

Diplomarbeit

Melatonin bei chronischem Schmerz

eingereicht von

Elisabeth Koch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und

Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.

Helmar Bornemann-Cimenti, MSc

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.06.2019

Elisabeth Koch eh

Vorwort

Chronische Schmerzsyndrome stellen Ärztinnen und Ärzte weltweit täglich vor neue Probleme. Bei den Behandlungsstrategien gibt es unter konservativen über medikamentöse und operative Therapievarianten eine Vielzahl an verschiedenen Methoden. Nicht alle davon sind zur Gänze erforscht und zufriedenstellend und erfolgreich in der Behandlung einzusetzen.

Eine dieser Möglichkeiten ist die Anwendung von Melatonin. Da es bis heute noch keine systematische Übersicht über die bisherigen Studien zu diesem Sachverhalt gibt, möchte ich mit meiner Arbeit den derzeitigen Forschungsstand sowie diverse Therapieansätze vergleichend darstellen und hinterfragen.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti, MSc für die Zusammenarbeit und Hilfestellung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit sowie für die Supervision danken.

Ebenso bedanke ich mich bei Dr. med. univ. Kordula Lang-Ilievich, MSc und Dr. med. univ. Dilyara Nigmatullina für ihre Unterstützung bei meiner Arbeit.

Zudem gilt meinem Freund und meinen Eltern, die mir immer liebevoll zu Seite gestanden sind, ein ganz besonderer Dank.

Auch danke ich auch meinen Freunden, die es immer schaffen, mich zu motivieren und meine Studienzeit verschönern haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Therapie bei unterschiedlichen Krankheitsbildern chronischer Schmerzen gilt bis heute oft als unzufriedenstellend. Das Neurohormon Melatonin stellt mit seiner Verabreichung v.a. in Tierstudien einen neuen Ansatz dar, wie Schmerzen mit geringen Nebenwirkungen verbessert werden können. Bezüglich chronischen Schmerzen gibt es bis heute noch keine systematische Übersichtsarbeit.

Aufgaben: Diese Diplomarbeit hat das Ziel, eine Übersicht über die Auswirkung von Melatoninpräparaten auf chronischen Schmerz unterschiedlicher Art bei erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen zu geben und auch den Einfluss der Verabreichung auf deren Analgetikabedarf aufzuzeigen.

Die Erwartungshaltung, dass die Einnahme des Hormons auf chronische Schmerzen einen positiven Einfluss hat, soll in dieser Arbeit bestätigt oder widerlegt werden.

Methoden: Für diese Übersichtsarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Daten wurden mittels Titel-, Abstract- und Volltextscreening extrahiert und folgend im Vergleich bezüglich der Möglichkeit einer Therapie bei chronischen Schmerzen interpretiert und diskutiert.

Ergebnisse: Aus dieser Arbeit ist ersichtlich, dass Melatonin bei Erwachsenen eine gute Evidenz als Therapieansatz bei chronischen Schmerzen hat. Das Hormon ist v.a. als additive Therapie sowie als Monotherapie zur Reduktion bereits chronischer Schmerzen geeignet und weist ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil auf.

Diskussion: Melatonin könnte mit seinem guten Wirkerfolg bei chronischen Schmerzen und auch seinem positiven Effekt auf die Reduktion des üblichen Analgetikabedarfs aufgrund der geringen Nebenwirkungen zukünftig öfter therapeutisch zum Einsatz kommen. Folglich könnten so auch Nebenwirkungen vermindert werden, welche durch Analgetika verursacht werden. Weitere klinische Studien zur besseren Aussage und zum Vergleich der Beeinflussung von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit allen Altersgruppen sind notwendig. Potentielle Forschungsgegenstände der Zukunft hinsichtlich der Melatoninwirkung könnten die effektivste Dosierung und Einnahmeform abhängig von den verschiedenen chronischen Schmerzbildern sein.

Abstract

Background: The treatment of different types of chronic pain is often considered as unsatisfactory. Especially in animal studies the neurohormone melatonin represents a new approach to ease pain with few side effects. Regarding the treatment of chronic pain, there is still no systematic review.

Objectives: The aim of this thesis is to provide an overview of the effect of different melatonin preparations on chronic pain in adult and pediatric patients and also to show the influence of the administration on their analgesic consumption.

The expectation that the intake of the hormone has a positive influence on chronic pain, should be confirmed or refuted in this thesis.

Methods: For this thesis a systematic literature search was conducted. Data were extracted by title, abstract and full-text screening and interpreted and discussed regarding the possibility of a therapy for chronic pain.

Results: Melatonin has good evidence in adults as a treatment for chronic pain. The hormone is particularly suitable for an additive therapy and a monotherapy to reduce consisting chronic pain. It also has a very good side effect profile.

Discussion: Due to the low side effects, melatonin could be used more often therapeutically with its good efficacy in chronic pain and also its positive effect on the reduction of the usual analgesic demand. Consequently, there are fewer side effects caused by analgetics. Further clinical studies are necessary to better clarify and compare the effects of melatonin in children and adolescents with corresponding age groups. Potential research topics in the future regarding melatonin could be the most effective dosage and the intake form depending on the individual chronic pain conditions.

Inhaltsverzeichnis

<i>Vorwort</i>	<i>ii</i>
<i>Danksagungen</i>	<i>iii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>iv</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>vi</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>ix</i>
1 Einleitung	1
1.1 Schmerz	3
1.1.1 Definition.....	3
1.1.2 Einteilungen.....	4
1.1.3 Mechanismen und Entstehung.....	6
1.1.4 Schmerzmessung	8
1.1.5 Therapiemöglichkeiten bei chronischen Schmerzen	9
1.2 Melatonin	11
1.2.1 Allgemeines zur Melatoninbiosynthese.....	11
1.2.2 Rezeptoren und Funktionen des Neurohormons	13
1.2.3 Metabolismus und Nebenwirkungsprofil	14
1.2.4 Melatonin bei Schmerzen	15
2 Material und Methoden	18
3 Ergebnisse – Resultate	20
4 Diskussion	30
5 Conclusio	34
6 Literaturverzeichnis	35

Glossar und Abkürzungen

AANAT	Aralkylamine N-acetyltransferase
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
chron.	chronisch
CYP	Cytochrom P
ERK/MAPK	extracellular signal-regulated kinases / mitogen-activated protein kinases
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IBS-C	Irritable bowel Syndrome - constipation predominant
IBS-D	Irritable bowel Syndrome - diarrhoea -predominant
J.	Jahre
m.	männlich
MAP	mitogen-activated protein
monozentr.	monozentrisch
MT1/MT2	Melatoninrezeptor 1 / Melatoninrezeptor 2
NAS	Numerische Analogskala
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
QCRI	Qatar Computing Research Institute
rez.	rezidivierend
RZR/ROR	Kernrezeptor von Melatonin
tägl.	täglich
VAS	visuelle Analogskala
Vgl.	Vergleich
w.	weiblich
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Melatonin (22)	11
Abbildung 2: Melatoninbiosynthese (8)	12
Abbildung 3: Literaturscreeningprozess	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchstrategie.....	18
Tabelle 2: Studienübersicht	24
Tabelle 3: Studienübersicht	25
Tabelle 4: Studienübersicht	26
Tabelle 5: Studienübersicht	27
Tabelle 6: Studienübersicht	28
Tabelle 7: Studienübersicht	29

1 Einleitung

Chronischer Schmerz ist ein weit verbreitetes Leiden und ist oft auch durch gängige Therapieansätze nicht immer zufriedenstellend zu behandeln (1). Im Normalfall bedeutet Schmerz ein Warnsignal für den Körper. Wird er jedoch chronisch, verliert er diese Funktion und stellt ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Definitionsgemäß spricht man von einem chronischen (nicht tumorbedingten) Schmerz, wenn dieser je nach Definition länger als drei bis sechs Monate andauert (2). Weiter differenzieren kann man diesen in einen nozizeptiven, neuropathischen und psychogenen Schmerz sowie in deren Mischformen. Die am häufigsten in Österreich beschriebenen chronischen Schmerzbilder sind Rücken- gefolgt von Kopfschmerzen (3). Die Behandlung wird meist mittels eines multimodalen Behandlungskonzeptes durchgeführt. Neben nicht medikamentösen Therapieansätzen (aktivierende Maßnahmen, Entlastungsgespräche, Physiotherapie/Funktionstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren, physikalische Therapien, Stressbewältigungsverfahren) werden medikamentöse Verfahren eingesetzt, um chronischen SchmerzpatientInnen zu helfen und um ihre oft koexistenten Leiden wie Depression, somatoforme Störungen, Ängste, etc. zu verringern. Therapeutisch angesetzt wird hier je nach Schmerzform entweder nozizeptiv, neuropatisch oder funktionell (4). Aufgrund der nicht immer befriedigenden Erfolge und eventuell unerwünschten Nebenwirkungen bei der Behandlung von chronischen Schmerzbildern, wird gegenwärtig nach alternativen Therapieansätzen gesucht (3-5).

Hier hat Melatonin hinsichtlich seiner noch in Forschung befindlichen zusätzlichen Wirkungen Aufmerksamkeit erregt. Dieses Neurohormon, auch N-Acetyl-5-Methoxytryptamin genannt, wird in der Zirbeldrüse (Epiphyse) und auch in extrapinealen Strukturen produziert. Neben den gut bekannten Wirkungen wie die Regelung des Schlaf-Wach-Rhythmus, die der Körpertemperatur, der Hormonsekretion, der Zellteilung und -proliferation, der Gastrointestinaltraktfunktion, etc., sind die in Forschung befindlichen analgetischen Fähigkeiten von Melatonin ein Interessensgebiet (6).

