

### Literaturhinweis

J Natl Cancer Inst, 18. Juni 2008; 100(12):898-905 (ISSN: 1460-2105)

Schernhammer ES; Berrino F; Krogh V; Secreto G; Micheli A; Venturelli E; Sieri S; Sempos CT; Cavalleri A; Schunemann HJ; Strano S; Muti P

Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 181 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA.

eva.schernhammer@channing.harvard.edu

### Hintergrund

Niedrige Melatoninwerte im Urin weisen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen vor der Menopause hin. Der Zusammenhang zwischen der Melatoninkonzentration und dem Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen ist nach wie vor unklar.

### Methodik

Im Rahmen einer prospektiven Fallkontrollstudie, die in eine Kohorte zum Thema «Hormone und Ernährung und deren Einfluss auf die Ätiologie des Brustkrebsrisikos» eingebunden war, an der sich 3966 Frauen in der Postmenopause mit den entsprechenden Einschlusskriterien beteiligten, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Melatoninkonzentration und dem Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei 178 Frauen, die im weiteren Verlauf Brustkrebs entwickelten, und 710 Frauen einer Kontrollgruppe mit ähnlichen Merkmalen, die Konzentration des wichtigsten Metaboliten von Melatonin, 6-Sulfatoxymelatonin, im Sammelurin (Nachturin, 12 Stunden) in der Baseline gemessen. Zur Erforschung der Zusammenhänge kamen multivariate CLR-Modelle zum Einsatz. Das relative Risiko wurde als Odds Ratio (OR) angegeben. Alle statistischen Tests waren zweiseitige Tests.

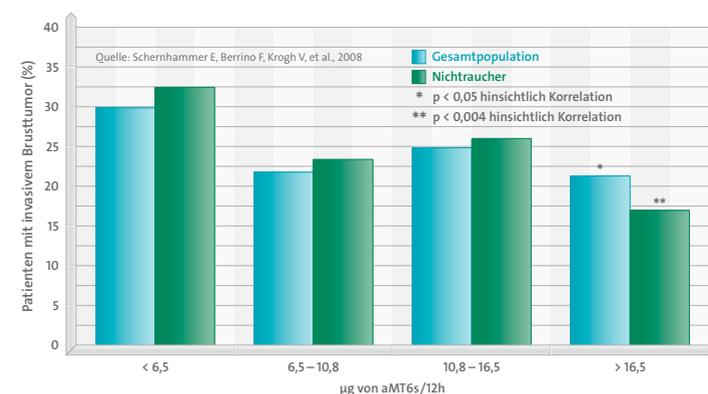
### Ergebnisse

Erhöhte Melatoninwerte waren bei Frauen in der Postmenopause mit einem statistisch signifikant geringeren Risiko einer invasiven Brustkrebskrankung assoziiert (es wurden Frauen im höchsten Quartil des Gesamt-Output an 6-Sulfatoxymelatonin im Nachturin mit jenen im niedrigsten Quartil verglichen, die multivariate Odds Ratio [OR] wurde auch in Bezug auf Testosteron angepasst = 0,56, Konfidenzintervall [CI] 95% = 0,33 bis 0,97; P(Trend) = 0,02). Dieser Zusammenhang war am auffälligsten bei Frauen, die niemals geraucht hatten, und Frauen, die in der Vergangenheit Raucherinnen waren (OR = 0,38, 95% CI = 0,20 bis 0,74; P(Trend) = 0,001), bzw. nach Ausschluss von Frauen, bei denen innerhalb von vier Jahren nach der Sammelurinmessung ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde (OR = 0,34, 95% CI = 0,15 bis 0,75; P(Trend) = 0,002). Wir konnten keine wesentlichen Schwankungen im relativen Risiko in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus der Mammakarzinome beobachten. Unter den 3966 Frauen der Kohorte entwickelten von den 992 Frauen im höchsten Quartil der 6-Sulfatoxy-

melatonin-Konzentration 40 während des Beobachtungszeitraums Brustkrebs, während es bei den 992 Frauen im niedrigsten Quartil der 6-Sulfatoxymelatonin-Konzentration 56 waren.

### Fazit

Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie liefern den Beweis, dass ein statistisch signifikanter umgekehrter Zusammenhang zwischen der im Nachtsammelurin am Morgen gemessenen Melatoninkonzentration und einem invasiven Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen besteht.



Patienten mit invasivem Brusttumor in Abhängigkeit zur 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) Urinausscheidung innerhalb von 12 Stunden in der Gesamtpopulation bzw. bei Nichtrauchern.

## Melatonin hemmt ER alpha-Aktivierung und Proliferation von Brustkrebszellen, die durch ein Metallörogen (Cadmium) induziert wurden.

*Cadmium (Cd) ist ein Schwermetall, das die Gesundheit des Menschen einerseits über die Umwelt und andererseits am Arbeitsplatz beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass sich Cadmium in mehreren Organen anreichert und für den Menschen krebserregend ist.*

In-vivo-Studien belegen, dass Cadmium die Wirkung von Östrogenen im Uterus und in der Brustdrüse imitiert. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs-Zelllinien stimuliert Cadmium die Proliferation und kann den Östrogenrezeptor auch unabhängig von Östradiol aktivieren. Die Fähigkeit dieses Metallöstrogens, die Genexpression in den MCF7-Zellen zu steigern, wird durch Antiöstrogene blockiert; dies lässt darauf schließen, dass die Aktivität dieser Verbindungen durch den Östrogenrezeptor alpha vermittelt wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob Melatonin die durch Cadmium induzierte Proliferation der MCF7-Zellen hemmt, und weiters ob Melatonin die Cd-induzierte Östrogenrezeptor alpha-Trans-

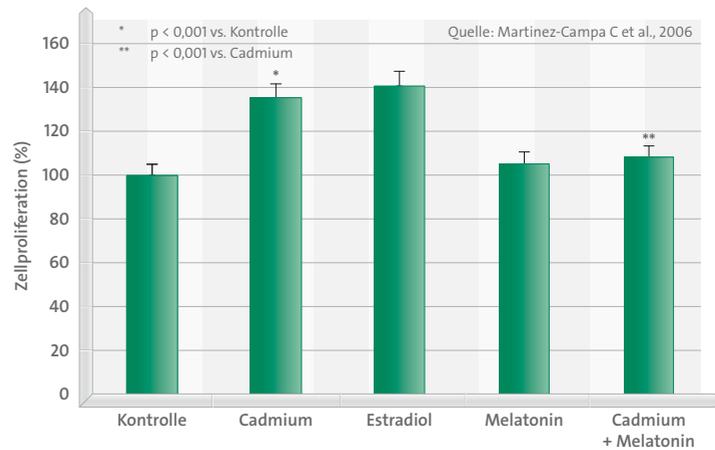
### Literaturhinweis

J Pineal Res, Mai 2006; 40(4):291-6 (ISSN: 0742-3098)

Martinez-Campa C; Alonso-Gonzalez C; Mediavilla MD; Cos S; Gonzalez A; Ramos S; Sanchez-Barcelo EJ

Institut für Physiologie & Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Universität Cantabria, Santander, Spanien.

Cadmium-induzierte Zellproliferation von MCF7-Zellen in vitro und der inhibitorische Effekt von Melatonin.



aktivierung spezifisch hemmt. Wir konnten zeigen, dass Melatonin das Cd-induzierte Wachstum synchronisierter MCF7-Brustkrebszellen verhindert. Im Rahmen von transienten Transfektionsexperimenten konnten wir nachweisen, dass Cadmium sowohl die ER alpha- als auch die ER beta-vermittelte Transkription stimuliert.

Melatonin erweist sich sowohl in den östrogensensitiven DNA-Sequenzen (ERE) als auch in AP1-Promotorsequenzen als spezifischer Inhibitor der durch Cadmium induzierten ER alpha-vermittelten Transkription; die ER beta-vermittelte Transkription hemmt das Zirbeldrüsenhormon allerdings nicht. Außerdem wird der mutierte Östrogenrezeptor alpha (K302G, K303G), der nicht zu einer Bindung an Calmodulin befähigt ist, durch Cadmium aktiviert, spricht jedoch nicht mehr auf eine Melatoninbehandlung an.

Diese Ergebnisse belegen, dass Melatonin das Cd-induzierte Wachstum der MCF7-Zellen hemmt und die stimulierende Wirkung des Schwermetalls in Zellen mit ER alpha-Expression an ERE-luc- und AP1-luc-Sequenzen aufhebt. Aus diesen Experimenten können wir ableiten, dass Melatonin die Cd-induzierte Transkription sowohl in ERE- als auch in AP1-Signalwegen reguliert. Diese Ergebnisse untermauern auch die Hypothese, dass Melatonin antiöstrogene Eigenschaften besitzt und ein wertvolles Instrument in der Behandlung von Brustkrebs darstellt.

## Grundlegende Mechanismen, die an der antikanzerogenen Wirkung von Melatonin beteiligt sind.

Es gilt allgemein als anerkannt, dass Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin), das wichtigste Sekretionsprodukt der Zirbeldrüse, in Bezug auf eine Vielzahl von Tumoren, insbesondere hormonabhängigen Tumoren, onkostatistische Eigenschaften besitzt.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, einen umfassenden Gesamtüberblick in jene Mechanismen zu geben, die in der onkostatistischen Wirkung dieses Indolamins eine Rolle spielen. Aufgrund der vielfältigen Wirkungsweisen von Melatonin sind die Mechanismen, die möglicherweise an seiner onkostatistischen Wirkung beteiligt sind, sehr unterschiedlich.

Dazu zählen:

- a. antioxidative Effekte;
- b. Steuerung der Östrogenrezeptor-Expression und -Transaktivierung;
- c. Modulierung von an der lokalen Östrogensynthese beteiligten Enzymen;
- d. Modulierung des Zellzyklus und Induktion der Apoptose;
- e. Hemmung der Telomeraseaktivität;
- f. Hemmung von Metastasen;
- g. Schutz vor Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus;
- h. Antiangiogenese;
- i. epigenetische Effekte;
- j. Stimulierung der Zelldifferenzierung; und
- k. Aktivierung des Immunsystems.

In diesem Bericht sind jene Daten zusammengefasst, die jede einzelne dieser onkostatistischen Wirkungsweisen von Melatonin untermauern. Die Liste enthält möglicherweise auch nicht alle Wirkungsweisen, anhand derer Melatonin das Tumorwachstum moduliert.

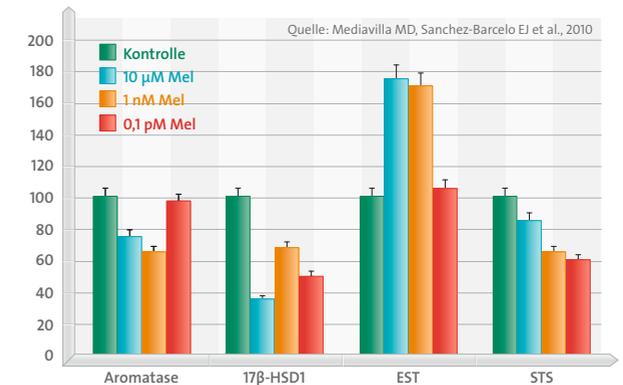
### Literaturhinweis

**Curr Med Chem**  
2010;17(36):4462-81  
(ISSN: 1875-533X)

**Mediavilla MD;**  
Sanchez-Barcelo EJ;  
Tan DX; Manchester L;  
Reiter RJ

Institut für Physiologie & Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Universität Cantabria, 39011 Santander, Spanien.

mediavid@unican.es



Effekte von Melatonin auf die Enzymaktivität, die die Androgene und Östrogene verstoffwechseln, angegeben in Prozent zur Kontrolle. (modifiziert nach Gonzalez A et al., 2008)  
17-β HSD1: 17-β-Hydroxysteroiddehydrogenase  
EST: Estradiol-Sulfotransferase  
STS: Estradiol-Sulfatase  
Mel: Melatonin

## Wirkung von Melatonin auf Tinnitus und Schlafverhalten.

### Literaturhinweis

Otolaryngol Head Neck Surg, Februar 2006; 134(2):210-3 (ISSN: 0194-5998)

Megwalu UC; Finnell JE; Piccirillo JF

Clinical Outcomes Research Office, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.

