



# Wissenschaftliche Zusammenfassung Melatonin

## Abstract

Melatonin ist ein Hormon des Menschen, das von der Zirbeldrüse des Gehirns produziert und freigesetzt wird. Der zirkadiane Rhythmus (biologischer Tag-Nacht-Rhythmus) der Melatoninproduktion und -ausschüttung dient als wichtiges Zeitgeber-Signal für verschiedene Körperfunktionen. Er reagiert auf Lichtsignale, die von der Netzhaut über einen inneren Taktgeber im Hypothalamus, dem Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems und des endokrinen Systems, weitergeleitet werden. Unregelmäßigkeiten und Störungen in diesem Rhythmus können eine zugrunde liegende Ursache für multiple Erkrankungen beispielsweise neurologische Erkrankungen oder Schlafstörungen sein<sup>1</sup>. Die Verwendung von Melatonin als therapeutisches Präparat oder in Form von Nahrungsergänzungsmittel ist bereits weit verbreitet und Gegenstand vieler wissenschaftlicher Studien<sup>2,3,4</sup>.

## Einleitung

Melatonin ist allgegenwärtig bei allen Wirbeltieren vorhanden und wird von der *Glandula pinealis* (Zirbeldrüse) des Gehirns in einem rhythmischen Muster freigesetzt. Nachts beziehungsweise in Anwesenheit von Dunkelheit erreicht die Melatoninproduktion ihren Höhepunkt, während sie tagsüber durch Lichteinwirkung gehemmt wird<sup>5</sup>. Im Schlaf-Wach-Rhythmus spielt Melatonin eine entscheidende Rolle im menschlichen Organismus, da Schlaf als physiologischer und verhaltensbezogener Prozess für die Körperregulation und die Lebensqualität in jedem Alter von großer Bedeutung ist<sup>2</sup>. In diesem Papier werden die Wirkmechanismen hinter den potenziell gesundheitlichen Vorteilen von Melatonin beleuchtet und vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Datenlage dargestellt.

## Struktur und Eigenschaften von Melatonin

Melatonin ist ein endogenes Indolamin (Abbildung 1), das von der Zirbeldrüse produziert und nach dem zirkadianen Rhythmus ausschließlich nachts in den Blutkreislauf abgegeben wird. Seine zwei funktionellen Gruppen sind entscheidend für sowohl die Spezifität der Rezeptorbindung als auch für seine Amphiphilie. Diese Eigenschaften ermöglichen es dem Molekül, in jede Zelle, jedes Kompartiment oder jede Körperflüssigkeit einzudringen<sup>2,5</sup>. Je nach Kompartiment übernimmt Melatonin dort seine Aufgaben als Schlafregulator, Antioxidant, Neuroprotektor oder Immunregulator<sup>6</sup>.

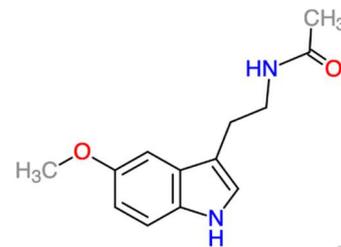


Abbildung 1: Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)

## Physiologie des Melatonins

Die Sekretion von Melatonin wird durch einen endogenen Taktgeber im Hypothalamus gesteuert. Das amphiphile Hormon ist sowohl in Lipiden als auch in Wasser gut löslich, was seine Passage durch verschiedene Zellmembranen erleichtert. Nach seiner Freisetzung in den Blutkreislauf verteilt es sich in verschiedene Körperflüssigkeiten, Gewebe und Zellkompartimente. Die Sekretion erfolgt hauptsächlich während der Nacht, wobei die höchsten Plasmaspiegel in der Regel zwischen 03:00 und 04:00 Uhr morgens erreicht werden, abhängig vom individuellen Chronotyp. Während des Tages sind die Melatonin-spiegel entweder nicht nachweisbar oder bei erholtten Personen sehr niedrig. Zirkulierendes Melatonin erreicht sämtliche Körpergewebe und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um neuronale Aktivitäten zu modulieren<sup>7</sup>. Melatoninrezeptoren befinden sich neben dem Hypothalamus auch in zerebralen Blutgefäßen, Koronargefäßen, thermoregulatorischen Zellen sowie einigen Zellen des Immunsystems<sup>8</sup>. Die Leber baut über 90 % des zirkulierenden Melatonins ab<sup>7</sup>.

**Wofür wird Melatonin noch verwendet?**

Die tägliche Einnahme von Melatonin trägt unter anderem zur Linderung von depressiven Verstimmungen und Schlafstörungen sowie zur Reduktion freier Radikale und zur Senkung proinflammatorischer Marker bei <sup>6</sup>. Diese sowie weitere potenzielle Vorteile von Melatonin werden im Folgenden aufgeführt.

