

MELATONIN – OKRITISKT BRUK EFTER OSERIÖS REKLAM

Melatonin (5-metoxi-N-acetyltryptamin), som bildas i corpus pineale, tallkottkörteln, och som bl a styr dygnsrytmen, är en relativt enkel molekyl med komplexa hormonella effekter [1-5]. Det stora intresse som melatonin rönt under det senaste året beror på de kommersiella möjligheter som öppnades i USA när melatonin släpptes fritt till försäljning i hälsokostbutiker. Ett massivt säljstöd gavs av bokförlag och massmedier, som tjänade på att surfa med på mirakelvågen med löften om föryngring, skönhet, utslätade rynkor och mer och bättre sex [6].

I USA har under senare år två motstridande principer tävlat när det gäller bedömning av nya farmaka. Säkerhetsprincipen med kontroll av Food & Drug Administration (FDA) har ställts mot frihetsprincipen – allas rätt att själva bestämma. Melatonin har i USA klassats som naturläkemedel och kosttillskott.

En ny lag förhindrar dessutom att ett medel som en gång klassats som naturläkemedel senare kan bli läkemedel, oavsett vad som kommer fram om medlets effekt.

Oseriös reklam

Oseriös reklam som väckt falska förhoppningar om bot för en rad sjukdomar och förespeglat evig ungdom har lett till felaktig användning av melatonin. Kvalitetskontrollen har varit bristfällig. I USA säljs allt från välkontrollerat melatonin med ren substans till kapslar med varierande mängd melatonin och tillsats av tallkottkörtlar från kor, vilket utgör en risk för infektion.

Uppmärksamheten på melatoninets möjliga effekter (se särskild ruta) kommer förhoppningsvis att aktivera forskningen. Det kan dock bli svårt att finansiera nödvändiga kliniska undersökningar, eftersom melatonin inte kan patentskyddas.

Författare

LENNART WETTERBERG

professor, psykiatriska kliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm.

Ingen terapi utan diagnos

Insulin, sköldkörtelhormon, tillväxthormon och andra hormoner förskrivs inte utan undersökning och inställning av individuell dosering. På motsvarande sätt bör läkarbedömning krävas innan melatonin ordineras.

Bristfällig egenproduktion av melatonin kan leda till rubbning av sömn-vakenhetsrytmen. Brist kan fastställas genom analys av urin som samlats nattetid. Felaktig tidpunkt för produktion av melatonin kan påvisas om man analyserar blodprov som tas varje eller varannan timme under dygnet.

Sömnstörning av melatoninbrist

Nedsatt bildning av melatonin kan förekomma efter operation eller efter strålbehandling av corpus pineale [10], användning av betablockerare [11, 12] eller vara genetiskt betingad [13]. En låg melatoninamplitud ökar risken för störningar i dygnsrytmen.

Sömnrubbing som orsakas av melatoninbrist kan behandlas genom hormonsubstitution [10]. Ett problem när man studerar effekterna av tillförsel av melatonin är att man också måste ta hänsyn till variationer i individens egenproduktion av hormonet. Följande patientbeskrivning illustrerar problemen.

Fallbeskrivning

Effekten av melatonin studerades hos en 36-årig man, som efter strålbehandling av astrocytom i corpus pineale helt saknade melatonin i blodprov. Ett framträdande symptom var sömnstörningar – mannen hade svårt att somna på kvällen och sov ytligt natten igenom. Uttalad trötthet hela dagen försämrade hans livskvalitet.

Vid tre perioder under loppet av ett år fick han melatoninkapslar i doser på 0,5 mg, 1 mg och 2 mg dagligen. Patientens sömn förbättrades, och han kände sig mer utvilad och energisk dagtid. Också dygnsrytmen i produktionen av prolaktin och tillväxthormon normaliserades.

Patienten har nu fått melatonin i över åtta år, med bibehållen positiv effekt på sömn-vakenhetsrytmen. Dosen har va-

rierat mellan 0,3 och 0,8 mg dagligen, med den högre dosen under vinterhalvåret. Han har under behandlingstiden åldrats på ett normalt sätt.

Sömn vid fel tidpunkt kan korrigeras med melatonin

Vid upprepade förändringar i ljus-mörkerrytmen – som vid flygning över flera tidszoner [1], vid skiftarbete och oregelbunden sömn-vakenhetscykel med dygn som ofta är längre än 24 timmar, t ex hos blinda – förskjuts tidpunkten för bildning och insöndring av melatonin i blodbanan [14].