### Ziel

Es sollte festgestellt werden, ob Melatonin bei Tinnitus zu einer Besserung der Symptome führt und ob diese Besserung mit einem verbesserten Schlafverhalten in Verbindung steht.

### Studiendesign und Studienort

Prospektive offene Studie an 24 Tinnitus-Patienten. Die Patienten erhielten 4 Wochen lang 3 mg Melatonin täglich; anschließend wurden die Patienten 4 Wochen lang beobachtet. Als Bewertungssysteme kamen das Tinnitus Handicap Inventory (THI) und der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) zur Anwendung.

### Ergebnisse

Der durchschnittliche THI-Score sank zwischen Woche 0 und 4 bzw. zwischen Woche 0 und 8 signifikant. Auch der durchschnittliche PSQI-Score sank zwischen Woche 0 und 4 ( $P < 0,0001$ ) bzw. zwischen Woche 0 und 8 ( $P = 0,0003$ ) sehr stark. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung im PSQI-Score und der Veränderung im THI-Score zwischen Woche 0 und 4. Zwischen Woche 0 und 8 war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung im PSQI-Score und der Veränderung im THI-Score ersichtlich.

Verbesserung der Tinnitus Handicap Inventory Scores (THI) sowie des Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) nach einer vierwöchigen Behandlung mit Melatonin und anschließender vierwöchiger Nachbeobachtung.



Die Veränderung im PSQI-Score in den ersten 4 Wochen war mit dem PSQI-Score zu Studienbeginn assoziiert. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem THI-Score zu Studienbeginn und der Veränderung des THI-Scores in den ersten 4 Wochen.

### Fazit

Die Einnahme von Melatonin ist mit einer Besserung der Tinnitus-Symptomatik und des Schlafverhaltens assoziiert. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Besserung von Schlafverhalten und Tinnitus. Der Einfluss von Melatonin auf das Schlafverhalten war bei Patienten mit der schlechtesten Schlafqualität am größten, seine Wirkung auf den Tinnitus stand jedoch in keinem Zusammenhang mit dessen Intensität.

### Bedeutung

Melatonin könnte ein sicheres Mittel zur Behandlung von Patienten mit idiopathischem Tinnitus sein, vor allem solchen, die aufgrund der Tinnituserkrankung unter Schlafstörungen leiden.

## Randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie (EMSCAP-Studie) zur Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus von Tagesdialyse-Patienten.

### Ziel

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung einer exogenen Melatoningabe auf den Schlaf-Wach-Rhythmus von Hämodialysepatienten zu untersuchen.

### Methodik

Das Studiendesign ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie, in der dreimal 6 Wochen lang jede Nacht um 22 Uhr 3 mg Melatonin verabreicht wurden. Die Hämodialysepatienten wurden gebeten, einen Fragebogen zu ihrem Schlafverhalten auszufüllen und zur objektiven Aufzeichnung ihrer Schlafprobleme ein Aktometer zu tragen. Zusätzlich wurden in der auf den Tag der Hämodialyse folgenden Nacht und der Nacht danach Speichelproben zur Auswertung der Melatoninkonzentration entnommen. Der Aktometer-Einsatz, der Schlaf-Fragebogen und die Auswertung der Melatoninkonzentration wurden während der Studie wiederholt.

### Literaturhinweis

Br J Clin Pharmacol, Januar 2009; 67(1):68-75 (ISSN: 1365-2125)

Koch BC; Nagtegaal JE; Hagen EC; van der Westerlaken MM; Boringa JB; Kerkhof GA; Ter Wee PM

Institut für Klinische Pharmazie, Meander MC, Amersfoort, Niederlande.

bcp.koch@meandermc.nl

## Ergebnisse

Es wurden insgesamt 20 Patienten (sechs davon Frauen, Durchschnittsalter 71 Jahre) untersucht. In den auf den Tag der Dialyse folgenden Nächten sank die objektive Einschlafzeit signifikant von durchschnittlich 44,5 min. (Placebo) auf durchschnittlich 15,5 min. unter Melatoningabe ( $P < 0,01$ ). Die Schlafeffizienz stieg bei Melatoningabe von 67,3 auf 73,1% ( $P < 0,05$ ). Bei Verabreichung von Melatonin erhöhte sich die tatsächliche Schlafdauer von 376 min. (Placebo) auf 388 min. ( $P < 0,01$ ) und die Schlaffragmentierung sank von 4,5 auf 3,1 ( $P < 0,01$ ). Daneben besserten sich auch die subjektiven Schlafparameter. Die Patienten gaben an, in den Nächten mit und ohne vorangehender Tagesdialyse rascher einzuschlafen ( $P < 0,05$ ) und seltener wach zu werden ( $P < 0,05$ ) und in der dem Tag der Dialyse folgenden Nacht länger zu schlafen ( $P < 0,05$ ). Außerdem pendelte sich der nächtliche Melatoninanstieg wieder ein.

## Fazit

Die Therapie mit Melatonin führte zu einer Verbesserung der subjektiven und objektiven Schlafparameter und zur Wiederfindung des nächtlichen Melatoninrhythmus.

Parameter	Normalwerte	Placebo (Mittelwerte)	Melatonin (Mittelwerte)	P-Werte (Placebo vs. Melatonin)
<b>Schlafzeit (min)</b> (am Tag der Dialyse)	< 15	44,5	15,5	0,002
<b>Schlafdauer (min)</b> (am Tag der Dialyse)	> 350	376,7	387,5	0,003
<b>Schlafeffektivität (%)</b> (am Tag der Dialyse)	> 85	67,7	73,1	0,01
<b>Schlafzeit (min)</b> (am Tag nach der Dialyse)	< 15	36,0	28,5	0,09
<b>Schlafdauer (min)</b> (am Tag nach der Dialyse)	> 350	351,0	386,8	ns
<b>Schlafeffektivität (%)</b> (am Tag nach der Dialyse)	> 85	65,0	69,2	0,08
Quelle: Koch BC et al., 2009				ns = nicht signifikant

Doppelblind-Studien mit Melatonin an Patienten unter Dialysebehandlung. Die Schlafparameter wurden mithilfe eines Aktigraphens erhoben, am Tag der Dialyse sowie am Tag danach.

## Bedeutung und Einsatz von Melatonin in der Regulierung des Stoffwechsels von braunem Fettgewebe: Zusammenhang mit Adipositas beim Menschen.

### Zusammenfassung

*Die weltweit steigende Inzidenz von Adipositas zeigt, wie erfolglos der Kampf gegen diese Erkrankung ist. Fettleibigkeit und die daraus resultierenden gesundheitlichen Probleme machen wirksame Behandlungsmethoden dringend erforderlich.*

Die Neuentdeckung, dass eine beträchtliche Menge an funktionellem braunem Fettgewebe beim Erwachsenen erhalten bleibt, bietet damit ein potenzielles Behandlungsziel zur Bekämpfung der Adipositas beim Menschen. Braunes Fettgewebe verfügt über einen aktiven Stoffwechsel und verbraucht über die Erzeugung von Wärme durch Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien zusätzlich Energie. Die physiologischen Prozesse im braunen Fettgewebe werden durch das Melatonin ohne weiteres reguliert. Letzteres steigert nicht nur die Rekrutierung brauner Fettzellen, sondern erhöht auch deren Stoffwechselaktivität bei Säugetieren.

Es wird vermutet, dass die hypertrophe Wirkung und die Aktivierung der Funktion des braunen Fettgewebes, die von Melatonin induziert wird, möglicherweise auch beim Menschen auftritt. Melatonin, eine natürlich vorkommende Substanz ohne bekannte Toxizität, ist daher als neuartiger Behandlungsansatz zur Bekämpfung der Adipositas zu werten. Umgekehrt kann, bedingt durch die Verfügbarkeit künstlicher Lichtquellen, eine übermäßige Lichteinwirkung nach Einbruch der Dunkelheit in unserer modernen Gesellschaft zur Fettsucht beim Menschen beitragen, da Licht bei Nacht die endogene Melatoninproduktion drastisch senkt. Im vorliegenden Artikel werden die möglichen Zusammenhänge zwischen Melatonin, Adipositas und deren medizinischen Folgen diskutiert.

### Literaturhinweis

Obes Rev, 16. Juni 2010; S. S1467-789X

Tan DX; Manchester LC; Fuentes-Broto L; Paredes SD; Reiter RJ

Department of Cellular and Structural Biology, the University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA.

# Melatonin erhöht die Anagenhaarrate bei Frauen mit androgenetischer oder diffuser Alopezie: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie.

## Literaturhinweis

Br J Dermatol, Februar 2004; 150(2):341-5 (ISSN: 0007-0963)

Fischer TW; Burmeister G; Schmidt HW; Elsner P

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie, Friedrich-Schiller-Universität, Erfurter Strasse 35, 07740 Jena, Deutschland.

tobias.fischer@derma.uni-jena.de

Occipitales und frontales Trichogramm (n = 12 und n = 28) bei Frauen vor und nach 3- bzw. 6-monatiger Behandlung mit Melatonin.

## Hintergrund

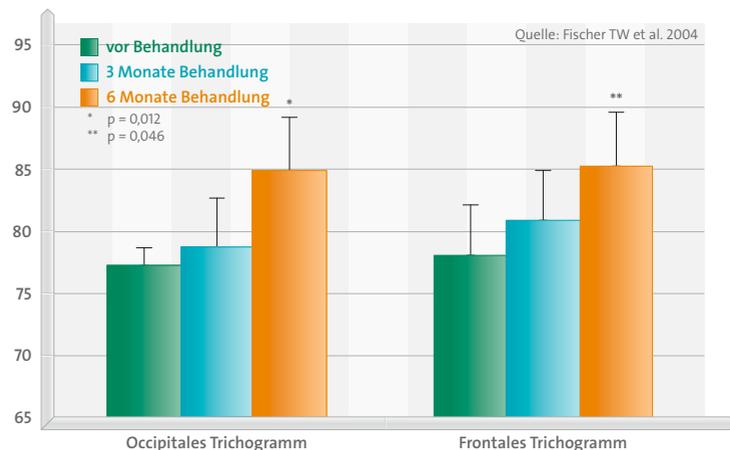
Neben den bekannten hormonellen Einflüssen von Testosteron und Dihydrotestosteron auf den Haarzyklus wird auch Melatonin eine positive Wirkung auf das Haarwachstum bei Tieren zugeschrieben. Bisher wurde die Wirkung von Melatonin auf das Haarwachstum beim Menschen noch nicht erforscht.

## Ziele

Es sollte untersucht werden, ob topisch angewandtes Melatonin bei Frauen mit anlagebedingtem oder diffusem Haarausfall die Anagen- und Telogenhaarrate beeinflusst.

## Methodik

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie an 40 Frauen mit diffuser oder androgenetischer Alopezie durchgeführt. Sechs Monate lang wurde einmal täglich eine 0,1 %-ige Melatoninlösung bzw. eine Placebolösung auf der Kopfhaut angewandt und es wurden Trichogramme zur Beurteilung der Anagen- und Telogenhaarrate erstellt. Um die Wirkungen der Behandlung auf den physiologischen Melatoninspiegel zu überwachen, wurden während des gesamten Studienzeitraums Blutproben entnommen.



## Ergebnisse

Melatonin führte im Vergleich zum Placebo bei Frauen mit anlagebedingtem Haarverlust zu einer deutlich gesteigerten Anagenhaarrate im Hinterkopfhaar (n = 12; P = 0,012). In der Gruppe mit diffuser Alopezie bewirkte Melatonin eine deutliche Erhöhung der Anagenhaarrate im Vorderkopfhaar (n = 28; P = 0,046). Die Proben von Hinterkopfhaar von Patienten mit diffuser Alopezie und die Haarzahlungen von Vorderkopfhaar bei Personen mit androgenetischer Alopezie zeigten ebenfalls eine Zunahme der Haardichte in der Anagenphase; allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Plasma-Melatoninspiegel erhöhten sich unter der Behandlung mit Melatonin, überstiegen aber den physiologischen Höchstwert während der Nacht nicht.