Einerseits wird eine Wirkung über MT1- und MT2-Rezeptoren und eine Funktion als Radikalfänger vermutet. Auch nimmt man eine Interaktion mit den NMDA- und Opiatrezeptoren sowie mit dem ERK/MAPK-Signalweg und dem NO-System an, welche in den folgenden Kapiteln beschrieben werden (7). Durch den dem Hormon nachgesagten Effekt der Anxiolyse und folglich auch durch eine Verminderung der vegetativen Reaktion wird eine Schmerzlinderung durch Melatonin zusätzlich unterstützt (6). Die Literatur

beschreibt den analgetischen Effekt von Melatonin u.a. auch bei Tierstudien. Melatonin wird somit als potentiell wichtiges und natürliches Mittel gegen Schmerzen, mit nach bisherigen Erfahrungen günstigem Nebenwirkungsprofil, erforscht (6-8).

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist darzulegen, ob Melatoninpräparate eine Auswirkung auf chronischen Schmerz bei Erwachsenen und Kindern beziehungsweise auf deren Analgetikabedarf haben.

Vorgegangen wurde mit einer systematischen Literaturrecherche von prospektiven verblindeten bevorzugt randomisierten Crossoverstudien. Diese erfolgte mit Ausschlussverfahren der klinischen Arbeiten mittels Titel-, Abstract- und anschließend Volltextscreening. Danach wurden Daten extrahiert, interpretiert und diskutiert.

Um an die Thematik chronischer Schmerzen heranzuführen, wird in den folgenden Kapiteln zunächst ein Überblick über Schmerzarten und Mechanismen der Schmerzentstehung gegeben. Ebenso wird Allgemeines über das Neurohormon Melatonin angeführt sowie genauere Wirkmechanismen von diesem erläutert.

Nach der anschließenden Präsentation der Resultate wird hinsichtlich des Schmerzwertes unter Melatonineinfluss diskutiert. Sekundär wird auch die Sachverhalt des Analgetikabedarfs unter Melatonineinnahme erörtert.

1.1 Schmerz

1.1.1 Definition

Nach der International Association for the Study of Pain ist Schmerz als eine unangenehme mit Emotionen und Sinnesempfindungen verknüpfte Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder möglichen Gewebeschädigung verbunden ist oder mit dem Begriff eines solchen Schadens beschrieben wird (4). Die Entstehung und das Erleben von Schmerzen ist ein sehr komplexes Geschehen, wobei multiple Faktoren (sensorisch, kognitiv, affektiv, motorisch und vegetativ) als Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Auch ist für die Schmerzempfindung immer eine funktionierende kortikale Integration notwendig. Aufgrund dieser Tatsache ist diese von der reinen Somatosensorik zu differenzieren, welche im Gegensatz dazu auch ohne diese stattfinden kann.

Die Schmerzverarbeitung ist ein sehr subjektives Verfahren und ist stets mit einer emotionalen Bewertung verbunden (9). So wird jede Einzelperson bereits ab der frühen Kindheit mit multiplen Erfahrungen diesbezüglich geprägt, welche auf zukünftige subjektive Schmerzeinstufungen beeinflussend wirken können.

Typischerweise wird Schmerzempfinden bei einer potentiellen oder tatsächlichen Gewebsschädigung auch mit einem negativen beziehungsweise unangenehmen Gefühlserlebnis assoziiert. Wird eine solche schmerzähnliche Wahrnehmung nicht als negativ gewertet, sollte jene nicht als Schmerz benannt werden.

Umgekehrt können auch unangenehme Missempfindungen (Dysästhesien), wenngleich diese auch nicht die üblichen sensorischen Schmerzqualitäten aufweisen, von betroffenen Personen als Schmerz beschrieben werden.

Oftmals werden Schmerzen auch als solche ohne das Auftreten eines pathophysiologischen Hintergrundes benannt. In diesem Fall ist der mit Emotionen assoziierte psychologische Aspekt eine wahrscheinliche Ursache eines solchen Empfindens.

Die Schwierigkeit liegt nun in der primären Differenzierung der durch Gewebsschädigung verursachten Schmerzwahrnehmung von jener ohne pathophysiologischer Ursache.

Subjektiv beschriebener Schmerz sollte daher immer ernst genommen und als solcher angesehen werden, da zu jenem Zeitpunkt ein potentieller Gewebeschaden nicht ausgeschlossen werden kann. Durch diese Herangehensweise an die Thematik kann auch verhindert werden, dass Schmerzwahrnehmung immer mit einem schädlichen Stimulus assoziiert sein muss (4).

1.1.2 Einteilungen

Schmerzen können je nach Betrachtungsweise verschiedenen Einteilungen zugeordnet werden.

Zum einen werden sie nach ihrer Lokalisation unterteilt (z.B. Abdominalschmerzen, Lumbalschmerzen, etc.) und andererseits kann auch zwischen der Schmerzätiologie verglichen werden (z.B. Tumorschmerzen, postoperative Schmerzen, etc.).

Folgend näher beschrieben ist die Differenzierung zwischen akutem und chronischem Schmerz sowie zwischen ihrer verschiedenen pathogenetischen Schmerzigenschaften (2).

1.1.2.1 Akute und chronische Schmerzen

Schmerz kann je nach Verlauf in den akuten und den chronischen Zustand untergliedert werden, wobei auf Letzterem der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt.

Der akute Schmerz dient als Schutzfunktion des Organismus und ist somit ein wichtiger physiologischer Prozess. Im Regelfall geht dem akuten Schmerz, welcher den Körper vor einer potentiellen Schädigung bewahren soll, ein in Lokalisation und Dauer begrenzter Stimulus voraus. Typischerweise ist die Schmerzintensität auch mit dem Ausmaß der Gewebsschädigung durch den äußerlichen Reiz assoziiert. Nach Sistieren dieser klingt auch der Schmerz im Normalfall wieder ab.

Bleibt das Schmerzgeschehen jedoch ohne weitere Assoziation mit dem ursprünglichen Stimulus für längere Zeit bestehen, kann es zu einem sich selbständig machenden Krankheitsbild kommen - dem chronischen Schmerz.

Nach der Definition der deutschen Schmerzliga werden chronische Schmerzen als jene beschrieben, welche länger als drei bis sechs Monate andauern und die Betroffenen durch diese körperlich, psychisch und/oder gesellschaftlich belastet sowie einschränkt sind.

Durch eine pathologische Sensitivierung des Nervensystems kann ein Schmerzgedächtnis aufgrund von dauerhafter Reizung entstehen, durch welches der Organismus bereits auf harmlose Stimuli mit Schmerzsignalen reagiert. Auch das auf die Schmerzkontrolle einwirkende Endorphinsystem ist nun nicht mehr fähig, die dauerhaften Schmerzen ausreichend zu unterdrücken. In einem solchen Fall hat der Schmerz seine alarmierende Funktion vor äußeren Einflüssen verloren (2).

1.1.2.2 Nozizeptiver, neuropathischer und psychogener Schmerz

Nach pathogenetischen Einteilungskriterien können der nozizeptive, der neuropathische und auch der psychogene Schmerz differenziert werden (1, 9).

Nozizeption ist ein natürliches Schutzsystem mit der Aufgabe den Organismus vor reizenden Noxen zu schützen, bevor jene den Organismus schädigen.

Gewebereizende Noxen wirken stimulierend auf Nozizeptoren und werden anschließend in elektrische Potentiale umgewandelt sowie im peripheren und zentralen Nervensystem weiterverarbeitet. Im Gegensatz zur Schmerzempfindung laufen nozizeptive Prozesse, wie oben beschrieben, unabhängig von dem Vigilanzzustand ab. Begrifflichkeiten wie Hyperalgesie, welche als gesteigerte Sensitivität gegenüber schmerzhaften Stimuli beschrieben wird, sowie Allodynie, eine nozizeptive Reaktionen auf normalerweise harmlose Reize, zählen u.a. zu nozizeptiven Vorgängen.

Nozizeptoren sind frei liegende Nervenendigungen sensorischer Afferenzen. Dazu werden schnell leitende dünn myelinisierte A-Delta- Fasern sowie langsam leitende unmyelinisierte C-Fasern gezählt. Sie innervieren die meisten Gewebe und besitzen jene spezialisierten Endstrukturen. Nozizeptoren können in drei Gruppen unterteilt werden. Einerseits gibt es die vorzüglich mit A-Delta-Fasern assoziierten und für starke mechanische Stimuli spezialisierten hochschwelligen und mechanosensitiven Nozizeptoren. Diese besitzen v.a. eine den Organismus warnenden Funktion und werden bei akuten Schmerzen aktiviert.

Bei Gewebsschädigung und langfristig anhaltenden Schmerzen fungieren die am häufigsten vorkommenden und mit C-Fasern vergesellschafteten polymodalen und unspezifischen Nozizeptoren. Diese sind sowohl für mechanische Noxen, chemische Reize als auch für Hitze sensitiv.

Des Weiteren spielen C-Faser-Nozizeptoren bei länger anhaltender schädlicher Gewebereizung eine Rolle, welche nach dessen Aktivierung schon auf leichte mechanische Stimuli reagieren und somit wichtig für die zentrale Sensibilisierung und Hyperalgesie sind.

Aufgrund der vielfältigen Eigenschaften von afferenten sensiblen Nervenfasern und Nozizeptoren können Schmerzen unterschiedlicher Dauer in verschiedenen Schmerzqualitäten wahrgenommen werden (9).