Många av de drabbade är vakna på natten och sover eller halvsover dagtid. Detta innebär problem i arbetet för vuxna, och när det gäller barn störs det sociala livet för anhöriga och vårdnadshavare. Traditionella sömnmedel har inte haft någon positiv effekt på dygnsrytmen i de studerade fallen.

Den störda dygnsrytmen har i flera fall normaliserats till 24-timmarsrytm när melatonin givits regelbundet vid en bestämd tidpunkt på kvällen [15]. Härigenom har sömn-vakenhetsrytmen, kroppstemperaturen och övriga hormonrytmer synkroniserats. Anpassningen till normal sömn-vakenhetsrytm så att barnen sover nattetid och är vakna på dagen är naturligtvis en befrielse för de anhöriga.

Andra potentiella effekter av behandling med melatonin

Resultat från en rad djurförsök har rapporterats av bl a Russel Reiter och medarbetare [16]. De har beskrivit melatoninets potentiella effekter vid can-

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

Melatonin – bildning och verkningsätt

Hormonet melatonin, som påverkar andra endokrina organsystem, isolerades första gången 1958 av den amerikanske hudläkaren Aaron Lerner och medarbetare [7]. Det bildas hos människa i corpus pineale, övre hjärnbihanget, epiphysis cerebri eller tallkottkörteln. Detta är hos vissa lägre ryggradsdjur ett direkt fotoreceptivt organ, »tredje ögat», men hos människa en inresekretorisk körtel. Corpus pineale är uppbyggd av pinealocyter, gliaceller och nervtrådar. Pinealocyterna är fylogenetiskt besläktade med fotoreceptorceller.

Melatoninsyntesen styrs av ett rytmreglerande system i mellanjärnan och kan justeras av ljus-mörkerberoende nervimpulser från ögat [8]. Melatonin bildas genom att aminosyran tryptofan tas upp i corpus pineale från cirkulationen och omvandlas till serotonin, 5-hydroxytryptamin. En del av serotoninet omsätts via enzymatisk N-acetylering och 5-metoxylering till melatonin. Det sista steget katalyseras av enzymet hydroxiindol-O-metyl-transferas, HIOMT, som huvudsakligen förekommer i corpus pineale.

Melatonin anrikas i bland annat gonader och hypotalamus. Det metaboliseras huvudsakligen i levern. Syntesen är beroende av yttre belysningsförhållanden. I mörker frisätts noradrenalin och stimulerar pinealocyternas betareceptor-

er, så att den enzymatiska aktiviteten av N-acetyltransferas ökar och därmed bildningen av melatonin. Corpus pineales hormonella aktivitet får därmed en dygnsrytm. Denna upphör i belysning eller vid skada någonstans längs den långa nervbanan från retina till corpus pineale och vid betaadrenerg receptorblockad.

Med RIA- eller ELISA-metoder kan man bestämma de låga halter av hormonet som normalt förekommer i människokroppen [9]. En dygnsrytm för melatonin har påvisats i såväl blod och urin som saliv, med låga nivåer på dagen och höga nivåer nattetid.

Djurstudier visar att melatonin påverkar aktiviteten i bl a gonader, tyreoida och binjurar. Sålunda ger pinealektomi hos omogna honråttor tidigare könsmognad, medan administration av melatonin försenar könsmognaden.

Hos människa kan tumörer som destruerat corpus pineale leda till pubertats praecox. Oavsett typ av patologi kan de flesta pinealom på grund av sin lokalisation ge symtom på intrakraniell tryckstegring, dvs huvudvärk, illamående, kräkningar och så småningom staspapiller.

Tidiga symtom är störd ögonmotorik, störda pupillreflexer och ptos. En del tumörer är melatoninproducerande, och ökad melatoninhalt kan då påvisas i blod och urin.

cer, åldrande, infektioner och andra sjukdomar. Fynden är intressanta, men liknande humanstudier har ännu inte gjorts.

Det är självfallet värdefullt om studier av underproduktion av melatonin kan leda till ökad förståelse för olika sjukdomar, och om de kan behandlas med melatonin [17-19]. Melatoninets påstådda effekt som förnyngsmedel bygger emellertid helt på studier av åldrade möss. De fysiologiska och tänkbara terapeutiska egenskaperna hos detta kroppsegna hormon måste utredas ytterligare innan man kan bedöma om melatonin kan användas vid behandling av fler sjukdomar.

En ny generation av läkemedel

Som följd av att man fått ökad kunskap om melatoninreceptorernas genetik, struktur och lokalisering skraddar-

sy nu flera läkemedelsfirmor en rad agonister (stimulerare) och antagonist (blockerare) [20]. Man studerar dessa medels specifika effekter på dygnsrytm (sömnmedel), månadsrytm (p-piller) och andra biologiska rytmer.