## Fazit

Nach Wissen der Autoren ist diese Pilotstudie die erste, die gezeigt hat, dass topisch angewandtes Melatonin das menschliche Haarwachstum in vivo beeinflussen könnte. Der Wirkmechanismus ist nicht bekannt, die Wirkung könnte sich jedoch aus einer Einleitung der Anagenphase ergeben.

## Wirkung von Melatonin als Antioxidans und Einsatzmöglichkeiten als Therapeutikum und Anti-Aging-Mittel beim Menschen.

### Literaturhinweis

Toxicology, 28. November 2010; 278(1):55-67 (ISSN: 1879-3185)

Bonnefont-Rousselot D; Collin F

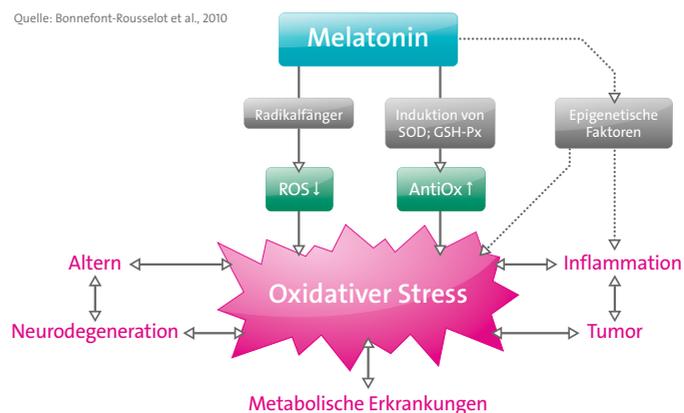
EA 3617, Département de Biologie Expérimentale, Métabolique et Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes, 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, Frankreich.

dominique.bonnefont-rousselot@parisdescartes.fr

Komplexe Vernetzung verschiedener Prozesse mit dem oxidativen Stress und der Melatoninwirkung.

*In diesem Review sollen die vorteilhaften Eigenschaften von Melatonin in Bezug auf seine antioxidative Wirkung beschrieben werden. Oxidativer Stress, d. h. ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und der antioxidativen Abwehr, ist an verschiedenen Erkrankungen, wie etwa kardiovaskulären oder neurologischen Erkrankungen, und am Alterungsprozess beteiligt. Aus diesem Grund begann man, nach Oxidationshemmern (Antioxidantien) zu forschen. Die klassischen Antioxidantien entfalteten allerdings, vor allem bei Stoffwechselerkrankungen, häufig keine vorteilhafte Wirkung.*

Quelle: Bonnefont-Rousselot et al., 2010



Es konnte gezeigt werden, dass Melatonin aufgrund seiner amphiphilen Eigenschaften als spezifisches Antioxidans befähigt ist, physiologische Schranken zu passieren und so oxidative Schäden in Fettzellen und anderen Gewebszellen zu verringern. Es wird über Studien zur antioxidativen Wirkung von Melatonin berichtet. Dabei wird insbesondere auf die Wasser-Gamma-Radiolyse als Methode zur Herstellung von freien Sauerstoffradikalen und auf die Beziehung zwischen Struktur und Aktivität von Melatoninderivaten eingegangen.

Es wurden Methoden auf Basis der Massenspektrometrie entwickelt, mit denen Melatonin-Oxidationsprodukte identifiziert werden können. Neben seiner Fähigkeit, verschiedene Arten von Radikalen zu neutra-

lisieren, reguliert Melatonin auch die Aktivität antioxidativer Enzyme (indirekte antioxidative Eigenschaften). Anhand wirksamer Analysemethoden konnte Melatonin in mehreren Pflanzenprodukten nachgewiesen werden.

Das therapeutische Potenzial von Melatonin besteht entweder in der erhöhten Aufnahme von Melatonin über die Nahrung oder in der ergänzenden Verabreichung supraphysiologischer Dosen. Klinische Studien haben gezeigt, dass Melatonin Zellschäden wirksam verhindern könnte, und zwar sowohl bei akuten Erkrankungen (Sepsis, Asphyxie bei Neugeborenen) als auch bei chronischen Erkrankungen (metabolische und neurodegenerative Erkrankungen, Krebs, Entzündungen, Alterungsprozesse). Seine globale Wirkung auf oxidativen Stress in Kombination mit der für mehrere Stoffwechselfunktionen notwendigen Rhythmik machen Melatonin zu einem interessanten Objekt der zukünftigen klinischen Forschung. Ziel ist es, die Gesundheit des Menschen zu fördern.

## Signalwege von Melatonin und Zellschutzfunktion.

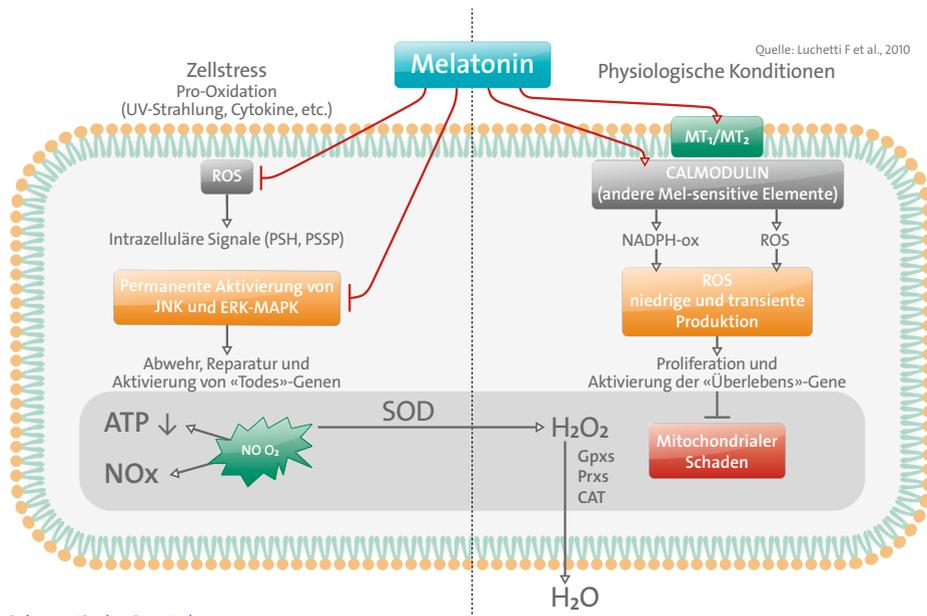
Neben seiner bekannten regulierenden Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus übt das Zirbeldrüsenhormon Melatonin auch noch andere biologische Funktionen aus und vollzieht in verschiedenen Zellarten und im peripheren Gewebe spezifische Stoffwechselforgänge. In unterschiedlichen Gewebearten und Organen präsentiert sich Melatonin nicht nur als parakrines, sondern auch als intrakrines und autokrines Hormon mit insgesamt homöostatischen Funktionen und einer pleiotropen Wirkungsweise, wozu auch Faktoren zählen, welche die Zelle schützen und ihr Überleben begünstigen. Letztere wurden anhand einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Studien dokumentiert. Sie werden sowohl von rezeptorabhängigen als auch rezeptorunabhängigen Mechanismen aufrecht erhalten, welche die für die Entgiftung und die Stressreaktion verantwortlichen Gene steuern und damit Schutz vor verschiedenen xenobiotischen und endobiotischen Substanzen bieten, die durch akute und chronische schädliche Reize hervorgerufen werden. Redoxsensitive Komponenten sind auch in den die Zelle schützenden Signalwegen von Melatonin und in der resultierenden Transkriptionsreaktion, zu der auch die Steuerung von NF-κB, AP-1 und Nrf2 gehört, enthalten.

### Literaturhinweis

FASEB J, Oktober 2010; 24(10):3603-24 (ISSN: 1530-6860)

Luchetti F; Canonico B; Betti M; Arcangeletti M; Pilolli F; Piroddi M; Canesi L; Papa S; Galli F

Dipartimento di Scienze Dell'Uomo dell'Ambiente e della Natura, Università degli Studi di Urbino Carlo Bo, Urbino, Italien.



Schematische Darstellung des dualen Effektes von Melatonin auf die Physiologie der Zelle.

Über diese Signalwege stimuliert Melatonin die Expression von Antioxidationsgenen und Entgiftungsgenen und stärkt wiederum das Glutathionsystem. Ein weiterer und konvergierender Zellschutzmechanismus dieses Indolamins, der in verschiedenen Modellen beschrieben wird, scheint in der Abwendung von Schäden und der Steuerung der Signalfunktion von Mitochondrien zu liegen, wozu auch eine verringerte Produktion reaktiver Sauerstoffarten und die Aktivierung des antiapoptotischen und redoxsensitiven Elements Bcl2 zählen. Neuesten Erkenntnissen zufolge gehören zu den vorgelagerten Komponenten dieses mitochondrialen Signalwegs der Calmodulin-Signalweg, der eine zentrale Rolle bei der Freisetzung von Melatonin spielt, sowie die das Überleben der Zelle fördernde Komponente der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK), ERK1/2. Im vorliegenden Beitrag werden diese und andere molekulare Aspekte der Melatonin-Signalwege, die für den Schutz und die Überlebensmechanismen der Zellen wichtig sind, besprochen.

## Melatonin: ein pleiotropes Molekül, das Entzündungsprozesse reguliert.

Melatonin ist ein Neurohormon, das in der Zirbeldrüse gebildet wird und den Schlaf sowie die circadianen Funktionen reguliert. Melatonin reguliert daneben auch Entzündungs- und Immunprozesse, indem es diese Reaktionen aktiviert bzw. hemmt.

Melatonin hat in Bezug auf Leukozyten eine endokrine, aber auch parakrine und autokrine Wirkung. Einerseits reagieren Leukozyten auf Melatonin gemäß einer circadianen Rhythmik, andererseits sind Leukozyten auch selbst zur Synthese von Melatonin befähigt.

Aufgrund seiner endokrinen und parakrinen Wirkungsweise moduliert Melatonin proinflammatorische Enzyme auf unterschiedliche Weise, steuert die Produktion von Entzündungsmediatoren wie z. B. Zytokinen und Leukotrienen und reguliert die Lebensdauer von Leukozyten durch den Eingriff in apoptotische Prozesse. Außerdem ist es aufgrund seiner starken antioxidativen Eigenschaften ein Radikalfänger und wirkt so als Schutzschild bei oxidativem Stress in entzündetem Gewebe.

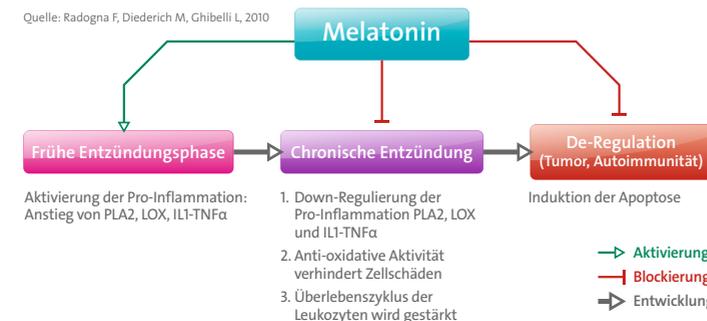
Der interessante zeitliche Ablauf von pro- und antiinflammatorischen Effekten, wie z. B. jener, die auf die Lipoxygenase-Aktivität einwirken, lässt darauf schließen, dass Melatonin möglicherweise einerseits frühe Phasen einer Entzündung begünstigt und andererseits dazu beiträgt, diese zu lindern, um die Komplikationen einer chronischen Entzündung zu verhindern. Mit diesem Bericht soll ein umfassender Überblick über die verschiedenen Entzündungspfade, die dieses pleiotrope Hormon steuert, vermittelt werden.

### Literaturhinweis

Biochem Pharmacol, 15. Dezember 2010; 80(12):1844-52 (ISSN: 1873-2968)

Radogna F; Diederich M; Ghibelli L

Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata, Italien.