**1. Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus**

Unzureichender Schlaf, sei es hinsichtlich der Quantität oder Qualität (z.B. durch eine zu kurze Tiefschlaf-Phase), stellt einen bekannten Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen dar, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck, Gefäß- und Stoffwechselstörungen sowie neurokognitive Beeinträchtigungen. Dies führt nicht nur zu einer erhöhten Mortalität, sondern auch zu einer erheblichen Belastung für das Gesundheitssystem <sup>2</sup>. Schlafstörungen verursachen zudem signifikante Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen und anderen wichtigen Lebensbereichen. Fast ein Drittel der Weltbevölkerung ist von Schlafstörungen betroffen, insbesondere von Schlaflosigkeit, deren Hauptursachen in stressbedingten Arbeitsbedingungen und dem fortschreitenden Alter liegen <sup>2</sup>. In einer Metaanalyse von Brzezinski et al. wurde eine signifikant geringere Einschlafzeit um 4 Minuten, eine erhöhte Schlaffeffizienz um 2,2% und eine erhöhte Gesamtschlafdauer um 12,8 Minuten während der Behandlung mit Melatonin beschrieben <sup>3</sup>. Dosierungen von 1 mg bis 6 mg Melatonin haben sich als wirksam zur Förderung des Schlafes bei Erwachsenen erwiesen. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um die optimale Mindestdosis festzulegen <sup>9</sup>.

**2. Linderung von Schlafstörungen und Jetlag**

Jetlag betrifft oft Flugreisende, die mehrere Zeitzonen passieren. Er tritt auf, wenn der innere Rhythmus des Körpers nicht mit dem Tag-Nacht-Rhythmus des Zielorts synchron ist. Eine Metaanalyse von Herxheimer et al. untersuchte zehn Studien zum Einfluss von Melatonin auf Jetlag. Acht von zehn Studien zeigten, dass die Einnahme von Melatonin kurz vor der gewünschten Schlafenszeit am Zielort (zwischen 22:00 und 24:00 Uhr) den Jetlag bei Reisen über fünf oder mehr Zeitzonen reduziert. Die geschätzte *Number Needed to Treat* liegt bei 2, basierend auf den einzigen beiden Studien, die ausreichende Daten bereitstellten. Der Nutzen scheint umso größer zu sein, je mehr Zeitzonen überquert werden, und geringer bei Flügen in Richtung Westen <sup>10</sup>. Melatonin zeigt sich also als ein bewährter Wirkstoff mit synchronisierender und schlaffördernder

Wirkung bei Jetlag. Besonders vorteilhaft ist die Kombination aus Melatonin, Tageslicht und Bewegung, um die Rhythmen neu abzustimmen und Jetlag-Symptome zu lindern. Insbesondere die kombinierte Behandlung mit Licht und Melatonin erwies sich als besonders wirksam <sup>11</sup>. Eine Empfehlung für die Prävention und Behandlung von Jetlag für Flüge zwischen 10-14 Stunden in Richtung Osten oder Westen findet sich in Tabelle 1.

Voranpassung durch:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• langes Aufbleiben bei hellem Außenlicht</li> <li>• beim Aufstehen eine nicht-schlaffördernde Dosis Melatonin (1 mg)</li> <li>• vor Reiseantritt eine ausreichende Menge an Schlaf</li> </ul>
Tag des Fluges:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beim Aufstehen eine nicht-schlaffördernde Dosis Melatonin (1 mg)</li> </ul>
Am Zielort:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Minuten Bewegung im freien zwischen 08:00-11:00 und 13:00-16:00</li> <li>• Einnahme von 5 mg Melatonin vor dem Schlafen gehen</li> </ul>

**Tabelle 1:** Empfehlung für die Prävention und Behandlung von Jetlag für Flüge zwischen 10-14 Stunden in Richtung Osten oder Westen, adaptiert nach Brown et al., Melatonin and its relevance to jet lag, März 2009 <sup>11</sup>

**3. Unterstützung des Immunsystems**

Eine zunehmende Zahl an Studien belegt die Rolle von Melatonin in der Immunfunktion, wobei hohe Melatoninspiegel verschiedene Parameter des Immunsystems fördern können. Das Vorhandensein von Melatoninrezeptoren in verschiedenen lymphatischen Organen und Lymphozyten deutet auf mehrere Wirkmechanismen hin. Eine langfristige Verabreichung von Melatonin steigert die Aktivität der T-Helferzellen sowie die IL-2-Produktion und hemmt die Genexpression der 5-Lipoxygenase in menschlichen Lymphozyten.

