DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 40, S. 37; Ausgabe 05 / 2006

Melatonin gegen Schlafstörungen?

In den USA wird Melatonin, das als „Food supplement" rezeptfrei auf dem Markt ist, in großen Mengen von Menschen mit Schlafstörungen konsumiert. Melatonin ist das Hormon der Zirbeldrüse (Glandula pinealis), das bei Dunkelheit vermehrt sezerniert wird. Das endogene Melatonin hat somnogene Effekte und ist neben anderen Faktoren an der Etablierung eines zirkadianen Wach-/Schlafrhythmus beteiligt. Die nächtliche Plasma-Melatoninkonzentration ist bei Kindern viel höher als bei älteren Menschen. Beginnend mit der Pubertät nimmt die Melatonin-Sekretion ab (1, 2; s.a. 3).

Im BMJ erschien kürzlich eine Metaanalyse kanadischer Autoren (4) von Studien über die Wirksamkeit exogenen Melatonins zur Behandlung sekundärer Schlafstörungen (Patienten mit Demenz, Schizophrenie, Depression, Kinder mit Entwicklungsstörungen, tuberöser Sklerose etc.) und zur Behandlung von Schlafstörungen infolge Schlafentzugs durch Schichtarbeit oder Jet lag (s.a. 3). Die Studien mussten plazebokontrolliert und randomisiert sein.

Sechs Studien mit insgesamt 97 Patienten, die an *sekundären Einschlafstörungen* litten, ergaben eine durchschnittliche Verkürzung der Einschlaflatenz um 13 Minuten im Vergleich mit Plazebo. Das Ergebnis verfehlte knapp die Signifikanz. Die Durchschlafzeit nahm bei diesen Patienten knapp signifikant um etwa 2% zu. Neun Studien an 427 Personen mit *Schlafstörungen infolge Schlafentzugs* (Jet lag oder Schichtarbeit) ergaben eine Verkürzung der Einschlaflatenz nach Melatonin um nur eine Minute. Dieser Effekt war nicht signifikant. Die Analyse von UAW ergab keinen Unterschied zwischen Verum und Plazebo. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass exogenes Melatonin, beim Zubettgehen genommen, keinen klinisch relevanten Effekt auf die Schlafqualität hat.

In einem begleitenden Editorial von A. Herxheimer aus London (5) wird die enorme Heterogenität der von Buscemi et al. (4) ausgewerteten Studien hinsichtlich Ursachen der sekundären Schlafstörungen und Dosierung von Melatonin hervorgehoben. Auch sei es problematisch, Studien über Schlafstörungen infolge Jet lag und wegen Schichtarbeit in einen Topf zu werfen. Der Kommentator hatte im Jahr 2002 selbst einen Cochrane-Review über den Effekt von Melatonin bei *Einschlafstörungen* nach West-Ost-Flügen über mindestens fünf Zeitzonen (0,5-5 mg zwischen 22 und 24 Uhr Ortszeit eingenommen) verfasst und eine deutliche und klinisch bedeutsame Verkürzung der Einschlaflatenz gefunden. Fünf mg waren effektiver als kleinere Dosen (6).

Interessant ist weiterhin eine Studie von I.V. Zhdanova aus der Arbeitsgruppe von Wurtmann in Boston (7), in der der Effekt verschiedener Dosen (0,1, 0,3 und 3 mg) von Melatonin auf *Durchschlafstörungen* älterer gesunder Menschen im Vergleich mit gleich alten Menschen ohne Durchschlafstörungen untersucht wurde. Beide Probandengruppen hatten sehr niedrige nächtliche Plasma-Melatoninkonzentrationen. Die 0,3-mg-Melatonin-Dosis führte zu Plasma-Konzentrationen wie bei jungen Erwachsenen, während die Werte nach 3 mg stark erhöht waren. Die Durchschlafzeit

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

(Schlafeffizienz) nahm nur bei den Probanden mit Durchschlafstörungen nach allen drei Dosen signifikant zu, am besten nach 0,3 mg Melatonin. Als UAW nach 3 mg Melatonin trat eine nächtliche Hypothermie auf. Die Tatsache, dass auch die Normal-Schläfer sehr niedrige, altersübliche, Melatoninkonzentrationen im Blut hatten, spricht dafür, dass Melatonin nur einer von mehreren schlafregulierenden Faktoren ist, dessen Reduktion bei manchen Menschen zu Einschlafstörungen führt, bei anderen weniger oder nicht. Sehr kleine (physiologische) Dosen exogenen Melatonins können die Schlafdauer, wenn diese verkürzt ist, offenbar verlängern. Diese sorgfältig durchgeführte Studie ist informativer als manche Metaanalyse, bedarf aber der Bestätigung durch andere Untersucher.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die per Import zu beziehenden Melatoninpräparate, meist aus den USA, keine für Medikamente übliche Qualitätskontrolle durchlaufen (7). Wir haben im AMB mehrfach über ein schweres Myalgie-Eosinophilie-Syndrom berichtet, dass in den USA bei vielen Patienten, die Tryptophan (biogene Ausgangssubstanz von Melatonin) als Schlafmittel eingenommen hatten, aufgetreten war (8). Dieses zum Teil tödlich verlaufende Syndrom war nicht durch Tryptophan selbst (eine essentielle Aminosäure) verursacht worden, sondern durch eine Verunreinigung in einem aus Japan importierten Tryptophan-„Food-supplement".

Fazit: Melatonin scheint ein wirksames Mittel zur Verkürzung der Einschlaflatenz nach langen Interkontinentalflügen in West-Ost-Richtung zu sein. Sehr kleine Dosen (1 mg) können auch bei älteren Menschen mit Durchschlafstörungen wirksam sein. Problematisch ist die fehlende Überwachung der Qualität von Melatonin-Präparaten durch Zulassungsbehörden.

Literatur

1. Salti, R., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, **85**, 2137.
2. Wurtman, R.J.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, **85**, 2135.
3. AMB 1996, **30**, 41.
4. Buscemi, N., et al.: Brit. Med. J. 2006, **332**, 385.
5. Herxheimer, A.: Brit. Med. J. 2006,**332**, 373.
6. Herxheimer, A., und Petrie, K.J.: Cochrane Database Syst. Rev. 2002;(1):CD001520
7. AMB 1996, **30**, 63.
8. AMB 1990, **24**, 46 und 64; 1992, **26**, 63.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.