Pleiotroper Effekt von Melatonin auf die unterschiedlichen Stadien der Inflammation. Aktivierung der Pro-Inflammation zu Beginn, anschließend an die Blockade der chronischen Entzündung und Unterbindung der De-Regulation hin zu Tumor oder Autoimmunität.

## Melatonin bei septischem Schock: einige neue Ansätze.

### Literaturhinweis

J Crit Care, Dezember 2010; 25(4):656.e1-6 (ISSN: 1557-8615)

Srinivasan V; Pandi-Perumal SR; Spence DW; Kato H; Cardinali DP

Sri Sathya Sai Medical Educational and Research Foundation, Prsanthi Nilayam, Plot 40 Kovai Thirunagar, Coimbatore 641014, Indien.

Melatonin ist ein vielseitiges Molekül, das nicht nur in der Zirbeldrüse, sondern auch in vielen anderen Organen synthetisiert wird. Melatonin spielt im Schlafverhalten, bei der Regulierung des circadianen Rhythmus und der Immunfunktionen, als Antioxidans, durch seine mitochondriale Schutzfunktion und seinen Einfluss auf Fortpflanzungsfähigkeit und Stimmung eine bedeutende physiologische Rolle.

Auch die Wirksamkeit von Melatonin in der Bekämpfung verschiedener bakterieller und viraler Infektionen wurde berichtet. Melatonin zeigt bei Entzündungsreaktionen und Sepsis in verschiedenen Tiermodellen eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung. Diese wird auf die Hemmung der Stickoxidsynthese mit nachfolgender Reduktion der Bildung von Peroxynitrit, die Stimulierung verschiedener antioxidativer Enzyme und damit einer Steigerung der antioxidativen Abwehr, die schützende Wirkung im Hinblick auf die Mitochondrienfunktion und die Vermeidung der Apoptose zurückgeführt. In einer Reihe von Tiermodellen zur Untersuchung des septischen Schocks und auch anhand von Sepsis-Patienten hat sich bestätigt, dass Melatonin durch positive Wirkungen einer Zellschädigung und einem Multiorganversagen Einhalt gebietet. Die Bedeutung dieser Wirkungsweisen bei septischem Schock und der potenzielle Nutzen in der Behandlung von Multiorganversagen werden diskutiert.

## Wirkung von Melatonin bei Neugeborenen mit Sepsis.

Es konnte gezeigt werden, dass freie Radikale bei der Pathogenese der neonatalen Sepsis und den damit verbundenen Komplikationen eine Rolle spielen.

Ziel dieser Studie war es, Veränderungen des klinischen Zustands und der Serumspiegel von Produkten der Lipidperoxidation [Malondialdehyd (MDA) und 4-Hydroxyalkenale (4-HDA)] bei zehn Neugeborenen mit Sepsis festzustellen, die innerhalb der ersten 12 Stunden nach Diagnose mit dem Antioxidans Melatonin behandelt wurden. Zehn weitere Neugeborene mit Sepsis in einem ähnlichen Zustand dienten als «Sepsis»-Kontrollgruppe, zehn gesunde Neugeborene als normale Kon-

trollgruppe. Eine Gesamtdosis von 20 mg Melatonin wurde in zwei Einzeldosen zu je 10 mg im Abstand von 1 Stunde oral verabreicht. Eine Blutprobe wurde vor und zwei weitere Blutproben jeweils 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach der Melatonverabreichung genommen, um die Serumspiegel von Produkten der Lipidperoxidation zu messen.

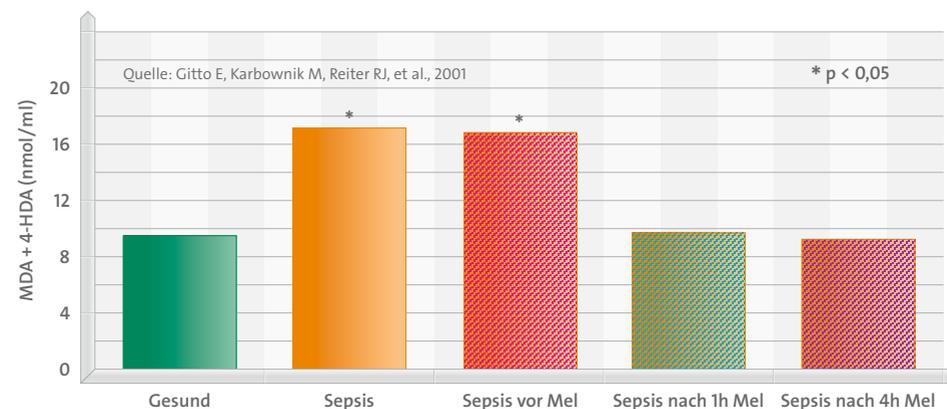
Die MDA- + 4-HDA-Werte im Serum waren bei Neugeborenen mit Sepsis signifikant höher als bei gesunden Neugeborenen ohne Sepsis. Allerdings war bei den Neugeborenen mit Sepsis, denen Melatonin verabreicht wurde, sowohl nach 1 Stunde als auch nach 4 Stunden eine deutliche Abnahme der MDA- + 4-HDA-Konzentration ( $p < 0,05$ ) auf Werte wie in der Kontrollgruppe der gesunden Neugeborenen ( $p < 0,05$ ) festzustellen. Anhand der Messung der sepsisbezogenen Serumparame-ter nach 24 und 48 Stunden war bei den Neugeborenen mit Sepsis unter Melatonin auch eine Besserung der klinischen Symptomatik zu beobachten. Drei von 10 Kindern mit Sepsis ohne Melatoninbehandlung verstarben innerhalb von 72 Stunden nach Diagnose. In der Gruppe der 10 Neugeborenen mit Sepsis, die Melatonin erhalten hatten, waren hingegen keine Todesfälle zu verzeichnen. Unseres Wissens ist dies die erste Studie, in der Melatonin an menschliche Neugeborene verabreicht wurde.

### Literaturhinweis

Pediatr Res, Dezember 2001; 50(6):756-60 (ISSN: 0031-3998)

Gitto E; Karbownik M; Reiter RJ; Tan DX; Cuzzocrea S; Chiurazzi P; Cordaro S; Corona G; Trimarchi G; Barberi I

Department of Cellular and Structural Biology, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229-3900, USA.



Lipidperoxidationsprodukte (MDA + 4-HDA) in gesunden Neugeborenen, unbehandelten Neugeborenen mit Sepsis sowie in Neugeborenen vor bzw. 1 und 4 Stunden nach der Behandlung mit Melatonin. Drei unbehandelte Kinder starben innerhalb von 72 Stunden, keines der Melatonin- und der Kontrollgruppe.

## Melatoningabe nach Auftreten einer Ischämie senkt Ausmaß des Hirninfarkts im Therapiemodell (Ratte) für Schlaganfall durch Okklusion der mittleren Hirnarterie.

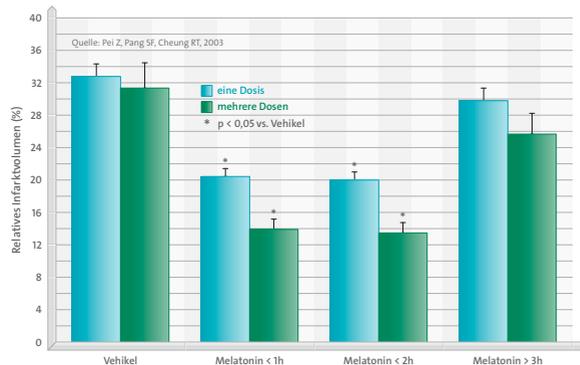
### Literaturhinweis

Stroke, März 2003; 34(3):770-5 (ISSN: 1524-4628)

Pei Z; Pang SF; Cheung RT

Division of Neurology, University Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Pokfulam, Hongkong.

Relatives Infarktvolume nach der temporären Schließung der Arterie cerebri media unter der einfachen Gabe bzw. Mehrfachgabe von Vehikel oder Melatonin innerhalb 1 Stunde (< 1h), innerhalb 2 Stunden (< 2h) oder nach 3 Stunden (> 3h) der Reperfusion.



### Hintergrund und Zweck

Im permanenten und transienten Rattenmodell zur zerebralen Ischämie mit dreistündiger Okklusion der Arteria cerebri media konnte gezeigt werden, dass eine intraperitoneale Einzelinjektion von 5 oder 15 mg/kg Melatonin vor Auftreten einer Ischämie die Infarktgröße nach 72 Stunden reduziert. Ziel der vorliegenden Studie war es, das Zeitfenster für eine Behandlung bei Beginn der Melatoningabe nach Auftreten einer Ischämie zu untersuchen.

### Methodik

Erwachsene männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden narkotisiert, um eine dreistündige Okklusion der rechten Arteria cerebri media herbeizuführen. Anschließend wurde 0, 1 oder 3 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls eine Trägersubstanz oder Melatonin in einer Einzeldosis von 5 mg/kg intraperitoneal injiziert. Andere Gruppen erhielten mehrere 5 mg/kg-Injektionen einer Trägersubstanz oder Melatonin, wobei die Erstinjektion 1, 2 oder 3 Stunden nach dem Auftreten des Schlaganfalls und die zweite und dritte Injektion nach jeweils 24 bzw. 48 Stunden erfolgte. Daneben wurden auch mehrere Melatonininjektionen in einer Dosierung von 15 mg/kg verabreicht; in diesem Fall erfolgte die Erstinjektion nach 3 Stunden. Nach 72 Stunden wurde die Infarktgröße bestimmt.

### Ergebnisse

Die Verabreichung einer 5 mg/kg-Einzeldosis Melatonin 0 oder 1 Stunde (allerdings nicht 3 Stunden) nach dem Auftreten des Schlaganfalls führte zu einer Reduktion der Infarktgröße. Die Verabreichung mehrerer 5 mg/kg-Dosen Melatonin führte ebenfalls zu einer Reduktion der Infarktgröße, wenn die erste Dosis 1 oder 2 Stunden, jedoch nicht 3 Stunden, nach dem Auftreten des Schlaganfalls erfolgte. Eine wesentliche hämodynamische Wirkung wurde nicht beobachtet.

### Fazit

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Melatonin in einer Einzeldosis von 5 mg/kg bzw. in Form mehrerer Injektionen vor einer fokalen zerebralen Ischämie schützt, wenn mit der Behandlung innerhalb von 2 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls begonnen wird.

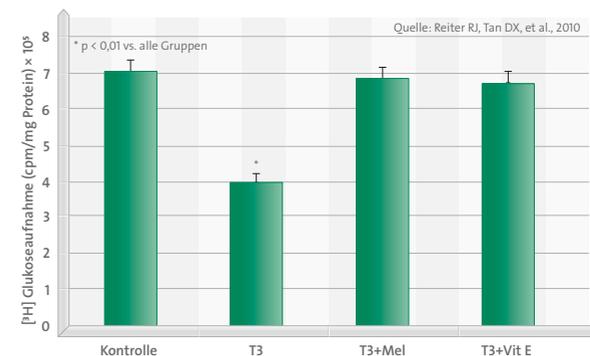
## Positive Wirkung von Melatonin bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Experimentelle Daten aus Humanstudien und Nagetiermodellen lassen vermuten, dass Melatonin in der Behandlung mehrerer kardiovaskulärer Erkrankungen von Nutzen sein kann. Insbesondere die Anwendung von Melatonin zur Senkung von essentiellen Bluthochdruck sollte eingehender betrachtet werden. Im Nagetiermodell zeigte Melatonin eine ausgeprägte Wirksamkeit bei der Begrenzung abnormer Herzfunktionen und des Verlusts von essentiellen Herzgewebe aufgrund von Ischämie-Reperfusionsschäden.