Melatonin wird eine doppelte Funktion als Immunmodulator zugeschrieben: einerseits aktiviert es das Immunsystem nach akuten Herausforderungen wie bakteriellen oder viralen Infektionen durch die Verstärkung der Th1-Zellaktivität, der Makrophagenfunktion und der Zytokinproduktion, andererseits beeinflusst es langfristig die zirkadiane Modulation der Immunfunktionen, was Auswirkungen auf die Hämatopoese und die Thymozytenmitose haben kann <sup>8</sup>.

### 4. Antioxidative Wirkung/ Schutz vor Zellschäden

In-vivo-Studien zeigen, dass Melatonin effektiv vor Schäden durch freie Radikale schützen kann, die durch verschiedene Auslöser entstehen. Das Hormon besitzt offenbar mehrere Mechanismen, um die Entstehung freier Radikale zu reduzieren oder sie nach ihrer Bildung zu neutralisieren. Als gut resorbierbares Molekül, das sich an den Zellkern binden kann, erweist es sich als ein stärkeres Antioxidans als Glutathion, Mannitol oder Vitamin E. Diese Wirkung erzielt Melatonin ohne die Beteiligung von Membranrezeptoren, was darauf hinweist, dass es wichtige Stoffwechselfunktionen in jeder Zelle des Körpers erfüllt, nicht nur in solchen mit spezifischen Membranrezeptoren für Melatonin <sup>8,12</sup>.

### 5. Verbesserung der Stimmung

In Tiermodellen hat exogenes Melatonin eine gewisse antidepressive Wirkung gezeigt. Beim Menschen zeigte sich, dass nur die Ergänzung einer bestehenden antidepressiven Therapien mit chronobiotischen Medikamenten wie Melatonin das Gesamtergebnis verbessern kann. Klinisch signifikante antidepressive Effekte bei Erwachsenen konnten aber auf das Melatonin- Analogon Agomelatin zurückgeführt werden. Melatonin bietet das Potenzial, als Haupt- oder Zusatzmedikament bei einer Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen eingesetzt zu werden, die durch dauerhafte Störungen des zirkadianen Rhythmus gekennzeichnet sind <sup>13</sup>.

### 6. Schutz der Augengesundheit

Im Auge wird Melatonin in der Netzhaut und im Ziliarkörper produziert. Die fortlaufende Regeneration von Melatonin stellt eine wesentliche antioxidative Schutzfunktion für den vorderen und hinteren Augenbereich dar. Bei Neugeborenen ist die Melatoninproduktion jedoch gering und nimmt im Alter allmählich ab, wodurch ältere Menschen möglicherweise anfälliger für degenerative Augenerkrankungen werden, die durch freie Radikale verursacht werden. Eine Melatonin-

Supplementierung, bekannt für ihre starke antioxidative Wirkung, kann daher besonders für ältere Menschen als präventive Maßnahme zum Erhalt der Sehfunktion in Betracht gezogen werden. Prophylaktische Melatoninbehandlungen könnten für Risikogruppen, wie ältere Menschen, Diabetiker und Raucher, einen wichtigen Ansatz zur Erhaltung des Sehvermögens darstellen und sind ein zentrales Forschungsthema im Bereich der Augengesundheit <sup>14</sup>.

### 7. Unterstützung der Herz- Kreislauf- Gesundheit

Mehrere Herzerkrankungen sind auf Schäden durch freie Radikale und entzündliche Prozesse zurückzuführen. Die positiven Effekte einer Melatonin-Verabreichung gegen diese Erkrankungen basieren auf seiner direkten Funktion als Radikalfänger, seinen indirekten antioxidativen Eigenschaften und seiner entzündungshemmenden Wirkung. Melatonin interagiert effektiv mit verschiedenen reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (rezeptorunabhängige Effekte) und reguliert antioxidative Enzyme nach oben sowie pro-oxidative Enzyme nach unten (rezeptorabhängige Effekte). Darüber hinaus dringt Melatonin in alle Zell- und subzellulären Bereiche ein und überwindet morphophysiologischen Barrieren und dringt leicht in Herzmuskelzellen ein. Diese Erkenntnisse sind wichtig für den Schutz, den Melatonin bei herzbedingten Erkrankungen bietet, die durch oxidativen Stress ausgelöst werden. Es reduziert molekulare und zelluläre Schäden, die durch kardiale Ischämie oder durch eine Reperfusion verursacht werden, bei denen zerstörerische freie Radikale beteiligt sind. Darüber hinaus tragen die entzündungshemmenden und antioxidativen Eigenschaften von Melatonin ebenfalls zum Schutz vor Atherosklerose bei <sup>15</sup>.

