

Im Blickpunkt

MELATONIN – EIN NEUROHORMON ALS ALLHEILMITTEL?

Nach Vitamin E (a-t 6 [1989], 60), Selen (a-t 2 [1987], 22) und Coenzym Q10 (a-t 7 [1993], 72) heißt das neue Wundermittel Melatonin. Dem körpereigenen Stoff werden Wirkungen gegen Krebs und Altern nachgesagt. In den USA findet das dort frei erhältliche Hormon reißenden Absatz. In Großbritannien gelten seit kurzem Verkaufsbeschränkungen. Etwa seit März wird Melatonin auch in Deutschland angeboten¹ – 60 Kapseln zu 2,5 mg für rund 30 DM. Anfang November löste ein Fernsehbeitrag² eine Welle von Nachfragen aus. Inzwischen erklärt das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin die Vermarktung als „Nahrungsergänzungsmittel“ für illegal, da Melatonin pharmakologische Wirkungen entfaltet, aber nicht als Arzneimittel zugelassen ist.³

Doch wer in namhaften Pharmakologiebüchern den Stand der Melatonin-Forschung nachlesen möchte, stößt durchweg auf Fehlanzeige. Das Neurohormon wird in der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) über zwei enzymatische Schritte aus Serotonin gebildet. Das lipophile Molekül hat Zwittereigenschaften. Es wirkt einerseits wie Neurotransmitter über Rezeptoren auf der Zellmembran (ähnlich wie Serotonin, Adrenalin), andererseits wie Steroidhormone (z.B. Glukokortikoide) über Rezeptoren im Zellkern. Melatoninrezeptoren im Zellkern menschlicher B-Lymphozyten unterdrücken die Expression des Schlüsselenzyms der Leukotriensynthese (5-Lipoxygenase). Leukotriene spielen bei der Allergie und Immunreaktion eine Rolle.⁴ Experimentell wirkt das Neurohormon als doppelt so starker Radikalfänger wie Vitamin E (a-t 11 [1994], 104).⁵ Melatonin soll die sog. natürlichen Killerzellen stimulieren und streßbedingter Immunsuppression entgegenwirken.⁶ Italienische Ärzte beobachten Besserung einer chronischen, steroidresistenten Sarkoidose bei zwei 34- und 45jährigen Frauen unter Melatoninbehandlung.⁷

Das hauptsächlich nachts ausgeschüttete Neurohormon steuert offensichtlich die „innere Uhr“ mit **Schlaf/Wachrhythmus**. Licht bremst die Sekretion.⁶ Bei blinden Menschen ist der zirkadiane Rhythmus oft beeinträchtigt.⁸ Mit zunehmendem Lebensalter sinkt die Ausschüttung.⁶ Bei alten, unter Schlaflosigkeit leidenden Menschen finden sich niedrigere nächtliche Spitzenspiegel als bei Gleichaltrigen mit ungestörtem Schlaf.⁹ Starke elektromagnetische Felder („Elektrosmog“) senken bei Tieren die nächtlichen Spitzenspiegel.¹⁰

Als **Schlafmittel** wird Melatonin seit Jahren mit einigem Erfolg klinisch untersucht.¹¹ Eine von US Air Force und NASA unterstützte Doppelblindstudie¹² mit gesunden jungen Männern belegt die dosisabhängige hypnotische Wirkung geringer Dosen (0,1 mg bis 10 mg) während des Tages. Dabei erreichen die Plasmaspiegel nach Einnahme kleiner Dosen von 0,1 mg bis 0,3 mg – also dem Zwanzigstel bis Fünfzigstel oft verwendeter Dosierungen – Werte, die den natürlichen Spitzenspiegeln der Nacht entsprechen. Die Autoren vergleichen das Muster der gemessenen Veränderungen mit dem der Benzodiazepine. Als „Schlafmittel“ scheint Melatonin keine Hangoversymptomatik auszulösen. Gestörter zirkadianer Rhythmus durch Schichtarbeit oder Zeitverschiebung bei Fernreisen („jet lag“; a-t 9 [1986], 81) sowie Schlafstörungen z.B. bei Blindheit könnten Anwendungsgebiete werden. Langzeitstudien zu Nutzen und Risiken fehlen.¹