Melatonin kann in manchen Situationen auch nützlich sein, um einer Hypertrophierung von Herzgewebe entgegenzuwirken, wodurch auch die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz sinkt. Letztendlich haben auch herkömmliche und derzeit auf dem Markt erhältliche Arzneimittel kardiotoxische Nebenwirkungen. Im Nagetiermodell hat sich bestätigt, dass Melatonin aufgrund seiner vielfältigen antioxidativen Wirkmechanismen Schäden am Herzen, die durch die Einnahme von Arzneimittel verursacht wurden, äußerst wirksam behebt. Die kombinierte Betrachtung der Ergebnisse von Human- und Tierstudien untermauert die kardioprotektive Wirkung von Melatonin.

Schließlich ist noch zu erwähnen, dass wir soeben eine Rezension der Ergebnisse klinischer Humanstudien zu Melatonin veröffentlicht haben, die sich als hilfreich erweisen könnte.

Glukosetransport in Cardiomyocyt von Kontrolltieren (Kontrolle) oder Tieren, die 15 Tage mit 3,5,3'-tri-Jod-L-Thyroxin (T3) behandelt wurden und gleichzeitig Melatonin (T3 + Mel) oder Vitamin E (T3 + Vit.E) bekamen.



### Literaturhinweis

Ann Med. 6. Mai 2010; 42(4):276-85

Reiter RJ; Tan DX; Paredes SD; Fuentes-Broto L

Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.

reiter@uthscsa.edu

## Melatonin reduziert neurologische Schäden und neurophysiologische Defizite im experimentellen Schlaganfallmodell.

### Literaturhinweis

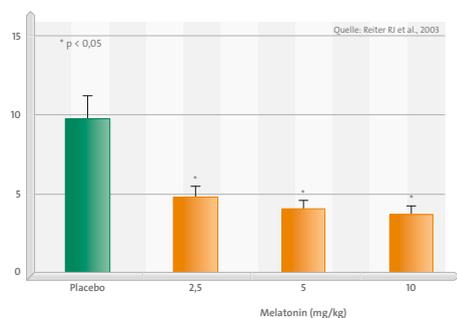
Ann N Y Acad Sci, Mai 2003; 993:35-47; Diskussion 48-53 (ISSN: 0077-8923)

Reiter RJ; Sainz RM; Lopez-Burillo S; Mayo JC; Manchester LC; Tan DX

Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio 78229, USA.

reiter@uthscsa.edu

Protektiver Effekt von Melatonin auf das Gehirngewebe von Ratten, denen zeitweise (1 Stunde) die Arterie cerebri media verschlossen wurde und anschließend für 24 Stunden wieder geöffnet wurde. (abgeändert nach Sun FY et al., 2002)



In diesem Review sind zahlreiche Berichte zusammengefasst, in denen die neuroprotektive Wirkungsweise von Melatonin bei Ischämie-Reperfusionsschaden (Schlaganfall) in experimentellen Modellen dokumentiert wird.

Im Rahmen dieser Untersuchungen, in denen drei verschiedene Tierarten (Ratten, Wüstenrennmäuse und Katzen) zum Einsatz kamen, zeigte sich generell, dass Melatonin das Ausmaß einer Hirnschädigung verkleinert, die normalerweise infolge einer temporären Unterbrechung des Blutflusses gefolgt von einer Wiederherstellung der Zufuhr von sauerstoffreichem Blut ins Gehirn auftritt. Die exogene Melatoningabe führte in diesen experimentellen Schlaganfallmodellen zu einer Reduktion der Infarktgröße, einer geringeren Apoptosehäufigkeit, einer Steigerung der Zahl überlebender Nervenzellen, einer Reduktion der reaktiven Gliose, einer herabgesetzten Oxidation neuraler Lipide und oxidativ geschädigter DNA, einer Induktion der bcl-2 Genexpression (Aktivität, die das Überleben der Zelle verbessert), einer Hochregulierung des ERCC6-Gens («excision repair cross-complementing factor 6» – ein Gen, das für die bevorzugte DNA-Exzisionsreparatur wesentlich ist), einer Hemmung der Poly-Adenosin-Diphosphat-Ribose-Synthetase (die zum Abbau des zellulären NAD-Gehalts und damit zum Verlust von ATP führt) und zu besseren neurophysiologischen Ergebnissen.

Unter keinen Umständen verschlimmerte sich durch Melatonin der Schaden in Zusammenhang mit dem Ischämie-Reperfusionssyndrom. Ebenso wie die positive pharmakologische Wirkung von Melatonin kann in mehreren Studien auch gezeigt werden, dass ein relativer Mangel an endogenem Melatonin zu einer übersteigerten Schädigungsreaktion in den Nervenzellen infolge eines Schlaganfalls führt; dies lässt darauf schließen, dass Melatonin selbst in physiologischen Konzentrationen normalerweise das Gehirn vor Schäden schützt. Die vorrangige Wirkung, mit der die schützenden Effekte von Melatonin erklärt werden können, steht möglicherweise in Zusammenhang mit seinen weit verbreiteten direkten und indirekten antioxidativen Wirkmechanismen, wengleich andere günstige Funktionen von Melatonin nicht auszuschließen sind.

## Wissenschaftliche Grundlagen für den möglichen Einsatz von Melatonin bei Knochenerkrankungen: Osteoporose und adoleszente idiopathische Skoliose.

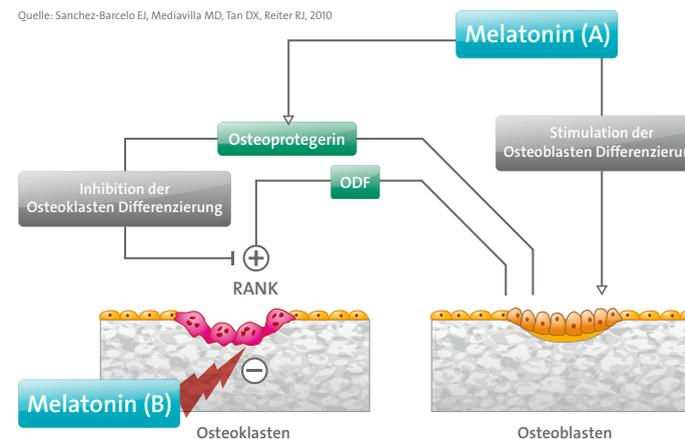
In der vorliegenden Arbeit wurde Datenmaterial analysiert, das eine mögliche Wirkung von Melatonin auf den Knochenstoffwechsel und die entsprechenden Auswirkungen auf die Ätiologie und Behandlung von Knochenerkrankungen wie Osteoporose und adoleszente idiopathische Skoliose (AIS) untermauert. Melatonin kann über Mechanismen, an denen sowohl von Melaninrezeptoren vermittelte als auch rezeptorunabhängige Abläufe beteiligt sind, den Knochenabbau verhindern und die Knochenneubildung fördern.

Die drei wichtigsten Wirkmechanismen von Melatonin auf die Knochenfunktion könnten sein:

- Förderung der Differenzierung und Aktivität der Osteoblasten;
- gesteigerte Expression von Osteoprotegerin in den Osteoblasten, wodurch die Differenzierung der Osteoklasten verhindert wird;
- Neutralisierung der freien Radikale, die durch die Osteoklastenaktivität generiert werden und für die Knochenresorption verantwortlich sind.

Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Experimentalstudien (mit teils widersprüchlichen Ergebnissen) weisen auf eine mögliche Rolle von Melatonindefiziten in der Ätiologie von Osteoporose und AIS hin und eröffnen einen neuen Einsatzbereich von Melatonin als potenzielles Therapeutikum in der Behandlung dieser Knochenerkrankungen.

Quelle: Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ, 2010



### Literaturhinweis

J Osteoporos 2010; 2010:830231 (ISSN: 2042-0064)

Sanchez-Barcelo EJ; Mediavilla MD; Tan DX; Reiter RJ

Institut für Physiologie & Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Universität Cantabria, 39011 Santander, Spanien.

### Effekte von Melatonin auf den Knochenstoffwechsel:

A) Melatonin stimuliert die Osteoblastenproliferation und die Synthese von Osteoprotegerin, welches die Differenzierung der Osteoklasten hemmt, indem es die Bindung von ODF (Osteoklast-Differenzierungs-Faktor) mit dem RANK auf den Osteoklasten verhindert. B) Melatonin unterbindet die Osteoklastenaktivität auf den Knochen, dank seiner Radikalfänger-eigenschaft. (abgeändert von Cardinali et al.)

## Melatonin verzögert in menschlicher Osteoblasten-Zelllinie hFOB 1.19 die Zellproliferation durch Blockierung des Zellzyklus in der G<sub>1</sub>- und G<sub>2</sub>/M-Phase.

### Literaturhinweis

J Pineal Res, 25, November 2010; S. 51600-079X

Liu L; Zhu Y; Xu Y; Reiter RJ

Department of Orthopaedics, First Hospital, China Medical University  
Department of Pathology, First Hospital and College of Basic Medical Science, China Medical University, Liaoning, China  
Department of Cellular & Structural Biology, The UT Health Science Center, San Antonio, Texas 78229-3900, USA

2010 Die Autoren. Journal of Pineal Research 2010 John Wiley & Sons A/S

[E-Publikation vor Druck]

Eine vor kurzem durchgeführte prospektive Studie hat ergeben, dass durch die ergänzende Verabreichung von Melatonin das Fortschreiten einer idiopathischen Skoliose (die am häufigsten auftretende Deformierung der Wirbelsäule) verzögert werden kann.

Diese Form der Skoliose tritt bei raschem Wachstum des Knochenskeletts auf. Bisher konnte allerdings nicht direkt nachgewiesen werden, ob Melatonin das Fortschreiten der Erkrankung auf Osteoblastenebene hemmen kann. Im Rahmen dieser Studie wurde anhand einer normalen Osteoblasten-Zelllinie (hFOB 1.19) am menschlichen Fötus untersucht, ob Melatonin eine hemmende Wirkung auf die Zellproliferation ausübt. Eine MTT-Färbung zeigte, dass Melatonin in einer Konzentration von 1 µM zeitabhängig eine deutliche Hemmung auf die Osteoblastenproliferation ausübt.

Im Rahmen einer flusszytometrischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Melatonin die Fraktion der Zellen in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus deutlich erhöht, während es gleichzeitig den Anteil der Zellen eher in der G<sub>2</sub>/M-Phase als in der S-Phase senkt. Im Western Blot und in der Echtzeit-PCR bestätigte sich außerdem, dass die inhibitorische Wirkung von Melatonin nur aufgrund einer Herabregulierung der mit der G<sub>1</sub>-Phase verbundenen Zyklinproteine D1 und CDK4 und der mit der G<sub>2</sub>/M-Phase verbundenen Zyklinproteine B1 und CDK1 möglich ist. Es fand keine Herabregulierung der Zykline E, CDK2 und A statt, die mit dem Übergang zwischen G<sub>1</sub>- und S-Phase bzw. mit der S-Phase in Verbindung stehen.

Des Weiteren konnte im Farbausschlusstest mit Trypanblau gezeigt werden, dass durch Melatonin die Entwicklungsfähigkeit der Zelle gegenüber Kontrollzellen nicht verändert wird. Diese Ergebnisse belegen, dass Melatonin die Osteoblastenproliferation in zeitabhängiger Weise signifikant verzögern kann und dass es bei dieser Hemmung zu einer Herabregulierung der mit der G<sub>1</sub>-Phase verbundenen Zyklinproteine D1 und CDK4 und der mit der G<sub>2</sub>/M-Phase verbundenen Zyklinproteine B1 und CDK1 kommt.

## Melatonin, endokrines Pankreas und Diabetes.

Melatonin beeinflusst die Insulinausschüttung sowohl in vivo als auch in vitro.