Der nozizeptive Schmerz wird nun definiert als Schmerzempfindung, welche durch eine vorhandene oder drohende Schädigung des nicht-neuronalen Gewebes entsteht und auf eine Aktivierung von Nozizeptoren zurückzuführen ist (4).

Unabhängig von dem nozizeptivem Schmerz ist der neuropathische Schmerz zu betrachten. Bei diesem liegt eine Schädigung des somatosensorischen Nervensystems vor, welches für die Vermittlung körpereigener Informationen verantwortlich ist. Dies sind

beispielsweise eine Verletzung der Nervenwurzeln oder peripherer Nerven (4). Diese Art von Schmerz wird nicht immer an der direkten Lokalisation der Gewebsschädigung, sondern viel eher in den Projektionsarealen der betroffenen Afferenzen empfunden. Unterschiedliche Entstehungsursachen lassen den neuropathischen Schmerz in zwei Gruppen unterteilen. Ist die Schmerzursache mechanischer Natur wie beispielsweise durch Kompression einer Bandscheibe auf eine Nervenwurzel, kommt es in der Regel zu dauerhaften Schmerzen. Ein anderer verursachende Auslöser kann inflammatorisch beispielsweise bei postherpetischer Neuralgie oder diabetischer Neuropathie sein und betrifft typischerweise dünne Nervenfasern (9).

Zudem ist auch die bei der Schmerzempfindung mitwirkende psychogene Komponente nicht außer Acht zu lassen, da Stimmung und Emotionen einen großen Einfluss auf diese haben können (1). Die obige Definition, dass Schmerz als ein unangenehmes sensorisches und emotionales Erlebnis mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung oder nur mit Zuschreibung des Begriffs beschrieben wird, sagt auch aus, dass die kortikale Verarbeitung auf den Prozess einwirkt und Schmerz demnach auch ohne Aktivierung nozizeptiver Vorgänge empfunden werden kann. Das Schmerzbewerten und die Empfindung aufgrund von früheren Erfahrungen ist insbesondere auch relevant bei der Diagnose und weiterfolgender Therapie chronischer Schmerzen (9).

1.1.3 Mechanismen und Entstehung

Schmerzentstehung durch nozizeptive Prozesse geschieht nach Gewebeschädigung in folgenden Schritten (10).

Zu Beginn kommt es zur Transduktion (1). Die aufgenommene Reizenergie wird an Nozizeptoren abhängig von ihrer Stärke in Rezeptorpotentiale unterschiedlicher Amplitude umgewandelt (1, 9). Dieser Schritt läuft auf neuronaler Ebene ab und entspricht einer Umcodierung des Stimulus in elektrische Ströme erst nach Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes und einem darauffolgenden Öffnen von Ionenkanälen (4, 9). Zusätzlich kommt es bei jeder Gewebsverletzung zu Entzündungs- und Regenerationsvorgängen, welche die betroffene Lokalisation in ein übererregbares und typischerweise zeitlich begrenzten Zustand versetzen. Dies wird als periphere Sensibilisierung bezeichnet und kann auch länger andauern, wenn der gewebsschädigende Stimulus die Rezeptoren wie bei einer chronischen Erkrankung fortbestehend beeinflusst. Einflüsse wie Entzündungsmediatoren aus nozizeptiven Nervenendigungen können Signalkaskaden in Gang setzen und wirken bei diesem Vorgang mit (9). Es kommt zur

Gefäßdilataion, Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität und aufgrund dessen zu einem lokalen Ödem sowie zu einer Freisetzung von entstandenen Nebenprodukten (Prostaglandine, Zytokine, Wachstumsfaktoren, etc.). Nozizeptoren von vorerst inaktiven Neuronen (C-Fasern) werden dadurch wiederum angeregt und reagieren mit pathologisch gesteigerter Erregungsleitung in den ersten afferenten Neuronen (1). Je höher die Entladungsfrequenz der nozizeptiven Reize ist, desto tiefer ist die Schmerzschwelle (9). Ein zweiter Schritt in der Schmerzentstehung nach Umwandlung zugeführter Stimuli in elektrische Potentiale ist die Übertragung. Damit ist die Weiterleitung des nozizeptiven Signals vom Ort der Entstehung zum zentralen Nervensystem gemeint.

Zuerst gelangen jene Informationen zum Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks (1). Die dort stattfindenden Prozesse der Übertragung von Schmerzempfindung durch primär afferente Fasern, werden durch mehrere Rezeptorsubtypen wie Opioid- (Alpha und Delta) und Adrenozeptoren (Alpha 2), AMPA- und NMDA-Rezeptoren sowie Neurotransmitter und Neuromodulatoren wie Substanz P, Calcitonin-Gen related Peptide und Neurokinin beeinflusst.

Auch reaktive Sauerstoffspezies spielen v.a. bei chronischen, neuropathischen und entzündlichen Schmerzgeschehen eine Rolle (10). In Tiermodellen kann bei Aufkommen von oxidativem Stress aufgrund wiederholter Schmerzstimulationen eine vermehrte Radikalproduktion und Hyperalgesie bestätigt werden (11-14).

Über den Weg der Umschaltung des Hinterhorns auf das sekundäre Neuron wird das nozizeptive Signal über den Vorderseitenstrang zu supraspinalen Strukturen geleitet (1, 9). Je nach Schichttiefe im Hinterhorn, verhalten sich Neurone entweder spezifisch für Signale von allein nozizeptiven Fasern (oberflächlich liegende Lamina I nach Rexed) oder multimodal. Zuletzt genannte Neurone treten über die Substantia Gelatinosa des Hinterhorns mit Afferenzen verschiedener Sinnesmodalitäten über Synapsen in Kontakt (insbesondere die tief liegende Lamina V). Diese Eigenschaften der Neurone erklären auch, weshalb bei der Nozizeption nicht nur reizende Noxen, sondern auch andere Stimuli wie Berührung erkannt werden können (9).

Gelangen nun nozizeptive Signale zur weiteren Informationsverarbeitung zu höher gelegenen supraspinalen Strukturen wie dem Thalamus, dem limbische System und dem Cortex, kommt es zu Vorgängen, welche auch zur Ausschüttung von Stresshormonen und vegetativen Reaktionen wie Erhöhung der Herz- und Atemfrequenz führen. Auch können elektrische Potentiale direkt über die Erregung der A-Delta-Fasern auf Rückenmarksebene

Schmerzhemmmechanismen in Gang setzen. Bei diesen spinalen Vorgängen kommt es zu einer reflexartigen motorischen und vegetativen Reaktionen des Organismus (1).

Bei dem auch als Transformation oder Plastizität bezeichneten darauffolgenden Prozess kommt es zur Modulation nozizeptiver Signale im Zentralnervensystem basierend auf auf- oder absteigender Bahnen beziehungsweise lokaler Abschwächung bis Hemmung dieser (1). Kommt es durch Nozizeption zu einer Sensibilisierung im zentralen Nervensystem und zum Ausfall dieser hemmenden Prozesse, besteht folglich eine viel höhere Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Schmerzsignalen und es kann zum Dauerschmerz kommen.

Dieses bereits genannte Schmerzgedächtnis wird auch als zentrale Sensibilisierung bezeichnet. Bei der auf die bereits eingegangene peripheren Sensibilisierung hingegen ist eine Überempfindlichkeit des geschädigten Areals meist nur zeitlich auf die Dauer der ursprünglichen Gewebsverletzung begrenzt und schützt somit auf natürlichem Weg (9).

Eine tragende Rolle bei der Schmerzempfindung hat die Wahrnehmung, welche die emotionale und kognitive Komponente in Reaktionen miteinfließen lässt (1).

Nach Umschaltung von primär afferenten Neuronen auf jene zweiter Ordnung führen diese nozizeptiven Signale über aufsteigende Bahnen wie den Tractus spinothalamicus zum Thalamus. Von dort aus gelangen Signale zu weiteren zentralen Arealen, welche an Angstempfindung, Aufmerksamkeit, motorischen Reaktionen, (negativen) Emotionen und Verhaltensweisen, Gedächtnisabrufung, Schmerzlokalisierung und -interpretation, Bildung und Speicherung von emotionsbehafteten Erinnerungen sowie Lernprozessen beteiligt sind. Da die Schmerzintensität auch sehr von der Wahrnehmung des Gehirns abhängig ist, ist es möglich, dass ein gewebsschädigender Stimulus in emotional positiven Situationen als weniger schmerzhaft als unter Beeinflussung von negativen Gefühlen wie Stress oder Trauer empfunden wird. Besonders bei chronischen Schmerzleiden kommt der psychischen Komponente ein hoher Stellenwert zu.

Nozizeptive und neuropathische Schmerzen unterscheiden sich in ihrem Entstehungsprozess. Bei jenen nozizeptiven Ursprungs ist die Umwandlung eines nicht elektrischen in ein elektrochemisches Potential ein wichtiger Vorgang. Die Entwicklung neuropathischer Schmerzen hingegen basiert auf direkter Nervenschädigung. (1).

1.1.4 Schmerzmessung

Die Qualifizierung sowie Quantifizierung von Schmerzen stellt im medizinischen Bereich oftmals eine Herausforderung dar, da dieser einer sehr subjektiven Bewertung unterlegen

ist. Dennoch wird über verschiedene altersangepasste Schmerzskalen versucht, die von der betroffenen Person selbst wahrgenommene Schmerzintensität objektiv zu eruieren.

Ein häufig genutztes Tool ist die Visuelle-Analog-Skala (VAS). Hierbei soll die betroffene Person ihre subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität anhand einer Linie mit zwei extremen Endpunkten (z.B. kein Schmerz, stärkster vorstellbarer Schmerz) selbst einschätzen.