En melatoninagonist skulle selektivt kunna stimulera sömn om den tas på kvällen när man lägger sig, och en antagonist skulle kunna blockera melatoninreceptorerna på morgonen så att man skulle känna sig vaken. Under den mörka delen av året skulle antagonisterna kanske göra patienten mindre trött, och vid årstidsbunden depression skulle medicinen kunna få motsvarande effekt som ljusbehandling [4].

De nya läkemedel som utvecklas är patenterbara, och eftersom de är kommersiellt intressanta studeras de på djupet. Teoretiskt sett skapas här också redskap för att studera melatoninets funktioner på cell- och organnivå, lik-

som variationerna i effekt över dygnet och under olika årstider [20].

Varierande säljregler

Inom Europa gäller olika regler för användning av melatonin alltifrån fri försäljning till totalt förbud mot användning. I Frankrike t ex får melatonin användas endast efter tillstånd vid klinisk prövning. I Sverige finns ingen traditionell användning av melatonin i naturläkemedel eller som kosttillskott. Melatonin klassas därför med rätta som läkemedel.

Det är tillåtet att ta med sig melatonin för tre månaders eget bruk när man reser in i Sverige. Däremot gäller förbud mot försäljning i hälsokostbutiker eller import via postorder, vilket respekteras av de seriösa aktörerna.

Melatonin som använts legalt i Sverige förskrivs av läkare ex tempore för varje enskild patient. Kvalitetskontrollen säkras genom att endast Apoteksbolaget får tillverka melatoninkapslar.

Olämplig förskrivning förekommer

Många patienter, som läst om melatoninets »mirakulösa effekter», har önskat att få pröva medlet »på egen risk», och en del läkare har fallit undan för dessa önskingar. De har ordinerat doser från 0,1 till 100 mg melatonin dagligen, även då indikation saknats och utan att göra några diagnostiska test.

Patienter som tagit melatonin har rapporterat biverkningar i form av minskad sömn eller sömnförlust flera nätter, förskjutning av dygnsrytmen och trötthet dagtid, hjärtklappning nattetid, ökad nedstämdhet, mardrömmar och hallucinatoriska upplevelser, samt svårigheter att somna när de slutat med melatonin. Om dessa biverkningar beror på melatoninet som sådant, för höga doser eller orena preparat är oklart.

Självfallet bör inget annat än rent melatonin ges och endast till patienter med melatoninbrist eller med klart diagnostiserade rubbningar i dygnsrytmen.

Det vore värdefullt om melatoninets verkningsmekanism kunde utvärderas mer systematiskt och biverkningar sammanställas centralt. I avvaktan på regelrätta kliniska prövningar, som förhoppningsvis kommer till stånd så småningom, är det naturligt att Läkemedelsverket utfärdar regler så att användningen av melatonin kan grundas på »vetenskap och beprövad erfarenhet». (En varning för okri-



tiskt bruk har Läkemedelsverket nyligen utfärdat i sitt informationsblad 2:96.)

Forskarna förordar endast begränsat bruk och utvärdering

Vid ett möte i Spanien våren 1996 enades ett par hundra forskare inom European Pineal Society om följande uttalande om bruket av melatonin (Sitges declaration):

»Administration av melatonin är värdefullt, när det ges vid korrekt tidpunkt, till patienter med vissa typer av dygnsrytmstörningar som leder till sömnproblem hos människa.

Det finns ännu inte tillräcklig vetenskaplig dokumentation om någon annan terapeutisk användning till människa, och det saknas information om möjliga skadliga biverkningar vid långtidsanvändning. Melatonin kan vara skadligt om det ges vid felaktig tidpunkt och skall inte användas utan medicinsk kontroll.

Vi rekommenderar att melatonin utvärderas med avseende på effektivitet och säkerhet för att undvika potentiella problem. Endast kontrollerade melatoninprodukter som har garanterad renhet skall användas.»