1. Die Wirkungsweise wird von den MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt.
2. Diese wirken spezifisch, haben eine hohe Affinität, sind empfindlich gegenüber Pertussisotoxin, sind an das G<sub>i</sub>-Protein gekoppelt, hemmen den cAMP-Signalweg und senken die Insulinausschüttung. [Folgende Korrektur wurde nach Online-Veröffentlichung am 4. Dezember 2007 hinzugefügt: «im vorhergehenden Satz wurde «erhöhen die Insulinausschüttung» in «senken die Insulinausschüttung» geändert.»] Des Weiteren hemmt Melatonin den cGMP-Signalweg, was möglicherweise über Vermittlung der MT<sub>2</sub>-Rezeptoren geschieht. Dadurch wirkt Melatonin sehr wahrscheinlich hemmend auf die Insulinausschüttung. Ein drittes System, der IP<sub>3</sub>-Signalweg, wird durch G<sub>q</sub>-Proteine, die Phospholipase C und IP<sub>3</sub>, vermittelt, welche Ca<sup>2+</sup>-Ionen aus den Speichern im Inneren der Zelle mobilisieren und in Folge zu einer gesteigerten Insulinausschüttung führen.
3. Die Insulinausschüttung in vivo, und auch jene aus isolierten Inselzellen, folgt einem circadianen Rhythmus. Dieser Rhythmus, der offensichtlich innerhalb der Inseln generiert wird, wird von Melatonin beeinflusst. Letzteres bewirkt eine Phasenverschiebung bei der Insulinausschüttung.

### Literaturhinweis

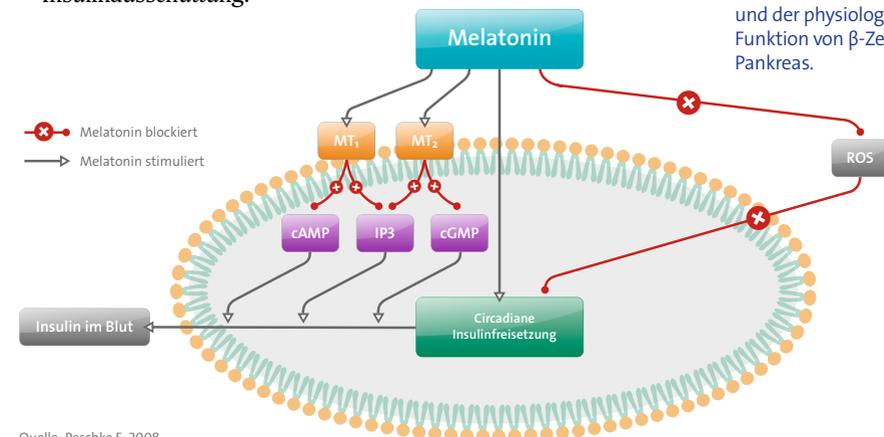
J Pineal Res. Januar 2008; 44(1):26-40.

Peschke E.

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland

elmar.peschke@medizin.uni-halle.de

Multiple Interaktionen zwischen Melatonin und der physiologischen Funktion von β-Zellen des Pankreas.



Quelle: Peschke E, 2008

4. Die Beobachtung der circadianen Expression von Uhrgenen im Pankreas könnte möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass die circadianen Rhythmen in den Inselzellen des Pankreas selbst ihren Ursprung haben.
5. Melatonin hat einen Einfluss auf Diabetes und die damit assoziierten Stoffwechselstörungen. Die diabetogenen Substanzen Alloxan und Streptozotocin führen zu einer selektiven Zerstörung der Betazellen, indem sie sich in diesen Zellen anreichern und dort die Bildung von ROS induzieren. Betazellen sind äußerst anfällig gegenüber oxidativem Stress, da sie eine nur sehr geringe antioxidative Kapazität aufweisen. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Verabreichung von Melatonin in pharmakologischen Dosen Schutz gegenüber ROS bietet.
6. Abschließend ist zu sagen, dass die Melatoninkonzentration im Plasma und auch die Aktivität der Serotonin-N-Acetyltransferase (AANAT) bei diabetischen Ratten bzw. Menschen niedriger sind als bei Ratten bzw. Menschen ohne Diabetes. Im Gegensatz dazu ist in der Hypophyse die mRNA von AANAT erhöht und die Insulinrezeptor-mRNA herabgesetzt, was wiederum auf eine enge Verbindung zwischen Insulin und Melatonin hinweist.

## Melatonin induziert proapoptotischen Signalweg in menschlichen Pankreaskarzinomzellen (PANC-1)

*Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung mit hoher Mortalität, die eine schlechte Prognose für das Langzeitüberleben in allen Invasivitätsstadien des Tumors aufweist. Da die Tumorzellen apoptoseresistent sind, ist das Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie gering.*

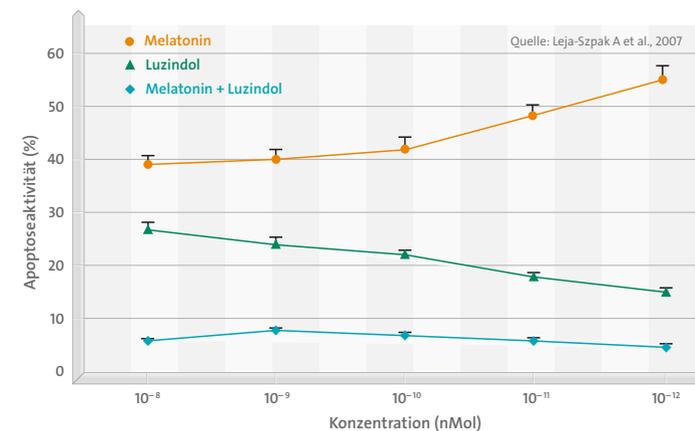
Aus experimentellen Tierstudien wurde berichtet, dass Melatonin das Wachstum von Pankreaskarzinomzellen hemmt. Die Wirkung von Melatonin in Zellkulturen mit menschlichen Pankreaskarzinomzellen wurde jedoch bisher nicht untersucht. Wir konnten vor kurzem auch zeigen, dass Melatonin in den Pankreaskarzinomzellen die Produktion von zwei wichtigen antiapoptotischen Hitzeschockproteinen, HSP27 und HSP90, stimuliert.

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, inwieweit es in menschlichen Pankreaskarzinomzellen (PANC-1) unter Einwirkung von Mela-

tonin und/oder Luzindol zu Änderungen im intrinsischen Signalweg der Apoptose auf mitochondrialer Ebene und in der Caspase-Kaskade kommt. PANC-1-Zellkulturen wurden mit Melatonin ( $10^{-8}$  –  $10^{-12}$  am), dem nichtselektiven Melatoninrezeptorantagonisten Luzindol ( $10^{-8}$  –  $10^{-12}$  am) oder einer Kombination beider Substanzen versetzt. Die Zellen wurden geerntet und die Zytoplasmaproteine nach 24 und 48 Stunden Inkubationszeit isoliert.

Danach erfolgte eine Analyse mittels Co-Immunpräzipitation und Western Blot. Die Zugabe von Melatonin zu den PANC-1-Zellen führte zu einer Stimulierung der Konzentration der Proteine Bcl-2/Bax und Caspase-9. Das stärkste Signal dieser proapoptotischen Faktoren wurde bei einer geringen Melatoninkonzentration ( $10^{-12}$  am) beobachtet. Bei Vorbehandlung der PANC-1-Zellen nur mit Luzindol und vor Beifügung von Melatonin kehrte sich die stimulierende Wirkung dieses Indolamins auf die Expression der Proteine Bcl-2/Bax und Caspase-9 um.

Es ist dies die erste Studie, in der bei Melatonin in geringer (physiologischer) Konzentration eine proapoptotische Wirkung auf Pankreaskarzinomzellen nachgewiesen werden konnte. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Melatonin in Pankreaskarzinomzellen beim Menschen proapoptotische Signalwege, möglicherweise durch Wechselwirkung mit den Mel-1 A/B-Rezeptoren, induziert.



### Literaturhinweis

J Pineal Res, Oktober 2010; 49(3):248-55 (ISSN: 1600-079X)

Leja-Szpak A; Jaworek J; Pierzchalski P; Reiter RJ

Faculty of Health Sciences, Department of Medical Physiology, Jagiellonian University School of Medicine, Krakow, Poland  
Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA.

2010 Die Autoren.  
Journal of Pineal Research 2010 John Wiley & Sons A/S

Induzierte Apoptose durch Melatonin gemessen als Expression von Bcl-2/Bax und Caspase-9 in PANC-1 Zellen.

## Diabetische Goto-Kakizaki-Ratten und Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen einen herabgesetzten Serum-Melatoninspiegel am Tag und einen erhöhten Melatoninrezeptorstatus im Pankreas auf.

### Literaturhinweis

J Pineal Res, März 2006; 40(2):135-43  
(ISSN: 0742-3098)

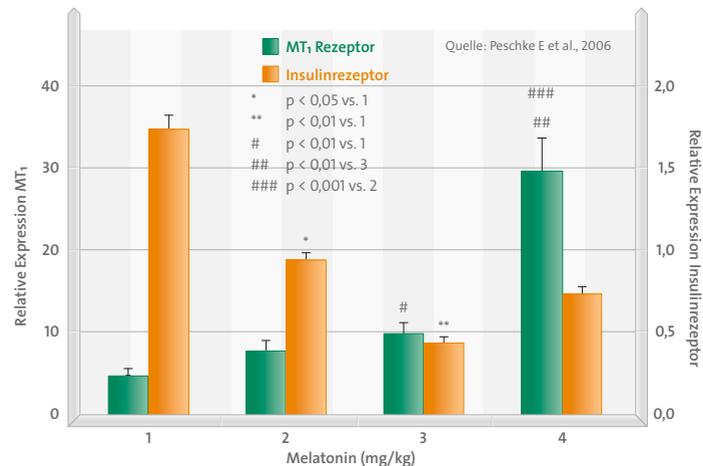
Peschke E; Frese T; Chankiewicz E; Peschke D; Preiss U; Schneyer U; Spessert R; Muhlbauer E

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Deutschland

elmar.peschke@medizin.uni-halle.de

Es bestehen funktionelle Wechselwirkungen zwischen den Betazellen des endokrinen Pankreas und der Hypophyse, in der das circadiane Molekül Melatonin mit seiner synchronisierenden Wirkung entsteht. Ziel dieser Studie war es, sowohl bei Diabetes-Patienten als auch in einem Modellversuch mit diabetischen Ratten eine mögliche Wechselwirkung zwischen Insulin und Melatonin aufzuzeigen.

Wir führten bei den Patienten und den Goto-Kakizaki-Ratten (GK-Ratten) mit Typ-2-Diabetes eine radioimmunologische Bestimmung der Glukose-, Insulin- und Melatoninspiegel durch. Die Expression der Melatoninrezeptoren im Pankreas und der Insulinrezeptoren in der Hypophyse sowie der Serotonin-N-Acetyltransferase (AANAT) wurde mittels Echtzeit-RT-PCR-Test (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) bestimmt. Die Aktivität des AANAT-Enzyms wurde in Gewebshomogenaten der Hypophyse gemessen.



Relative Rezeptor-Expression des MT<sub>1</sub>-Rezeptors im Pankreas und des Insulinrezeptors im Pinealorgan von Wistarratten (1 = am Tag; 2 = in der Nacht) sowie diabetischen Goto Kakizaki Ratten (3 = am Tag; 4 = in der Nacht).

Bei den Diabetes-Patienten war eine Abnahme der Melatoninkonzentration zu beobachten, während im Pankreas der GK-Ratten eine Hochregulierung der Melatoninrezeptor-mRNA festgestellt wurde. In den Inselzellen des Pankreas der GK-Ratten kam es zu einer Expression der mRNA für den Pankreas-Melatoninrezeptor MT<sub>1</sub>, der zuvor bei Ratten und in INS1-Zellen identifiziert worden war.

Neben seinem Auftreten in Tierzellen wurde das Transkript des MT<sub>1</sub>-Rezeptors durch RT-PCR auch im menschlichen Pankreas entdeckt. Während bei den Ratten die mRNA-Expression des MT<sub>1</sub>-Rezeptors im Pankreas stark erhöht war, war die Aktivität des AANAT-Enzyms in der Hypophyse verringert. Letztere Beobachtung korrelierte mit der Plasma-Melatoninkonzentration.

Die mRNA des Insulinrezeptors in der Hypophyse war bei den GK-Ratten in geringerer Menge vorhanden. Unseren Beobachtungen zufolge dürfte zwischen Melatonin und Insulin eine funktionelle Wechselwirkung bestehen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es bei der Diabetesgenese zu einer Abnahme der Melatoninkonzentration kommt.