Bei der Numerischen-Analog-Skala (NAS) werden verschiedenen Schmerzstärken entsprechend den Zahlen von Null bis Zehn zugeordnet, wobei die Zahl Null „keine“ und die Zahl Zehn „die am stärksten vorstellbaren Schmerzen“ darstellt.

Für pädiatrische PatientInnen oder Personen die zu keiner validen Äußerung fähig sind, gibt es auch die Möglichkeit des Gebrauchs eines Messverfahrens mit Gesichter-Skalierung. Hier wird der auf die Schmerzstärke am ehesten zutreffende mimische Gesichtsausdruck eruiert.

Je nach Patientengruppe können somit passende Skalen und verschiedene Hilfsmittel zur Schmerzobjektivierung herangezogen werden (15).

Bei chronischen Schmerzen bietet das Führen eines Schmerztagebuches mit eingetragenen Parametern wie Schmerzart, -stärke, -dauer, Tageszeit, Stimmung, schmerzabschwächende und -verstärkende Maßnahmen, etc. Hilfestellung bei der Einschätzung des Schmerzverlaufes- sowie des Therapieerfolges. (16).

1.1.5 Therapiemöglichkeiten bei chronischen Schmerzen

Die Therapie chronischer Schmerzen richtet sich oft nach den Zielen und Einschränkungen der betroffenen Personen selbst. Aufgrund des Zusammenspiels multipler zusammenwirkender Komponenten werden therapeutisch multimodale Ansätze angewandt. Diesbezüglich wird zwischen konservativen nicht medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen unterschieden.

Zu den nicht medikamentösen Therapieansätzen zählen Psycho- sowie Gesprächstherapie, Bewegung- und Physiotherapie sowie Methoden zur Entspannung und Stressbewältigung. Diese sind sehr häufig verheißungsvoller als die meist auf bestimmte Dauer begrenzte Analgetikatherapie. Auch Rehabilitation, Selbsthilfegruppen und sozialrechtliche Maßnahmen können unterstützend bei der Behandlung wirken (17).

Üblicherweise wird bei der Medikamentenverabreichung bei chronischen Schmerzsyndromen die nicht invasive wie beispielsweise die orale, transdermale oder rektale Gabe, dem invasiven Weg vorgezogen (18).

In der medikamentösen Behandlung chronischer Schmerzen finden u.a. Opioide gemäß dem ursprünglich für den Tumorschmerz entwickelten WHO-Stufenschema Anwendung (19, 20). Die vorkommenden gastrointestinalen und zentralen unerwünschten Wirkungen können die Schmerztherapie allerdings erschweren sowie limitieren und erfordern daher oft eine individuelle Einstellungen zur dauerhaften Schmerztherapie der PatientInnen (19). Antidepressiva eignen sich besonders zur Behandlung von länger anhaltenden neuropathischen Schmerzen. Auch hier können Nebenwirkungen die Therapie einschränken und einen Substanzwechsel erfordern.

Bei der Anwendung von Antikonvulsiva in der Therapie neuralgiformer und neuropathischer Schmerzbilder bedarf es zudem regelmäßiger Laborkontrollen. Außerdem kann diese ebenso aufgrund diverser Nebenwirkungen Limitationen unterlegen sein (18).

1.2 Melatonin

1.2.1 Allgemeines zur Melatoninbiosynthese

Das 1958 von Lerner et al. erstmals identifizierte und isolierte Neurohormon Melatonin (8) wird hauptsächlich von der Zirbeldrüse (Epiphyse) im Zwischenhirn der Menschen und Wirbeltiere produziert und unterliegt in der Sekretion einem zirkadianen und manchmal sogar einem saisonalen Rhythmus. Wenn auch in kleineren Mengen, sind weitere Organe wie beispielsweise die Netzhaut, die Haut, der Gastrointestinaltrakt (21), die Thymusdrüse, die Lymphozyten, etc. in der Lage, Melatonin unter Einfluss bestimmter Reize zu produzieren (8). Die Funktion des Hormons spielt hier eher eine auto- oder parakrine Rolle (10). Das im Kreislauf zirkulierende Melatonin stammt allein aus der Epiphyse (8). Das Hormon wird größtenteils nachts in dieser unter Kontrolle des Nucleus suprachiasmaticus im ventralen Hypothalamus produziert (21).

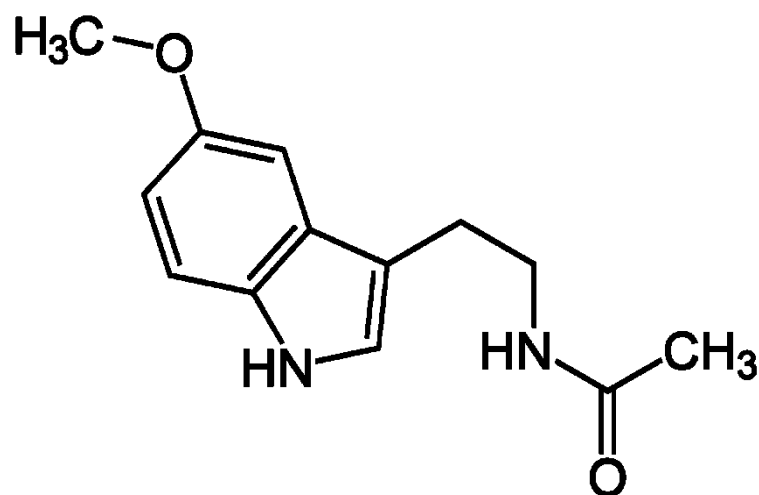


Abbildung 1: Strukturformel von Melatonin (22)

Die Melatoninbiosynthese erfolgt stufenweise und beginnt mit der Umwandlung von dem sich im Blut befindlichen Tryptophan in Serotonin. Der folgende Schritt ist dessen Acetylierung durch das Enzym Serotonin-N-Acetyltransferase und es bildet sich N-Acetyl-Serotonin – der limitierende Faktor der Melatoninbiosynthese (21). Anschließend wird dieses durch das in der Synthese geschwindigkeitsbestimmende Enzym Acetylserotonin-O-Methyltransferase zum Endprodukt Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) methyliert. Direkt nach seiner Bildung, wird Melatonin ohne Zwischenspeicherung in Liquor und Blut ausgeschüttet (8). Durch seinen lipo- und hydrophilen Charakter kann das Hormon die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und sich in Körperflüssigkeiten und Geweben wie beispielsweise im Speichel, Urin, Fruchtwasser, etc. ausbreiten (23).

Die oben erwähnte zirkadiane Rhythmik, welcher die hauptsächlich nächtliche Melatoninfreisetzung unterliegt, folgt der Regulation eines komplexen neuronalen Kreislaufs über den Retino-Hypothalamus-Trakt. Spezielle Ganglienzellen, welche das Fotopigment Melanopsin enthalten, projizieren auf den hypothalamischen Nucleus suprachiasmaticus. Von dort aus kommen Signale über den paraventriculären Kern auf das mediale Vorderhirnbündel und die Formatio reticularis, welche Synapsen mit Neuronen des Nucleus intermediolateralis des Rückenmarks formieren. Diese bilden die präganglionären Neurone des Ganglion cervicale superius. Von jenem steigen postganglionäre Fasern auf, welche durch die Ausschüttung von Norepinephrin aus Nervenendigungen die Melatoninbiosynthese stimulieren (8). Dies geschieht durch die Aktivierung der pinealen postsynaptischen Adrenorezeptoren. Hierdurch wird das Adenylyl-Cyclase-cyclische Adenosin-3',5'-Monophosphat-System angeregt und Enzyme zur Melatoninbiosynthese aktiviert (10).

Dieser Vorgang findet verstärkt in der Nacht statt, da hier der Nucleus suprachiasmaticus in seiner Aktivität eingeschränkt ist und weniger elektrische Potentiale zur Unterdrückung der Norepinephrinfreisetzung aussenden kann. Die Melatoninbiosynthese wird somit angekurbelt. Der gegenteilige Vorgang passiert bei vermehrter Tätigkeit des Nucleus suprachiasmaticus tagsüber, woraus eine verminderte Melatoninproduktion resultiert (8).

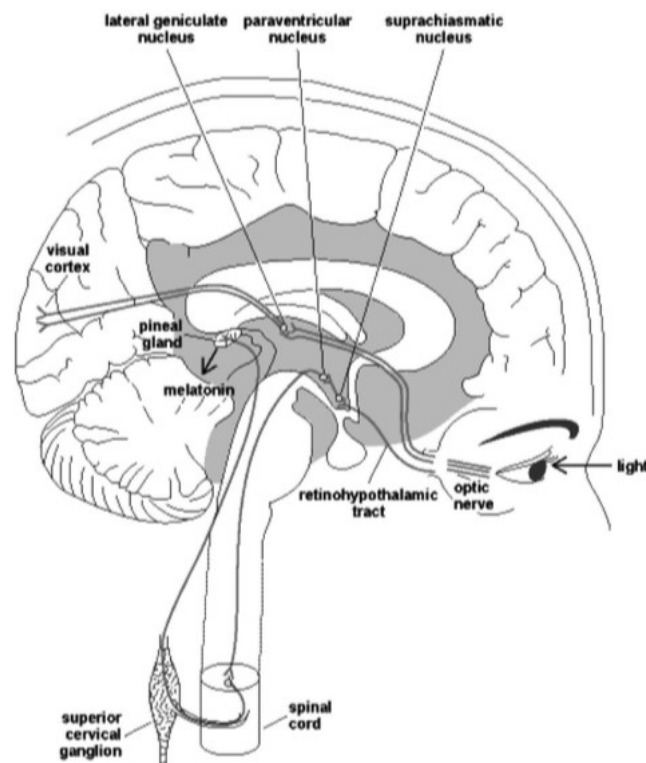


Abbildung 2: Melatoninbiosynthese (8)

1.2.2 Rezeptoren und Funktionen des Neurohormons

Die Regulierung physiologischer und neuroendokriner Funktionen von Melatonin entfaltet sich über verschiedene molekulare Abläufe. Das Neurohormon besitzt eine Wirkung an membranspezifischen Rezeptoren und auch intrazellulär, indem es einerseits an das Protein Calmodulin im Zytosol und andererseits an zwei Rezeptoren der Z-Retinoid-Kernrezeptorfamilie bindet (24). Auch interagiert Melatonin mit nuklearen Rezeptoren (RZR/ROR) mit relativ niedriger Affinität (7, 8).