Vermutet werden Einflüsse auf den **Sexualhormon-Haushalt**. Erhöhte Spiegel sollen die Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons hemmen. Eingenommenes Melatonin stimuliert die Prolaktin-Ausschüttung. Bei Säugtieren mit jahreszeitlich gebundener Aufzucht der Nachkommen reguliert die längere Melatonin-Sekretion in Win-

ternächten offensichtlich die Fortpflanzungsfähigkeit. In den Niederlanden wird die Kombination mit dem Gestagen Norethisteron (MICRONOVUM u.a.) als orales Kontrazeptivum erprobt.⁶ Von der Unterdrückung ovulatorischer Zyklen durch ein östrogenfreies Kontrazeptivum erhofft man sich Schutz vor **Brustkrebs** bei Langzeitanwendung.¹³ Im Laborversuch verzögert Melatonin das Wachstum bestimmter Brustkrebs-Zelllinien.⁶ Die kombinierte Anwendung mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) wird bei Mammakarzinomen, die unter dem Antiöstrogen fortschreiten, erprobt.¹⁴

Über die langfristigen Risiken des in unphysiologischen Dosierungen zugeführten, akut offensichtlich wenig toxischen Hormons ist wenig bekannt. Immunstimulierende Effekte könnten Personen mit Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen oder Rheuma gefährden. Die Behandlung von Schlafstörungen und Depressionen mit der Serotonin/Melatonin-Vorstufe L-Tryptophan (KALMA u.a.) mußte wegen des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms abgebrochen werden (a-t 5 [1991], 47).^{***}

FAZIT: Das Zirbeldrüsenhormon Melatonin steuert vermutlich den Schlaf/Wachrhythmus. Bislang wurde die Wirksamkeit von Melatonin vor allem bei Schlafstörungen von Personen mit beeinträchtigter Zirkadianrhythmik untersucht. Schichtarbeiter, Blinde, Flugzeugbesatzungen und alte Menschen mit gestörter Melatoninsekretion können profitieren. Für Schlafstörungen anderer Genese fehlen Wirksamkeitsbelege. Wegen der möglichen Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit wird von der Einnahme auch kleiner Dosen (0,1 mg bis 10 mg) am Tage abgeraten. Höhere Dosen (über 10 mg) können Stimmung und Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Aufgrund seiner vielfältigen Wirkungen und der unbekannteren Langzeitverträglichkeit sollte das Neurohormon derzeit nur in kontrollierten Studien angewendet werden.

1 ABDA: Pharm. Ztg. **140** (1995), 4044

2 SCHREINEMAKERS LIVE, SAT 1 TV

3 Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin: Pressedienst 22, vom 30. Oktober 1995

4 STEINHILBERT, D. et al.: J. Biol. Chem. **270** (1995), 7037

5 PIERI, C. et al.: Life Sci. **55** (1994), PL 271

6 WEBB, S. M., M. PUIG-DOMINGO: Clin. Endocrinol. **42** (1995), 221

7 CAGNONI, M. L. et al.: Lancet **346** (1995), 1229

8 SACK, R. L., A. J. LEWY: Ann. Med. **25** (1993), 303

9 HAIMOV, I. et al.: Brit. Med. J. **309** (1994), 167

10 REITER, R. J.: Rev. Environ. Health: **10** (1994), 171

11 GARFINKEL, D. et al.: Lancet **346** (1995), 541

12 DOLLINS, A. B. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **91** (1994), 1824

13 COHEN, M. et al.: Breast Cancer Res. Treatm. **33** (1995), 257

14 LISSONI, P. et al.: Br. J. Cancer **71** (1995), 854

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Norethisteron: in MICRONOVUM (A, CH)

Salbutamol: SULTANOL (A) ECOVENT (CH)

Salmeterol: SALMETEROL ALLEN (A) SEREVENT (CH)

Tamoxifen: NOLVADEX (A, CH)

Neueinführung

SALMETEROL (AEROMAX, SEREVENT) – EIN DOSIERINHALAT NEUEN TYPUS?

„Mehr Unabhängigkeit für Asthmapatienten“¹ verspricht Glaxo Wellcome für den lang wirkenden inhalativen Beta₂-Agonisten Salmeterol (AEROMAX, SEREVENT), der seit Oktober in Deutschland erhältlich ist. Ein problemloses Produkt für die Langzeitbehandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen könnte man folgern – doch weit gefehlt: Wenige Monate nach der Einführung in Großbritannien vor fünf Jahren mußte Glaxo Wellcome Werbeaussagen klarstellen, und das britische Committee on Safety of Medicines warnte vor der Fehlanwendung von Salmeterol.² In den USA spricht ein „Dear Doctor“ Letter, der kurz nach Markteinführung wegen „schwerer akuter Atemwegsreaktionen einschließlich Todesfällen“³ notwendig wurde, für ein erklärungsbedürftiges Produkt im Sinne der bestimmungsgemäßen Anwendung (siehe Kasten S. 116).

EIGENSCHAFTEN: Salmeterol unterscheidet sich von anderen Betasympathomimetika wie Salbutamol (SULTANOL u.a.) durch seine lipophile Phenylalkylseitenkette. Auf diese werden Besonder-