## Funktion und Expression von Melatoninrezeptoren in Inselzellen des menschlichen Pankreas.

### Literaturhinweis

J Pineal Res, April 2008; 44(3):273-9 (ISSN: 1600-079X)

### Ramracheya RD;

Muller DS; Squires PE; Brereton H; Sugden D; Huang GC; Amiel SA; Jones PM; Persaud SJ

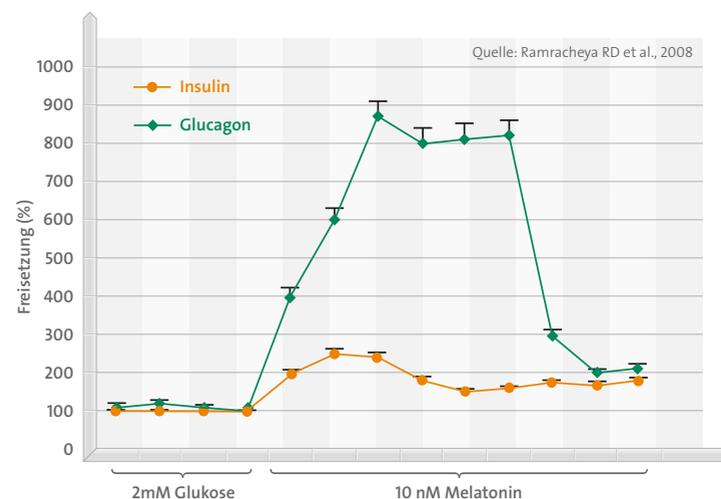
Beta Cell Development & Function Group, School of Biomedical & Health Sciences, King's College London, London, Vereinigtes Königreich.

Es ist bekannt, dass Melatonin die Insulinausschüttung der Beta-zellen bei Nagetieren durch Interaktion mit den Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub> und/oder MT<sub>2</sub> an der Zelloberfläche hemmt. Allerdings ist über die Funktion dieses Hormons in den Langerhans'schen Inselzellen der menschlichen Bauchspeicheldrüse nichts bekannt.

In der vorliegenden Studie wurde die Melatoninrezeptorexpression in menschlichen Inselzellen mittels RT-PCR-Test (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) untersucht. Die Wirkung von exogenem Melatonin auf die intrazelluläre Kalziumkonzentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ) bzw. die Hormonsekretion in den Inselzellen wurde jeweils mittels mikrofluorimetrischer Einzelzellmessung und Radioimmunassay untersucht. Anhand von RT-PCR-Amplifikationen war festzustellen, dass die menschlichen Inselzellen die mRNA-Kodierung für die Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub> exprimieren, wenngleich die mRNA-Expression für MT<sub>2</sub> sehr gering war.

Eine Einzelzellanalyse der mRNA-Expression des MT<sub>1</sub>-Rezeptors ergab, dass die Expression beim Menschen in den Alphazellen, jedoch nicht in den Betazellen der Langerhans'schen Inseln erfolgt. Beim Menschen wurde durch die Verabreichung von exogenem Melatonin die

Insulin und Glucagon Freisetzung bei einer Stimulation mit 2 mM Glukose oder 10 nM Melatonin von isolierten menschlichen Pankreasinseln.



Quelle: Ramracheya RD et al., 2008

Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ) in dissoziierten Inselzellen und die Glukagonsekretion in perfundierten Inselzellen stimuliert. Auch die Insulinausschüttung wurde stimuliert, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine parakrine Wirkung von Glukagon im Sinne einer Stimulierung der Betazellen zurückzuführen ist, da der MT<sub>1</sub>-Rezeptor in den Betazellen nicht vorhanden war. Melatonin führte in den menschlichen Inselzellen nicht zu einer Abnahme der Konzentration von zyklischem AMP (zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat).

Bei der Maus führte Melatonin jedoch zu einer Hemmung des zyklischen AMP in der Insulinoma-(MIN6)-Betazelllinie und auch die glukosestimulierte Insulinsekretion der MIN6-Zellen wurde gehemmt. Anhand dieser Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass Melatonin eine direkte stimulierende Wirkung auf die Alphazellen der menschlichen Langerhans'schen Inseln hat und die Insulinsekretion infolge einer erhöhten Glukagonausschüttung stimuliert wird.

Die Studienergebnisse belegen auch, dass die Wirkungsweise von Melatonin von der Spezies abhängt. In den Betazellen von Nagern hat es eine vorrangig inhibitorische Funktion, während es in den menschlichen Inselzellen eine stimulierende Wirkung besitzt.

## Zusätzliche Melatoningabe verbessert Schlafverhalten bei Kindern mit Epilepsie: randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

Im Rahmen dieser doppelt verblindeten, randomisierten, placebokontrollierten Studie an Kindern mit Epilepsie im Alter zwischen 3 und 12 Jahren wurde untersucht, wie sich bei diesen Kindern Melatonin zusätzlich zu einer Natriumvalproat-Monotherapie auf das Schlafverhalten auswirkt.

Zur Befragung mussten die Eltern einen Fragebogen ausfüllen. Von den 31 Patienten erhielten nach Randomisierung 16 zusätzlich Melatonin und 15 zusätzlich ein Placebo. Laut Fragebogen wies unsere Patientenpopulation eine zufriedenstellende innere Konsistenz auf (Cronbachs Alpha = 0,83). Der prozentuale Rückgang im medianen Gesamtschlaf-Score betrug in der Valproat+Melatonin-Gruppe 24,4 (Bereich 0,0 – 34,9) und in der Valproat+Placebo-Gruppe 14,0 (Bereich -2,2 – 18,8); dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $P < 0,05$ ). Der prozentuale Rückgang im medianen Parasomnie-Score lag in der Valproat+Melatonin-Gruppe bei 60 (Bereich 0,0 – 70,8) und in der

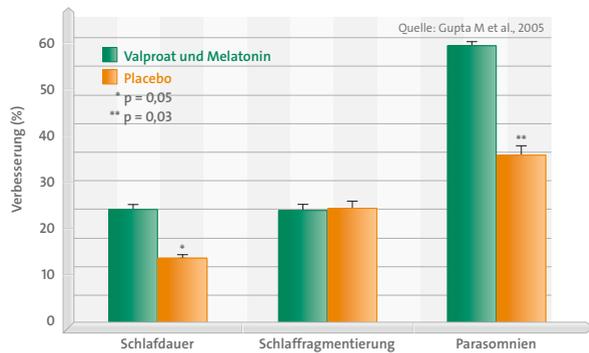
### Literaturhinweis

J Child Neurol, Februar 2005; 20(2):112-5 (ISSN: 0883-0738)

Gupta M; Aneja S; Kohli K

Department of Pharmacology, Lady Hardinge Medical College and Associated Hospitals, Neu-Delhi, Indien

madhurgupta@hotmail.com



Verbesserung (in %) der Schlafdauer, des Schlaffragmentierungs-Indexes sowie des Parasomnie-Indexes bei Kindern mit Epilepsie und gleichzeitiger Gabe von Valproate und Melatonin oder Placebo.

Das Alter der Erstmanifestation und die Art der Anfälle korrelierten nicht signifikant mit dem Gesamtschlaf-Score. Nachdem Schlafstörungen bei Epileptikern bekanntlich zu Komplikationen führen, kann Melatonin mit seinem weiten Sicherheitsfenster ein viel versprechendes Zusatztherapeutikum in der Behandlung von Epilepsie bei Kindern sein.

Valproat+Placebo-Gruppe bei 36,4 (Bereich 0,0–63,2); dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $P < 0,05$ ). Beim prozentualen Rückgang im Tagesmüdigkeits-Score und im Schlaffragmentierungs-Score waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Auch bei den Werten in der Subskala der Eltern-Kind-Interaktion zeigten sich zwischen den einzelnen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede.

## Melatonin bei Epilepsie: Erste Ergebnisse der Substitutionstherapie und erste klinische Ergebnisse.

### Literaturhinweis

Biol Signals Recept, Januar-April 1999; 8(1-2):105-10 (ISSN: 1422-4933)

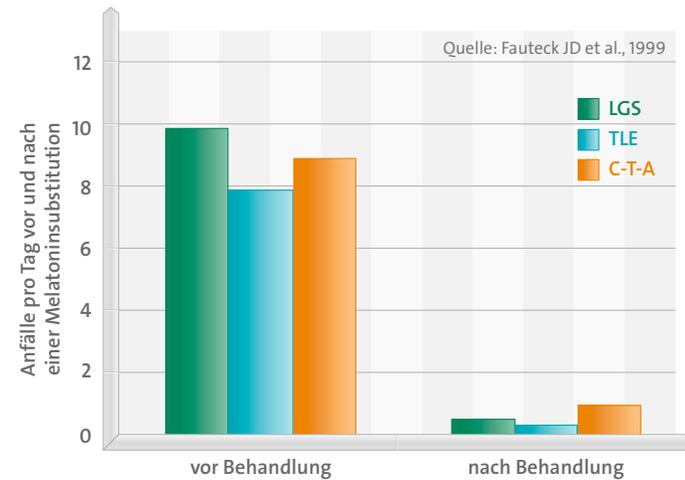
Fauteck J; Schmidt H; Lerchl A; Kurlemann G; Wittkowski W

Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Deutschland Germany

jandirk.fauteck@schering.de

Wird Kindern mit Schlafstörungen unterschiedlicher Ursache eine Einzeldosis von 5–10 mg des Zirbeldrüsenhormons Melatonin zur Schlafenszeit verabreicht, kann sich dies positiv auf die Häufigkeit der epileptischen Anfälle auswirken.

Wir konnten zeigen, dass sich das Schlafverhalten normalisieren und die bestehende Epilepsie positiv beeinflusst werden kann. Prätherapeutische Melatoninsekretionsprofile können neue Informationen zum Ursprung und zur Behandlung dieser Störungen liefern. In-vitro-Experimentalstudien legen nahe, dass diese Wirkung auf die Wechselbeziehungen zwischen Melatonin und melatoninspezifischen Rezeptoren im Neokortex zurückzuführen sein könnte. Aufgrund seines vorteilhaften Sicherheitsprofils kann Melatonin ohne Bedenken in der angegebenen Dosierung verabreicht werden und gilt als nützliches Antiepileptikum.



Anfallsfrequenz bei Kindern mit Lenox-Gastour-Syndrom (LGS), Temporallappenepilepsie (TLE) und tonisch-clonischen Attacken vor und nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Melatonin.

## Melatoninwerte sinken bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit kardialer autonomer Neuropathie.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Melatoninkonzentration bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu bestimmen und die Beziehung zwischen dem vegetativen Nervensystem und der Melatondynamik genauer zu untersuchen.

Sechsenddreißig Patienten mit Typ-2-Diabetes und 13 gesunde Probanden im gleichen Alter wurden in die Studie aufgenommen. Der circadiane Rhythmus der Melatoninsekretion wurde durch Messung der Melatoninspiegel im Serum zwischen 2.00–4.00 Uhr und 16.00–18.00 Uhr ermittelt. Bei Diabetes-Patienten mit autonomer Neuropathie, bei denen die Diagnose anhand der kardiovaskulären Reflexe, der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und der 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgte, wurde die zeitliche Dynamik der Melatoninausschüttung im Hinblick auf das vegetative Nervensystem neu bewertet.

In der Diabetes-Gruppe waren die nächtliche Melatoninkonzentration und die maximale nächtliche Melatoninausschüttung auf niedrigem Niveau ( $P = 0,027$  bzw.  $0,008$ ). Bei den Patienten mit autonomer Neuropathie war die Melatoninkonzentration sowohl nachts als auch tagsüber im Vergleich zu den gesunden Personen der Kontrollgruppe herabgesetzt ( $P < 0,001$ ).