Bei den membranspezifischen Melatoninrezeptoren wird zwischen zwei Subtypen differenziert (24). Sowohl die sogenannten MT1- als auch die MT2- Rezeptoren sind hochaffine G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren (25). Ein zusätzlich dritter membrangebundener Subtyp wurde ursprünglich als MT3-Rezeptor vermutet. Dieser erwies sich jedoch als primär zytosolisches Enzym namens Chinonreduktase 2 (23), welches an antioxydativen Prozessen beteiligt ist (8).

Melatoninrezeptoren variieren in ihrer Lokalisation und Dichte bei den verschiedenen Spezies. Beim Menschen kommen sie in Organen und Geweben wie dem Herz, den Arterien, den Nieren und Nebennieren, der Lunge, der Leber und Gallenblase, dem Dünndarm, den Adipozyten, den Eierstöcken, dem Uterus, der Prostata, den T- und B-Lymphozyten und der Haut vor (24). Jedoch gibt es auch Melatoninrezeptoren in zentralen Strukturen, welche u.a. an der nozizeptiven Übertragung beteiligt sind (7).

Je Lokalisation und Rezeptordichte hat Melatonin unterschiedliche und bis heute teilweise bekannte Funktionen (24).

Über die Aktivität an den MT1- und MT2-Rezeptoren reguliert Melatonin den Schlaf-Wach-Rhythmus, Temperaturzyklen und auch neuroendokrine Rhythmen des Organismus. Allgemein hat das Hormon die Funktion einer biologischen Uhr im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus und wirkt synchronisierend auf endogene Prozesse sowie körperliche Rhythmen.

Zusätzlich wird dem Hormon eine Beteiligung an frühen fetalen Prozessen bezüglich der Auswirkung auf die neuronale Entwicklung und die fetale biologische Uhr nachgesagt. Kommt es zu einem Melatoninmangel und somit zur einer Unregelmäßigkeit der zirkadianen Rhythmik, können daraus beispielsweise Schlafprobleme sowie Gedeihstörungen resultieren.

Das Hormon spielt auch nach der Geburt eine Rolle bei der natürlichen Ausbildung des Nervensystems. Ebenso bei Kindern mit Entwicklungsstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen wird häufiger ein Mangel des Hormons beobachtet. Aufgrund der Haltung

einer zirkadianen Rhythmik hat Melatonin einen Einfluss auf Stimmung, Verhalten, Entwicklung und Denkvermögen.

Zugleich ist das Hormon an der Blutdruck- und Kreislaufregulation beteiligt und hat eine immunverstärkende sowie antioxidative Wirkung, wodurch beispielsweise das Gehirn vor oxidativem Stress und der Gastrointestinaltrakt vor Ulzerationen geschützt wird.

In das Immunsystem greift das Hormon ein, indem es die Produktion von Zytokinen und insbesondere von Interleukinen ankurbelt, die Immunreaktion der T-Helfer-Zellen unterstützt und die Bildung von Stickoxiden reduziert, wobei hieraus die Abnahme der Entzündungsdauer resultiert (24).

Melatonin wirkt außerdem neuroprotektiv und zeigt in seiner Rolle als Radikalfänger positive Einflüsse auf neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (7).

Nun wird auch der positive Einfluss von Melatonin auf Schmerzempfindung vermutet (8). Genauere Prozesse diesbezüglich werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben.

1.2.3 Metabolismus und Nebenwirkungsprofil

Melatonin unterläuft einem hohen First-Pass-Effekt und hat aufgrund seines lipophilen Charakters eine gute Verteilungsfähigkeit im Körper, wobei es zum Großteil im Plasma an Albumin gebunden vorkommt (7). Wird es oral eingenommen, erreicht das Hormon seine Spitzenkonzentration im Plasma innerhalb von 60 Minuten und fällt anschließend im Zeitraum von zwei bis zwanzig Minuten wieder ab. Schon durch externe Zufuhr von fünf Milligramm Melatonin ist es möglich, die bis zu hundertfache Konzentration im Blut im Vergleich zum nächtlichen physiologischen Peak zu erreichen. Nach intervenöser Verabreichung zeigt die Plasmakonzentration einen viel schnelleren Anstieg und Abfall, wobei es sich dabei lediglich um einige Minuten handelt (24).

Das Hormon wird hauptsächlich in der Leber durch Biotransformation verstoffwechselt. Hier wird es durch Cytochrom P450-Monooxygenasen (CYP2A und CYP1A) in C6-Position zu 6-Hydroxymelatonin hydroxyliert (21). Dieser Schritt ist jedoch unter Individuen sehr unterschiedlich, da die CYP1A2-Aktivität auch bei vielen heute verwendeten Arzneimitteln im Metabolismus eine Rolle spielt und die Melatoninbioverfügbarkeit beeinflussen und diese somit variieren kann. Anschließend wird 6-Hydroxymelatonin im Harn als Sulfat beziehungsweise in kleinen Mengen als Glucuronid-Konjugate ausgeschieden, wobei die Spiegel des Urin-6-Sulfatoxymelatonin denen des Melatonins im Plasma sehr ähnlich sind (23). Lediglich ein geringer Teil des

Ferner konnte ein Einfluss von Opioidrezeptoren auf die pineale Melatoninbiosynthese durch Gabe von Naloxon bei Ratten aufgrund einer nächtlichen Senkung des Melatoningehalts in der Epiphyse nachgewiesen werden (37).

Zudem sind Veränderungen der Schmerzschwelle mit Schwankungen von Melatonin und Beta-Endorphin, einem körpereigenen Opioidpeptid, im Plasma assoziiert. Dieser Zusammenhang wird mit einer Beeinflussung des Neurohormons auf die Endorphinfreisetzung im periaquäduktalen Grau und einer beobachteten Steigerung der Schmerzschwelle bei Ratten erklärt (38). Die Annahme einer Beeinflussung von Melatonin auf die Schmerzempfindung über das Endorphinsystem ist jedoch in der Forschung immer noch nicht vollständig verstanden.

Heute auch noch widersprüchlich ist die Vermutung, dass Melatonin das aus Arginin synthetisierte Stickstoffmonoxid in seiner Produktion einschränkt. Dieses ist als Gas zur Diffusion durch Zellmembranen fähig und spielt auf diesem Weg als Botenstoff bei der Neurotoxizität und -transmission eine Rolle. Durch die Einwirkung auf dessen Produktion wird angenommen, dass Melatonin entzündliche Schmerzprozesse reduzieren kann. Jedoch bedarf diese heute noch unsichere Annahme weiterer Forschung.

Ebenso soll Melatonin einen stimulierenden Einfluss auf den im Gehirn an hauptsächlich inhibitorischen Synapsen wirkenden Neurotransmitter Gamma Aminobuttersäure (GABA) haben. Dieser ist wesentlich in der Regulation des hypothalamischen Nucleus suprachiasmaticus und wird wie Melatonin auch mit seinen Rezeptoren dort produziert. Durch die Stimulation von GABA kann Melatonin über die mit Schmerzempfindung verbundene neuronale Übererregbarkeit einen positiven Effekt insbesondere bei chronischen Schmerzen haben (7).

Zudem sagt man Melatonin im Zusammenwirken mit NMDA-Rezeptoren einen positiven Effekt auf Schmerzen nach. NMDA-Rezeptoren sind wichtig bei dem Prozess der Schmerzübertragung auf spinaler Ebene im Hinterhorn sowie für die periphere und zentrale Schmerzsensibilisierung durch die Potenzierung der Übertragung von nozizeptiven Signalen an Synapsen. Melatonin unterdrückt dosisabhängig den Prozess der Potenzierung und dämpft die Signalübertragung auf Ebene des Rückenmarks (7, 8).

Eine Eigenschaft von Melatonin als Radikalfänger wird ebenso in der Literatur beschrieben. Das Hormon bewirkt eine Schutzfunktion vor mitochondrialem Schaden durch oxydativen Stress und dadurch eine wie oben beschriebene Neuroprotektion mit positivem Einfluss auf neurologische Erkrankungen, bei denen die Homöostase der Mitochondrien

eine Rolle spielt. Melatonin kann so auch nozizeptive Neurone und Entzündungen vor freien Radikalen schützen und dementsprechend Schmerzen reduzieren.

Als ein wichtiger Bestandteil in der Signalisierung von Melatonin bei oxidativem Stress wird auch der extrazellulär regulierte MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg vermutet, welcher wichtig in Zelldifferenzierung, Zellwachstum und Apoptose ist. Es wird angenommen, dass das Neurohormon den ERK1/2-Weg aktiviert und so das Signalüberleben der Zellen fördert und Neuroinflammation verhindert sowie Schmerzen abschwächt (7).

