

---

## Melatonin - myter og virkelighet

---

REDAKSJONELT

AARBAKKE J

---

Melatonin har vært førstesidestoff i mediene, og er i ferd med å oppnå kultstatus. Når stoffet fritt kan kjøpes påsupermarkeder i USA og det samtidig skrives ukritiske bøker om at det hjelper mot alt fra alderdom til kreft og søvnløshet (1, 2), vil også norsk helsepersonell få mange spørsmål om melatonin. I Norge er melatonin klassifisert som legemiddel, og det er reseptpliktig liksom i Danmark, Sverige og England.

Melatonin syntetiseres av pinealocyttene i epifysen, som av René Descartes ble foreslått som sjelens tilholdssted. Melatonin har en sentral rolle i å opprettholde biologiske sirkadiane rytmer. Hos pattedyr er melatoninutskillelsen hovedsakelig styrt av en "klokke" i nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus. Lys-mørke-syklus synkroniserer dennerytmen i løpet av 24 timer. Lyssignalet formidles i en direkte bane fra retina til nucleus suprachiasmaticus. Her frases rytmesignaler gjennom en multisynaptisk bane til epifysen. Melatonin syntetiseres i epifysen fra serotonin (5-hydroksytryptamin-5-HT) og det hastighetsregulerende trinn er acetylering av 5-HT ved arylalcyllamin-acetyltransferase. Dette enzymet er under kontroll fra nucleus suprachiasmaticus, med høy aktivitet om natten i alle vertebrater.

Ved hjelp av bindingsteknikker er det påvist høy affinitet melatoninreseptorer hos flere vertebrater, inklusiv menneske (3), og det er klonet en familie av melatoninreseptorer, med tre subtyper som alle hemmer syklisk AMP-produksjon (3). For øvrig har reseptorene de typiske ekstracellulære og intracellulære domener for G-proteinkoblede reseptorer, og proteinet går sju ganger gjennom plasmamembranen. Disse er lokalisert til områder hvor melatonin utførersine biologiske virkninger, bl.a. i nucleus suprachiasmaticus hvor en del av rytmeeffektene av melatonin sannsynligvis utøves. Videre finnes melatoninreseptorer i deler av hypothalamus hvor de synes å være involvert i reproduksjon hos gnagere. Andre lokalisasjoner er i area preoptica, cortex cerebri og i thalamus, det siste kan kanskje forklare melatonins hypnotiske effekt. Utenom nervesystemet er høy affinitets melatoninreseptorer lokalisert i kar i gnagerescerebrum og hale, som kan være av betydning for den termoregulatoriske funksjon som er påvist for melatonin i gnagere.

Data som jeg hittil har referert, får ikke mediene til å gå av hengslene. Men det gjorde den oppsiktsvekkende påstanden om at melatonin kan hindre aldringen. Bakgrunnen var funn i musestammer som har en genetisk defekt i epifysens melatonin syntese (4).

Behandling med melatonin og epifyseimplantat økte livslengden med 20% hos hunnmus inoen stammer. De samme forfattere har imidlertid gitt tilsvarende mengder melatonin til en annen musestamme somproduserer melatonin. I denne stammen ble livet forkortet, og dyrene hadde økt frekvens av svulster i kjønnsorganene(3). Det er ingen data som tilsier at melatonin virker forlengende på livet hos mennesker.

Den neste effekt av melatonin som fikk mediedekning, er at det fungerer som en antioksidant, og dermed skulle kunneforhindre nervedegenerasjon, kreft og hjerte- og karsykdommer. Det er vist at melatonin nøytraliserer frie hydroksyl-og peroksyldradikaler, både in vivo og in vitro (5). Fysiologiske melatoninkonsentrasjoner er imidlertid inanomolområdet, mens antioksidanteffekter krever en million ganger høyere konsentrasjoner. Den fysiologiske ogfarmakologiske betydning av fysiologiske eller suprafysiologiske doser av melatonin mht. nøytralisasjonsfunksjon erderfor foreløpig uavklart.

Som nevnt har melatonin en sikker rolle i regulering av biologiske rytmer. Hos en del pattedyr har denne rytmen ogsåklar sammenheng med den reproduktive periodisitet. Hos mennesker er den siste sammenhengen ikke avklart. Sammenliknetmed lys har melatonin en svak virkning på reguleringen av biologiske rytmer, og verken nucleus suprachiasmaticus ellermelatonin er enerådende når det gjelder regulering av sirkadiane rytmer. Interessant nok er melatonins rolle i forholdtil lys av størst betydning under fosterlivet, da morens melatoninnhold regulerer fosterets døgnrytme. Hittil er denterapeutiske anvendelsen av melatonin begrenset til rytmeforstyrrelser som fører til søvnproblemer, f.eks. "jet lag"(3).

Det er holdepunkter for at melatonins effekt på biologisk rytme også kan benyttes til å indusere søvn (3). Melatoninabsorberes og distribueres til sentralnervesystemet (3) og doser fra 0,1-0,3 mg som gir en klar økning avmelatoninkonsentrasjonene i blod, gir søvnduksjon hos friske frivillige på dagtid (6). Ytterligere doseøkning til 1og 10 mg gav ikke bedre hypnotisk effekt, men derimot ugunstige effekter etter oppvåkning som tretthet og nedsattvåkenhet. Det er vist at melatoninnivåene er lavere hos mennesker over 40 år enn hos yngre (7), og behandling av søvnnog døgnrytme problemer hos eldre, er derfor et interessant forskningsområde.

Melatoninrytmen kan blant annet påvirkes av etanol (8). Etanol dosert til konsentrasjoner fra 0,5-1 ó reduserte dennattlige økningen av melatonin, noe som kan være en komponent av den søvnforstyrrende effekten av etanol.

Ved siden av "jet lag", synes bruk av melatonin som hypnotikum å være den mest lovende anvendelse. Det må gjøreskontrollerte kliniske forsøk for å se om melatonin har effekt på pasienter med insomni av ulike typer. Før melatoninsmuligheter kan utnyttes, må vi imidlertid kjenne dets toksisitet. Det foreligger dessverre ingen toksikologiske studiersom kan brukes som veileder for langtidsmedikasjon med melatonin hos mennesker. Selv om mange vil si at dette er etfysiologisk hormon, vil bruk av suprafysiologiske doser over tid reise spørsmålet om toksiske effekter, ikke minst ily av funn av karsinogen effekt hos gnagere.

Melatonin trenger ingen myter, virkeligheten er spennende nok. Men det kreves kontrollerte kliniske ogtoksikologiske undersøkelser før det ev. kan anbefales brukt f.eks. som hypnotikum.

---

Publisert: 30. mai 1996. Tidsskr Nor Legeforen.