### Literaturhinweis

J Pineal Res, August 2005; 39(1):43-9 (ISSN: 0742-3098)

Tutuncu NB; Batur MK; Yildirim A; Tutuncu T; Deger A; Koray Z; Erbas B; Kabakci G; Aksoyek S; Erbas T

Institut für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Fakultät, Hacettepe-Universität, Ankara, Türkei

tt04-k@tr.net

bzw. 0,004), während die Melatoninindynamik ähnlich war wie bei den Patienten der Kontrollgruppe ohne autonome Neuropathie.

Bei den Patienten mit autonomer Neuropathie war eine positive Korrelation zwischen der nächtlichen Melatoninkonzentration und den hohen und niedrigen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität (P = 0,005 bzw. 0,011) bzw. dem systolischen und diastolischen Blutdruck (P = 0,002 bzw. 0,004) während der Nacht zu beobachten. Die nächtliche Melatoninkonzentration und die Stärke des systolischen Druckabfalls während der Nacht waren negativ korreliert ( $r = -0,478$ ,  $P = 0,045$ ). Diese Studie kommt zum Ergebnis, dass die circadiane Rhythmik der Melatoninsekretion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes abgeschwächt ist und ein komplexer Zusammenhang zwischen verschiedenen Komponenten des vegetativen Nervensystems und der nächtlichen Melatoninsekretion besteht.

Von den Patienten mit autonomer Neuropathie haben jene mit einer besser erhaltenen Herzfrequenzvariabilität und die sogenannten «Non-Dipper» (Personen, bei denen der – in diesem Fall systolische – Blutdruck nachts um weniger als 10% gegenüber dem Tagesdruck abfällt) eine höhere maximale nächtliche Melatonausschüttung.

Parameter	Diabetiker mit Neuropathie	Diabetiker ohne Neuropathie	Gesunde Kontrollen	p Werte Gesunde vs. Pat. mit Neuropathie	p Werte Pat. mit vs. Pat. ohne Neuropathie
Tagesmelatonin (pg/ml)	6,9	16,7	14,5	0,004	0,004
Nachtmelatonin (pg/ml)	15,6	37,9	99,2	< 0,0001	0,013
Quotient Tag/Nacht Melatonin	3,2	5,9	8,9	0,009	ns
Herzfrequenzveränderungen Tag/Nacht	-1,9	-4	-10,7	0,008	ns

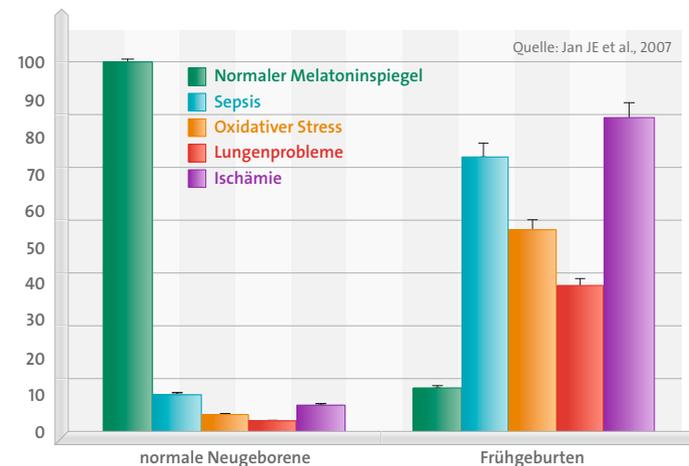
Quelle: Tutuncu NB et al., 2005 ns = nicht signifikant

Veränderungen der Melatoninsekretion sowie der Herzfrequenz bei Patienten mit und ohne Neuropathie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

## Nachweis des sinnvollen Einsatzes von Melatonin bei Frühgeborenen.

*Das in der Zirbeldrüse produzierte Melatonin reguliert die circadiane Rhythmik und beeinflusst das Schlafverhalten. Daneben schützt Melatonin das Gewebe auch vor Schäden, die durch freie Radikale und andere Toxine verursacht werden.*

Es wurde nachgewiesen, dass dieses Indolamin an der prä- und postnatalen Gehirnentwicklung (und Augenentwicklung) bzw. am intrauterinen Wachstum beteiligt ist. Wenn das mütterliche Melatonin fehlt, weisen Frühgeborene über einen längeren Zeitraum Melatoninmangel auf. Eine ergänzende Verabreichung von Melatonin mit seinem positiven Sicherheitsprofil kann dazu beitragen, dass die mit einer Frühgeburt verbundenen Komplikationen im Neugeborenenalter verringert werden. Wir sind der Meinung, dass diese Behandlung eine breite Palette an gesundheitlichen Vorteilen mit sich bringt, die Lebensqualität verbessert und Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen möglich macht.



### Literaturhinweis

J Pineal Res. Januar 2007; 42(1):22-7

Jan JE; Wasdell MB; Freeman RD; Bax M

Melatonin Research Group, Department of Psychiatry, BC Children's Hospital, Vancouver, BC, Kanada, und Child Health, Chelsea and Westminster Campus, Imperial College, London, Vereinigtes Königreich

jjan@cw.bc.ca

Vergleich von normalen vs. frühgeborenen Neugeborenen hinsichtlich der Melatonin synthese und verschiedenen Erkrankungen.

Postuliert wird ein direkter Zusammenhang von Melatoninmangel und der Entstehung von Komplikationen bei Frühgeburten.

## Doppelblinde Studie zur Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und die kognitiven und nicht kognitiven Funktionen bei Alzheimer-Demenz.

### Literaturhinweis

J Nippon Med Sch, August 2003; 70(4):334-41 (ISSN: 1345-4676)

Asayama K; Yamadera H; Ito T; Suzuki H; Kudo Y; Endo S

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Tokio, Japan

asayama@nms.ac.jp

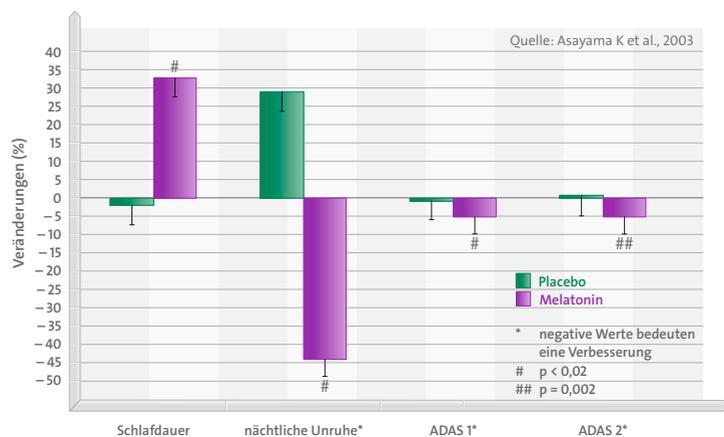
Wir haben im Vorfeld darüber berichtet, dass eine Lichttherapie am Morgen bei Personen mit Alzheimer-Demenz die Schlafdauer erhöht und die kognitiven Funktionen verbessert.

Wir führten eine doppelblinde Studie zur Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus bzw. auf die kognitiven und nicht kognitiven Funktionen bei Alzheimer-Demenz-Patienten durch. 9 Probanden wurde ein Placebo (PLA) und 11 Personen eine 3 mg-Dosis Melatonin (MLT) verabreicht. Das Durchschnittsalter lag bei 79,2 ± 6,4 Jahren (17 Frauen und 3 Männer).

Das Medikament wurde 4 Wochen lang täglich um 20.30 Uhr abends verabreicht. Die Schlafdauer und Aktivität wurde eine Woche vor und in der 4. Woche nach Verabreichung der Medikation mit Hilfe der Aktigraphie untersucht.

Die kognitiven und nicht kognitiven Funktionen wurden anhand der CDR-Skala (Clinical Dementia Rating), der MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) und der ADAS-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale) bewertet. Wir erhielten von 18 Patienten verwertbare aktigraphische Aufzeichnungen (PLA8, MLT10). Das durchschnittliche Verhältnis zwischen Schlafdauer und Veränderung und die Standardabweichung (SD) betragen bei Verabreichung des Placebos  $-0,2 \pm 13,7\%$  und bei Verabreichung von MLT  $33,2 \pm 37,6\%$ . Der durchschnitt-

Prozentuale Veränderungen der Schlafdauer, nächtlichen Unruhe, der kognitiven (ADAS 2) und nicht kognitiven (ADAS 1) Funktion bei Alzheimerpatienten nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Melatonin oder Placebo.

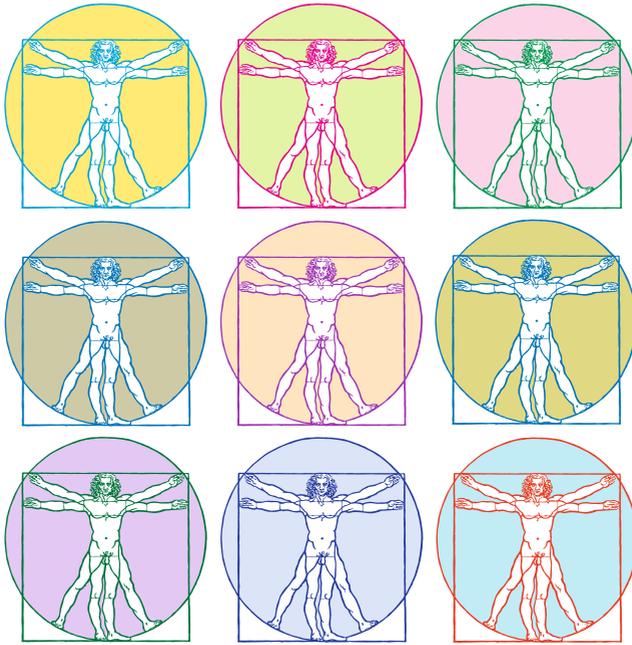


liche Aktivitäts-Score und SD betragen bei Verabreichung von PLA  $29,8 \pm 77,0\%$  und bei Verabreichung von MLT  $-44,9 \pm 21,9\%$ .

Melatonin führte in der MLT-Gruppe zu einer deutlichen Verlängerung der Schlafdauer ( $p = 0,017$ ) und zu einer Abnahme der Aktivität ( $p = 0,014$ ) während der Nacht (21.00 Uhr – 6.00 Uhr), während in Bezug auf die Schlafdauer oder Aktivität am Tag (6.00 Uhr – 21.00 Uhr) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu beobachten war. Ein Vergleich der Veränderung der kognitiven Funktionen auf der ADAS-Skala ergab eine durchschnittliche Veränderung und SD von  $0,3 \pm 3,7$  Punkten in der PLA-Gruppe und  $-4,3 \pm 3,6$  Punkten in der MLT-Gruppe.

Ein Vergleich der nicht kognitiven Funktionen auf der ADAS-Skala ergab eine durchschnittliche Veränderung und SD von  $-0,8 \pm 1,0$  Punkten in der PLA-Gruppe und  $4,1 \pm 2,2$  Punkten in der MLT-Gruppe. Deutliche Unterschiede zwischen der PLA-Gruppe und der MLT-Gruppe waren auch beim Vergleich der Verbesserung der kognitiven Funktionen ( $p = 0,017$ ) und nicht kognitiven Funktionen ( $p = 0,002$ ) auf der ADAS-Skala zu erkennen. Keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren bei der Verbesserung auf der MMSE-Skala festzustellen.

Unter Melatonin kam es zu einer Verbesserung der Schlafdauer und Aktivität während der Nacht, allerdings zu keiner nennenswerten Verbesserung in Bezug auf Schlafpausen und Aktivität während des Tages. Melatonin dürfte zwar eine geringere Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus haben als die bereits erwähnte Lichttherapie am Morgen, führt aber zu einer Verbesserung der kognitiven und nicht kognitiven Funktionen. Melatonin schien in der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz von Nutzen zu sein.



# VitaBasix®

*Stop Aging. Start Living!*

LHP Inc., P.O. Box 4237  
NL-6202 WB Maastricht

Tel.: 00800-1570 1570  
Fax: 00800-1570 1590

oder 0031-43-7999 317  
oder 0031-43-7999 335

[www.vitabasis.com](http://www.vitabasis.com)  
[info@vitabasis.com](mailto:info@vitabasis.com)