2 Material und Methoden

Diese Arbeit ist eine systematische Übersichtsarbeit. Die dafür hinzugezogene Literatur beinhaltet klinische Studien aus den wissenschaftlichen Datenbanken „PubMed“ und „Web of Science“. Mit der folgenden Suchstrategie wurde der erste Pool an Studien extrahiert.

melatonin OR 5 methoxy n acetyltryptamine OR circadin OR melatonina OR melovine
OR acetyl 5 methoxytryptamine

allodyn* OR analg* OR arthralg* OR brachialg* OR causalg* OR cranialg* OR cephal*
OR hemicrani* OR cervicodyn* OR colic OR eudyn* OR fibromyalg* OR headache
OR hyperalg* OR hypoalg* OR maldyn* OR migraine OR neuralg* OR nocicept* OR
odontalg* OR ophthalmodyn* OR vulvodyn* OR otalg* OR pain* OR radicul* OR
toothache OR orchidodyn* OR coccygodyn* OR CRPS OR nuchalg* OR lumbalg*

trial OR study OR random* OR placebo OR control* OR RCT OR cross-over OR
double-blind

Patient* OR clinic* OR human* OR adult OR men OR women OR pediatric OR
paediatric OR children

Tabelle 1: Suchstrategie

Es wurde nach prospektiven verblindeten und bevorzugt randomisierten Crossoverstudien gesucht, welche die Auswirkung von Melatoninpräparaten auf chronischen Schmerz untersuchen.

Die aus der Datenbank im Rahmen der initialen Literatursuche gefundenen Studien wurden anschließend in die WebApp „Rayyan QCRI“ importiert. Es erfolgte ein Titelscreening zum Ausschluss der nicht auf die definierten Kriterien zutreffenden Studientitel.

Anschließend wurden in einem Abstractscreening und in Folge in einem Volltextscreening wiederum alle Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgefiltert.

Um Fehlerquellen auszuschließen, erfolgte der gesamte Screeningprozess unabhängig durch drei Begutachter. Nach jedem einzelnen Screening der Literatur wurden die

Ergebnisse untereinander abgeglichen.

Zur besseren Übersicht und zum Vergleich wurden die verbliebenen Studien mit ihren wichtigsten Punkten in eine Tabelle eingegliedert (siehe Tabellen 1-6: Studienübersicht).

Zu den definierten Kriterien der gesuchten Population zählten sowohl erwachsene als auch pädiatrische ProbandInnen ohne Altersbegrenzung. Vorgabe war auch, dass die PatientInnen chronische Schmerzen haben, welche eine definierte Mindestdauer von drei Monaten aufweisen. Bezüglich der Auswahl spezifischer Schmerzkrankheitsbilder gab es keine weiteren Bestimmungen.

Ausgeschlossen wurden alle akuten und subakuten Schmerzen und jene akuten Schmerzen, deren Chronifizierung untersucht wurde.

Definition für die Intervention der Studien war eine Gabe von Melatonin in jeglicher Applikationsart im Vergleich zu Placebo und/oder mit aktiver Kontrollsubstanz. So ergaben sich einige Möglichkeiten an Kombinationen wie Melatonin allein versus Placebo allein, Melatonin versus einer aktiven Kontrollsubstanz, Melatonin in Kombination mit anderen Analgetika versus Placebo mit anderen Analgetika, Melatonin in Kombination mit anderen Analgetika versus einer aktiven Kontrollsubstanz mit anderen Analgetika.

Nach systematischer Literaturrecherche wurde die in den Studien untersuchte Wirksamkeit von Melatonin auf die unterschiedlichen Schmerzkrankheitsbilder in Tabellen (siehe Tabellen 2-7: Studienübersicht) untereinander verglichen und hinsichtlich der Möglichkeit einer Therapieoption bei chronischen Schmerzen interpretiert und diskutiert.

3 Ergebnisse – Resultate

Die letzte Literatursuche wurde im November 2018 durchgeführt. Insgesamt wurden 535 Arbeiten gefunden. Nach einem Titel-Screening konnte die Studienanzahl auf 91 Texte reduziert werden. Im Anschluss wurde diese Anzahl durch ein Abstractscreening auf 17 und mit schlussendlichem Volltextscreening mit Hilfe von dem „Cochrane Risk Bias Tool“ und Entfernung paariger Studien auf 12 passende Arbeiten reduziert. Summativ wurden in diesen Studien 926 PatientInnen eingeschlossen.

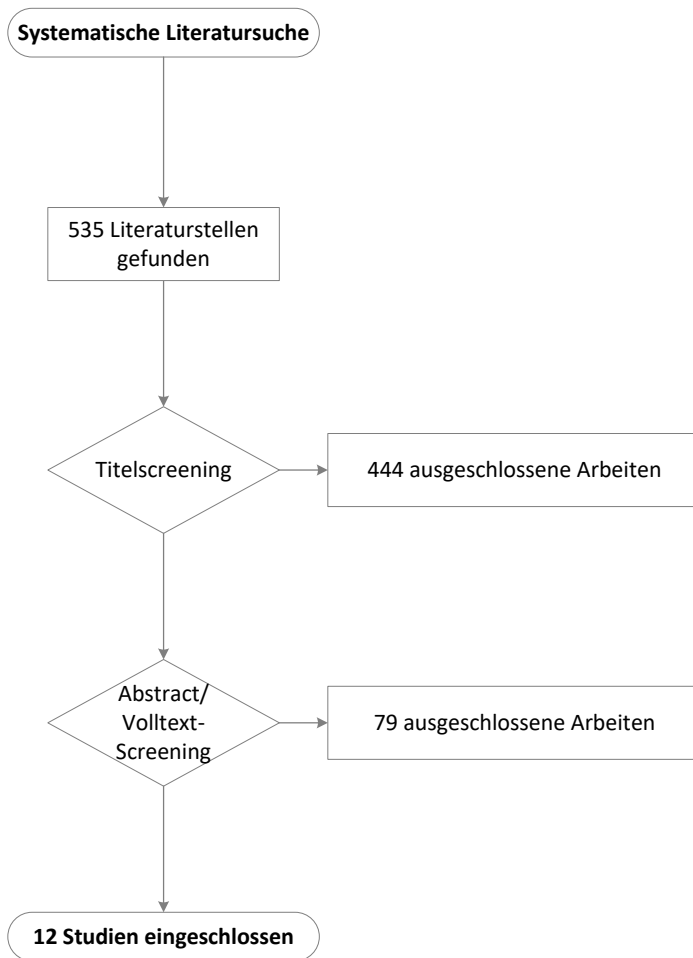


Abbildung 3: Literaturscreeningprozess

Unter den zwölf in den nachfolgenden Tabellen aufgelisteten Studien (siehe Tabellen 2-7: Studienübersicht) sind elf randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien (39-49). Darunter befinden sich zwei doppelt verblindete randomisierte Crossoverstudien (46, 47). Zudem ist eine Arbeit eine randomisierte placebokontrollierte doppelt verblindete Double-Dummy-Studie (48). Eine der zwölf Arbeiten ist eine randomisierte einfach verblindete klinische open-label Parallellgruppenstudie (50).

Die älteste der verwendeten Forschungsergebnisse wurden im Jahr 1996 veröffentlicht (43). Alle übrigen erschienen zwischen 2005 und 2018 (39-42, 44-50).

Die verglichenen Krankheitsbilder haben alle gemein, dass es sich hierbei um Schmerzen mit einer vordefinierten Dauer von mindestens drei Monaten handelt, welche auf das Ansprechen von Melatonin untersucht wurden (39-50). Darunter befinden sich vier Studien mit MigränepatientInnen (40, 41, 45, 50), eine mit ClusterkopfschmerzpatientInnen (43), eine mit ProbandInnen, welche unter dem Fibromyalgie-Syndrom leiden (42), zwei Studien mit Dyspepsie- (46, 47) und eine mit ReizdarmsyndrompatientInnen (44). Des Weiteren wird auch eine Studie mit oraler Mukositis bei KrebspatientInnen (48) und eine mit ProbandInnen, welche an myofazialer temporomandibulärer Dysfunktion leiden, miteingeschlossen (39).

Die für diese Arbeit verwendeten Studien weisen in Summe eine letztendliche Anzahl zwischen 12 und 178 TeilnehmerInnen auf (39-50).

Die Geschlechterverteilung ist in fast allen Arbeiten in den Gruppen ähnlich gleichmäßig (40-48, 50). Nur zwei hiervon behandeln alleine Frauen (39, 49).

Bei zwei Arbeiten beschäftigte man sich mit chronischen Schmerzen von Kindern und Jugendlichen im Alter von insgesamt fünf bis sechzehn Jahren (47, 50). Die übrigen setzen sich mit erwachsenen PatientInnen mit bis zu einem Alter von 85 Jahren auseinander (39-46, 48, 49).

Die gewählten Testzeiträume der Studien erstrecken sich zwischen zwei Wochen und sechs Monaten (39-50).

Die verabreichte Menge des Hormons Melatonin hatte in den verschiedenen Studien Dosierungen zwischen drei Milligramm und in Summe bis zu 40 Milligramm pro Tag. (39-50).

In acht der zwölf Studien erfolgte die Gabe von Melatonin über den peroralen Weg (39, 41-44, 46, 48, 50). Die übrigen vier Arbeiten machten keine Angaben zu diesem Sachverhalt (40, 45, 47, 49).