### 8. Förderung der Knochengesundheit

Störungen des zirkadianen Rhythmus durch Schichtarbeit, Alterung oder nächtliche Lichteinwirkung sind mit Knochenschwund und einem erhöhten Risiko für Frakturen verbunden. Die Wiederherstellung der nächtlichen Melatoninspitzen auf normale oder therapeutische Werte durch gezielte Melatonin-Supplementierung hat in verschiedenen Modellen schützende Effekte auf die Knochen gezeigt. Melatonin ist ein einzigartiges Molekül mit vielseitigen molekularen Wirkungen: Es wirkt entweder über Melatoninrezeptoren auf der Plasmamembran oder in den Mitochondrien oder rezeptorunabhängig als Antioxidans und Radikalfänger.

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Melatonin

Dadurch fördert es die Osteoblastogenese, hemmt die Osteoklastogenese und verbessert die Knochendichte. Seine zusätzlichen Effekte auf den circadianen Rhythmus und die Lebensqualität bei alternden Menschen sowie sein gutes Sicherheitsprofil machen es zu einem idealen Kandidaten für den Schutz vor Knochenschwund in gefährdeten Bevölkerungsgruppen. Die jüngste Entdeckung mitochondrialer Melatoninrezeptoren eröffnet zudem vielversprechende Forschungsansätze, um die Rolle dieser Rezeptoren in Melatonin-vermittelten Prozessen im Körper, insbesondere im Hinblick auf die Knochengesundheit, besser zu verstehen <sup>16</sup>.

### Zusammenfassung

Aufgrund der weiten Verbreitung von Melatoninrezeptoren im Körper gibt es zahlreiche potenzielle therapeutische Anwendungsgebiete für diesen Stoff <sup>7</sup>. Insbesondere sind die positiven Effekte der Melatonin-Supplementierung auf den zirkadianen Rhythmus und die damit verbundene Schlafqualität bei Erwachsenen hervorzuheben <sup>2</sup>. Darüber hinaus zeigt sich die therapeutische Anwendung von Melatonin aber auch förderlich im Bereich der Immunmodulation, der Prävention von Atherosklerose oder der synergistischen Wirkung bei psychischen Erkrankungen <sup>13,17</sup>. Die gute Verfügbarkeit von Melatonin und seine toxikologische Unbedenklichkeit machen es zu einem vielversprechenden Forschungsgegenstand, um die Auswirkungen einer therapeutischen Modulation des melatoninergen Systems auf die zirkadiane Hämodynamik und den Rhythmus unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen zu untersuchen <sup>17</sup>.

### Quellen

1. Pévet, P. (2002). Melatonin. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 57-72.
2. Fatemeh, G., Sajjad, M., Niloufar, R., Neda, S., Leila, S., & Khadijeh, M. (2022). Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*, 1-12.
3. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):41-50. doi:10.1016/j.smr.2004.06.004
4. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010;8:51. Published 2010 Aug 16. doi:10.1186/1741-7015-8-51
5. Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R., & Cardinali, D. P. (2006). Melatonin. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(3), 313-316.
6. Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Alves, G., & Silva, L. R. (2021). Serotonin and melatonin: plant sources, analytical methods, and human health benefits. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 162-175.
7. Claustrat, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61(2-3), 77-84.
8. Macchi, M. M., & Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in neuroendocrinology*, 25(3-4), 177-195.
9. Pierce, M., Linnebur, S. A., Pearson, S. M., & Fixen, D. R. (2019). Optimal melatonin dose in older adults: A clinical review of the literature. *The Senior Care Pharmacist*, 34(7), 419-431.
10. Herxheimer, A., Petrie, K. J., & Cochrane Common Mental Disorders Group. (1996). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1).
11. Brown, G. M., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., & Cardinali, D. P. (2009). Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel medicine and infectious disease*, 7(2), 69-81.
12. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res*. 1995;18(1):1-11. doi:10.1111/j.1600-079x.1995.tb00133.x
13. Hickie, I. B., & Rogers, N. L. (2011). Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet*, 378(9791), 621-631.
14. Siu, A. W., Maldonado, M., Sanchez-Hidalgo, M., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2006). Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *Journal of pineal research*, 40(2), 101-109.
15. Tengattini, S., Reiter, R. J., Tan, D. X., Terron, M. P., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2008). Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *Journal of pineal research*, 44(1), 16-25.
16. Munmun, F., & Witt-Enderby, P. A. (2021). Melatonin effects on bone: implications for use as a therapy for managing bone loss. *Journal of pineal research*, 71(1), e12749.
17. Altun, A., & Ugur-Altun, B. (2007). Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *International journal of clinical practice*, 61(5), 835-845.