Referenser

1. Wetterberg L. Miljöberoende förändringar av melatonin och somatomedin B vid förflyttning Sverige-Kalifornien tur och retur. *Läkartidningen* 1979; 76: 205.
2. Wetterberg L. Melatonin och dess släktingar - nya rön av kliniskt värde. *Läkartidningen* 1983; 80: 4645-7.
3. Röjdmärk S, Wetterberg L. Kan fasta med vatten eller glukos påverka den biologiska klockan? *Läkartidningen* 1989; 86: 4520-2.
4. Wetterberg L, Kjellman B, Thalén BE, Beck-Friis J, Freund-Levi Y, Friberg Y et al. Ljusbehandling vid depression. *Läkartidningen* 1991; 88: 310-2.
5. Röjdmärk S, Wetterberg L. Rubbad melatoninsekretion hos patienter med thyreoidasjukdom. *Läkartidningen* 1992; 89: 2096-7.
6. Bonn D. Melatonin's multivarious marvels: miracle or myth? *Lancet* 1996; 347: 184.
7. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2587.
8. Åkerstedt T, Fröberg JE, Friberg Y, Wetterberg L. Melatonin excretion, body temperature and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation. *Psychoneuroendocrinology* 1979; 4: 219-25.
9. Wetterberg L, Eriksson O, Friberg Y, Vangbo B. A simplified radioimmunoassay for melatonin and its application to biological fluids. Preliminary observations on the half life of plasma melatonin in man. *Clin Chim Acta* 1978; 86: 169-77.
10. Petterborg LJ, Thalén BE, Kjellman B, Wetterberg L. Effect of melatonin replace-

ment on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin. *Brain Res Bull* 1991; 27: 181-5.

11. Wetterberg L. Melatonin in humans; Physiological and clinical studies. *J Neural Transm Suppl* 1978; 13: 289-310.
12. Brismar K, Mogensen L, Wetterberg L. Depressed melatonin secretion in patients with nightmares due to beta-adrenoceptor blocking drugs. *Acta Med Scand* 1987; 221: 155-8.
13. Wetterberg L, Iselius L, Lindsten J. Genetic regulation of melatonin excretion in urine. A preliminary report. *Clin Genet* 1983; 24: 399-402.
14. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & Hall, 1995.
15. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* 1991; 29(3): 336-9.
16. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Saarela S. Melatonin as a free radical scavenger: Implications for ageing and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 1-12.
17. Sparring Björkstén K, Basun H, Wetterberg L. Disorganized sleep-wake schedule associated with neuroendocrine abnormalities in dementia. A clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 107-13.
18. Wikner J, Andersson DEH, Wetterberg L, Röjdmärk S. Impaired melatonin secretion in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Int Med* 1995; 237: 571-5.
19. Waldenlind E, Ekblom K, Friberg Y, Säaf J, Wetterberg L. Decreased nocturnal serum melatonin levels during active cluster headache periods. *Opusc Med* 1984; 29: 109-12.
20. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 100-2.

Se även reportage på sidan 3048 i detta nummer

Minskar östrogen risken för Alzheimers sjukdom?

En amerikansk uppföljning av 1 124 äldre kvinnor tyder på att behandling med östrogen efter menopaus kan försena uppkomsten av och minska risken för Alzheimers sjukdom. Medelåldern bland deltagarna var 74 år, och 167 av dem fick sjukdomen under de ett till fem år som gruppen följdes. Användning av östrogen klarlades genom intervju vid studiens start. Frekvensen av Alzheimers sjukdom bland de 156 som använt östrogen var 5,8 procent mot 16,3 procent bland de andra. De drabbade i östrogengruppen fick sjukdomen senare än andra insjuknade.

Eftersom det gällde en observationsstudie och östrogenbruket endast undersöktes genom intervju rekommenderas en större prospektiv studie.

I en ledarkommentar spekuleras över flera tänkbara mekanismer till en skyddseffekt av östrogen, t ex förbättring av blodflödet i hjärnan, samspelet mellan östrogen och nervtillväxtfaktorer samt stimulering av receptorer för acetylkolin liksom av monoaminerga och serotoninerga receptorer.

Lancet 1996; 348: 420-1, 429-32.

Vägledning för medicinval vid prostatahyperplasi

I en amerikansk studie av 1 229 män i åldern 45-80 år med symtomgivande benign prostatahyperplasi gav ett års behandling med terazosin bättre resultat än finasterid, och kombinationen av dessa medel var inte effektivare än enbart terazosin. Resultaten för finasterid var bättre i en tidigare internationell studie. Skillnaderna kan bero på att deltagarna i den tidigare studien hade i genomsnitt nära 50 procent större prostatavolym än de som rekryterades till den jämförande studien, där man utgick från symtom och urinflöde, dvs besvären kan ha berott på annat än hyperplasi. Därmed ger jämförelsen av de båda studierna vägledning för valet mellan de båda medlen.

Minskning av symtom och ökning av maximalt urinflöde nåddes i samtliga grupper, men signifikant mest för terazosin-grupperna, där maximal effekt mättes efter 13 (symtom) respektive 4 veckor (urinflöde). I finasteridgruppen minskade prostatavolymen med i genomsnitt 6,1 cm³, i terazosingruppen ökade den med 0,5 cm³.

N Engl J Med 1996; 335: 533-9, 586-7.