Sieben der zwölf Studien, welche Melatonin alleine mit Placebo verglichen, beschreiben eine signifikante Verbesserung der Schmerzen der ProbandInnen bei Melatineinnahme im Vergleich zu Placebo (39, 43, 44, 46-49).

Bei vier Untersuchungen wird ein positiver Effekt hinsichtlich weniger Gebrauch von Analgetika während der Melatineinnahme genannt (41, 43, 48, 50). Fallah R., Fazelishoroki F. und Sekhavat L. erwähnen in ihrer Studie mit Kindern und Jugendlichen,

dass kein signifikanter Unterschied des Analgetikakonsums bei Melatonin im Vergleich zu Amitriptylin besteht (50). Die klinische Studie von Klupińska G. et al., welche den therapeutischen Effekt von Melatonin auf funktionelle Dyspepsie untersucht, beschreibt hier einen geringeren Verbrauch an alkalischen Tabletten in der Melatoningruppe im Vergleich zu Placebo (46).

Zwei in diese Arbeit eingeschlossene Studien, welche Kinder und Jugendliche untersuchten, sind unterschiedlicher Ansicht. Während Fallah R., Fazelishoroki F. und Sekhavat L. aussagen, dass Amitriptylin und Melatonin beide wirksam bei Migränekopfschmerzen sind, ersteres sich jedoch als effektiver erwies (50), verweisen Katherine Zybach Craig A., Friesen J. und Schurman V. auf keinen signifikant positiven Effekt des Hormons auf Schmerz bei Kindern (47).

Studien, welche Melatonin sowohl mit Placebo als auch mit anderen Arzneien verglichen, zeigen das Ergebnis einer signifikanten Auswirkung von Melatonin gegenüber Placebo bezogen auf Schmerzen (40-42, 45).

Peres M. und Goncalves A. sowie Ebrahimi-Monfared M., et al. berichten in Ihren Forschungsergebnissen über eine ebenfalls signifikant bessere Wirkung der pharmazeutischen Kontrollsubstanzen Amitriptylin (45) oder Natriumvalproat (40) gegenüber Placebopräparaten. Ebenso beschreiben diese eine höhere Verträglichkeit von Melatonin im Vergleich zu diesen Präparaten (40, 45).

Hinsichtlich der Kopfschmerzfrequenz beschreibt Gonçalves A. L. sogar einen signifikant besseren Effekt bei Melatonin als bei Placebo und Amitriptylin (41).

Auch eine Wirkung einer Verringerung der Häufigkeit, Intensität, Dauer und Einschränkung durch die Schmerzen wird von Fallah R., Fazelishoroki F. und Sekhavat L. angeführt, welche mit besser wirksamen Amitriptylin kontrollierten. Trotzdem hatten beide Substanzen keinen signifikanten Unterschied im Analgetikabedarf (50).

Bei zwei Untersuchungen wird über eine Verbesserung der Schlafqualität berichtet (39, 46), wobei Vidor L. P. et al. auch eine davon unabhängige Wirkung des Melatonins auf Schmerz erwähnt (39).

Elf Studien berichten über eine gute Verträglichkeit von Melatonin (39-41, 43-46, 48-50). Aus zwei Arbeiten ist das Nebenwirkungsprofil von Melatonin nicht ersichtlich (42, 47). Das Hormon war in vier (40, 41, 45, 50) von jenen fünf Studien, welche dieses u.a. mit pharmakologischen Substanzen verglichen (40-42, 45, 50), besser verträglich als ihr Kontrollpräparat. Eine übrige Arbeit der fünf machte keine Angaben über diesen Sachverhalt (42).

Nebenwirkungen von Melatonin werden nur vereinzelt in vier Studien aufgezählt (40, 41, 46, 49). Hauptsächlich handelte es sich dabei um Ermüdungserscheinungen (40, 41, 46, 49) und Schwindel (46, 49). Bei den Untersuchungen von Klupinska G. et al. musste in zwei Fällen deshalb die Melatoninindosis von fünf auf drei Milligramm reduziert werden (46).

Insgesamt wird in elf der 12 verglichenen Studien ein positiver Melatonineinfluss auf Schmerzen und/oder Analgetikareduktion angeführt (39-46, 48-50). In lediglich der Studie „Therapeutic effect of melatonin on pediatric functional dyspepsia: A pilot Study“ wird ein nicht signifikantes Ergebnis beschrieben (47).

Studientitel	Analgesic and Sedative Effects of Melatonin in Temporomandibular Disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study	Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women
Autoren	Vidor L. P., Torres I. L., Custodio de Souza, I. C., Fregni F., Caumo W.	Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Lokieć K., Pawłowicz M., Winczyk K., Chojnacki J., Klupińska G.
Jahr, Ort	2013, Brasilien	2013, Polen
Studiendesign	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie	placebokontrollierte Doppelblindstudie
Krankheitsbild	myofasziale temporomandibuläre Dysfunktion (mild-moderat)	Reizdarmsyndrom (basierend auf Rom III-Kriterien)
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	32 (Gruppe 1: 16 Melatonin, Gruppe 2: 16 Placebo)	80 / Gruppe IBS-C (*): 40, Gruppe IBS-D (**): 40, Kontrollgruppe gesund: 30
Geschlecht (w./m.)	w.	w.
Altersgruppe (J.)	19-40	31-65
Dosierung Melatonin	5 mg	5mg-/20mg
Einnahmedauer	4 Wochen	6 Monate (Kontrolle nach 2, 4 und 6 Monaten)
Einnahmeform	per os (Tabletten)	-
Kontrollsubstanz	Placebo	Placebo
Verträglichkeit Melatonin	keine mittelschweren oder ernsthaften Nebenwirkungen	allgemein gute Verträglichkeit; zwei Probandinnen (IBS-C(*)): Müdigkeit und Schwindel am Morgen in der ersten Therapiewoche
Primärer Outcomeparameter	signifikanter Einfluss von Melatonin auf Schmerzbewertungen und Verbesserung der Schlafqualität (Wirkung auf den Schmerz unabhängig von Veränderungen der Schlafqualität)	IBS-C (*): signifikante Reduktion viszeraler und abdominaler Schmerzen und von Meteorismus ($p < 0.01$) sowie von Obstipation ($p < 0.05$); IBS-D (**): positive Effekte bei Melatonin, aber nicht besser als Placebo
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	unter Melatonin signifikant geringere Schmerz-VAS-Werte sowie höhere Schmerzschwelle als Placebo; signifikant weniger Analgetikabedarf	siehe auch: primärer Outcomeparameter

Tabelle 2: Studienübersicht

(*) constipation predominant IBS = Obstipation vorherrschend bei Reizdarmsyndrom

(**) diarrhoea -predominant IBS = Diarrhoe vorherrschend bei Reizdarmsyndrom

Studientitel	Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial	A Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of Melatonin and Amitriptyline in Migraine Prophylaxis of Children
Autoren	Ebrahimi-Monfared M., Sharafkhan M. Abdolrazaghnejad A., Mohammadbeigi A., Faraji F.	Fallah R., Fazelishoroki F., Sekhavat L.
Jahr, Ort	2017, Iran	2018, Iran
Studiendesign	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie	randomisierte einfach verblindete klinische open-label Parallellgruppenstudie
Krankheitsbild	chronische Migräne mit oder ohne Aura	Migräne mit oder ohne Aura
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	105 / 3 Gruppen je 35	80 / 2 Gruppen je 40
Geschlecht (w./m.)	54 w. / 51 m.	41 w. / 39 m.
Altersgruppe (J.)	18-85	5-15
Dosierung Melatonin	Gruppe A: 0-0-3 mg	0.3 mg/kg/Tag (maximal 6 mg) (0-0-1)
Einnahmedauer	8 Wochen	3 Monate (90 Tage)
Einnahmeform	-	per os (Tabletten)
Dosierung Kontrollsubstanz	alle Gruppen (A,B,C): Basistherapie Nortriptylin (10–25 mg) und Propranolol (20–40 mg); B: zusätzl. 200 mg Natriumvalproat; C: zusätzl. Placebo	1mg/kg/Tag Amitriptylin max. 50 mg (0-0-1)
Verträglichkeit Melatonin	vereinzelt Müdigkeit und Benommenheit; bessere Verträglichkeit als Amitriptylin	Gut verträglich und besser toleriert als Amitriptylin; keine starken Nebenwirkungen; Hauptnebenwirkung: Tagesmüdigkeit
Primärer Outcomeparameter	adjuvante Behandlung mit Melatonin ist dem Placebo überlegen und gleich klinisch wirksam wie Natriumvalproat; abnehmende Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Kopfschmerzen	Melatonin und Amitriptylin beide wirksam bei Verringerung der Häufigkeit, Schwere, Dauer und Einschränkung von/durch Kopfschmerzen
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	Melatonin- und Natriumvalproat: signifikante Reduktion der mittleren monatl. Attackenfrequenz, -dauer, -stärke, des MIDAS-Score (*) sowie des Analgetikabedarfs; keine Signifikanz in der Placebogruppe	Amitriptylin effektiver als Melatonin bzgl. Kopfschmerzfrequenz, -stärke und -dauer und Einschränkung durch die Kopfschmerzen; Analgetikabedarf jedoch kein signifikanter Unterschied

Tabelle 3: Studienübersicht

(*) MIDAS-Score = Migraine Disability Assessment-Score

Studientitel	Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia	Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Clinical Trial Comparing Melatonin 3 mg, Amitriptyline 25 mg and Placebo for Migraine Prevention (S40.005)
Autoren	Hussain S. A., Al-Khalifa I.I., Jasim N. A., Gorial F. I.	Peres M., Gonçalves A.
Jahr, Ort	2011, Irak	2013, Brasilien
Studiendesign	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie	randomisierte placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie
Krankheitsbild	Fibromyalgie-Syndrom	Migräne mit und ohne Aura (2-8 Attacken/Monat)
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	101 / Gruppe A: 24, B: 27, C: 27, D: 23	179
Geschlecht (w./m.)	95 w. / 6 m.	w./m.
Altersgruppe (J.)	18-65	18-65
Dosierung Melatonin	3mg, 5 mg (siehe Kontrollsubstanz)	3 mg
Einnahmedauer	60 Tage	3 Monate
Einnahmeform	per os (Kapseln)	-
Dosierung Kontrollsubstanz	A: Fluoxetin 20 mg/Tag (1-0-0) und Placebo nur mit Laktose; B: Melatonin 5 mg/Tag (0-0-1) und Placebo; C: Fluoxetin 20mg/Tag mit Melatonin 3 mg/Tag; D: Fluoxetin 20 mg/Tag mit 5mg/Tag Melatonin	Amitriptylin 25 mg oder Placebo
Verträglichkeit Melatonin	-	genauso verträglich wie Placebo; besser verträglich als Amitriptylin 25 mg
Primärer Outcomeparameter	Gruppe A und B: signifikante Verbesserung im totalen FIQ-Score (**)	Melatonin reduzierte die Kopfschmerzhäufigkeit im Vgl. zu Placebo signifikant (p = 0,009), jedoch nicht im Vgl. zu Amitriptylin (p = 0,19).
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	signifikant reduzierter Schmerz-Score aller Gruppen; Melatonin verbessert als Adjuvans mit Fluoxetin das klinische Bild von PatientInnen mit Fibromyalgie-Syndrom	siehe auch: primärer Outcomeparameter; 3 mg Melatonin besser als Placebo zur Migräneverhütung

Tabelle 4: Studienübersicht

(*) VAS: Visual Analogue Scale

(**) FIQ-Score = Fibromyalgia Impact Questionnaire (beinhaltet Parameter wie Schmerz, Müdigkeit, Schlaf, Morgensteifigkeit, Angst und Depression)

Studientitel	Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a doubleblind pilot study with parallel groups	Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia
Autoren	Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G.	Klupińska G., Poplawski T., Drzewoski J., Harasiuk A., Reiter R.J., Blasiak J., Chojnacki J.
Jahr, Ort	1996, Italien	2007, Polen
Studiendesign	doppelt verblindete randomisierte placebokontrollierte Parallelgruppenstudie	doppelt verblindete placebokontrollierte Crossover-Studie
Krankheitsbild	Episodischer/primär chron. Clusterkopfschmerz	funktionelle nicht ulzerierende Dyspepsie ohne Helicobacter pylori Infektion (v.a. chron./rez. Oberbauchschmerzen)
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	20 / 2 Gruppen je 10	60 / Gruppe 1: 30, Gruppe 2: 30
Geschlecht (w./m.)	Gruppe 1: 1 w. / 9 m.; Gruppe 2: 4 w. / 6 m.	42 w. / 18 m.
Altersgruppe (J.)	Altersdurchschnitt: Gruppe 1: 28,37 / Gruppe 2: 34,4	19-39
Dosierung Melatonin	0-0-10 mg	5mg (0-0-1)
Einnahmedauer	2 Wochen	12 Wochen
Einnahmeform	per os	per os (Tabletten)
Dosierung Kontrollsubstanz	Placebo	Placebo
Verträglichkeit Melatonin	keine Nebenwirkungen	gute Verträglichkeit; selten und wenn geringgradige Nebenwirkungen, vereinzelt starke Müdigkeit Muskelschwäche und Schwindel
Primärer Outcomeparameter	mittlere tägl. Attackenanzahl unter Melatonin gesunken ($p < 0,03$), jedoch nicht in der Placebogruppe ($p = 0,7$)	Verschwinden der Beschwerden: bei 23,3% unter Melatonin und 26,6% unter Placebo ($p < 0,05$); Melatonin: weniger Bedarf an alkalischen Tabletten, Schlafverbesserung und signifikante Gesundheitsverbesserung ($p < 0,01$)
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	starke Reduktion des mittleren täglichen Analgetikakonsums in der Melatonin- ($p < 0,06$) aber nicht in der Placebo-Gruppe ($p = 0,5$)	Melatonin: 30% der ProbandInnen hatten Symptomverbesserung v.a. Häufigkeit und Intensität der nächtlichen Bauchschmerzen (kein Zusammenhang zwischen Schmerz- und Schlafverbesserung); Placebo: 93,3% hatten keine Symptomverbesserung

Tabelle 5: Studienübersicht

Studientitel	Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation	Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study
Autoren	Onseng K., Johns N. P., Khuayjarernpanishk T., Subongkot S., Priprem A., Hurst C., Johns J.	Song G. H., Leng P. H. , Gwee K. A., Moochhala S. M., Ho K. Y.
Jahr, Ort	2017, Thailand	2005, Singapur
Studiendesign	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Double-Dummy-Verfahren	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie
Krankheitsbild	Orale Mukositis bei Kopf- und Halskrebspatienten mit gleichzeitiger Radiochemotherapie	Reizdarmsyndrom mit Schlafstörungen
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	39 / Melatonin: 19, Placebo: 20	40 / Melatonin: 20, Placebo: 20
Geschlecht (w./m.)	Melatonin: 5 w. / 14 m.; Placebo: 8 w. / 12 m.	jede Gruppe jeweils 12 w. / 8 m.
Altersgruppe (J.)	18-60	20-64
Dosierung Melatonin	20 mg Melatonin als Gurgellösung (vor jeder Radiochemotherapie), Melatoninkapseln 0-0-0-20mg	0-0-3 mg
Einnahmedauer	7 Wochen (unter Radiochemotherapie)	2 Wochen
Einnahmeform	per os (Gurgellösung, Kapseln)	per os (Tabletten)
Kontrollsubstanz	Placebo	Placebo
Verträglichkeit Melatonin	keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen unter Melatonin	keine unerwünschten Nebenwirkungen unter Melatonin
Primärer Outcomeparameter	Melatonin verzögerte signifikant den Beginn der oralen Mukositis Grad III; Lebensqualität unter Melatonin gleichbleibend	Melatonin: signifikante Reduktion des "Mean abdominal Pain Score und signifikant erhöhte mittlere rektale Schmerzschwelle, auch Tendenz zur Verringerung der Flatulenzen, Stuhlfrequenz sowie Darmsymptomatik; keine signifikanten Unterschiede in Veränderung der Lebensqualität sowie Beeinflussung der Schlafparameter
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	signifikante Reduktion der Menge an Morphingebrauch	unter Melatonin: signifikant geringerer mittleren Bauchschmerz-Score sowie erhöhte mittlere rektale Schmerzschwelle im Vgl. zu Placebo

Tabelle 6: Studienübersicht

Studientitel	Therapeutic effect of melatonin on pediatric functional dyspepsia: A pilot study	Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention
Autoren	Zybach K., Friesen C. A., Schurman J. V.	Goncalves A. L., Martini Ferreira A., Ribeiro R. T., Zukerman E., Cipolla-Neto J., Peres M. F.
Jahr, Ort	2016, USA	2016, Brasilien
Studiendesign	monozentr. doppelt verblindete randomisierte placebokontrollierte Crossover-Studie	randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie
Krankheitsbild	Funktionelle Dyspepsie und persistierende Schmerzen (trotz mindestens 4 Wochen Säurehemmerbehandlung)	Migräne mit oder ohne Aura
TeilnehmerInnen Anzahl / Gruppengröße	12	178 / 59 Placebo, 60 Melatonin und 59 Amitriptylin
Geschlecht (w./m.)	58 % w. / 42 % m.	Melatonin: 44 w. / 16 m., Placebo: 45 w. / 14 m., Amitriptylin: 44 w. / 15 m.
Altersgruppe (J.)	8-16	18-65
Dosierung Melatonin	0-0-5 mg	0-0-3 mg
Einnahmedauer	2 Wochen Placebo und 2 Wochen Melatonin	12 Wochen
Einnahmeform	-	per os
Kontrollsubstanz	Placebo	Placebo oder Amitriptylin 25 mg (0-0-1)
Verträglichkeit Melatonin	-	keine schwerwiegenden Nebenwirkungen; besser toleriert als Amitriptylin; am häufigsten: Tagesmüdigkeit, trockener Mund, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme, Verstopfung
Primärer Outcomeparameter	positives klinisches Ansprechen zugunsten der Placebogruppe; kein Unterschied der mittleren Latenzzeit sowie die mittlere Schlafdauer unter Melatonin im Vgl. zu Placebo	Melatonin und Amitriptylin dem Placebo bzgl. Häufigkeit der Migräne-Kopfschmerz-Tage überlegen ($p < 0,05$)
Schmerzrelevanter Outcomeparameter	kein signifikanter Einfluss von Melatonin auf Schmerz bei Kindern mit funktioneller Dyspepsie	Melatonin und Amitriptylin: dem Placebo gleichermaßen signifikant überlegen bei Anzahl der monatlichen Migränetage und wirksamer als Placebo bei Analgetikabedarf, Dauer und die Intensität von Kopfschmerzattacken; Melatonin: signifikant besser als Amitriptylin und Placebo bei Reduktion der Kopfschmerzfrequenz

Tabelle 7: Studienübersicht

4 Diskussion

Dieser Systematische Review zeigt eine gute Evidenz für den Einsatz des Hormons Melatonin bei chronischen Schmerzen. Es wurden im Rahmen einer systematischen Literaturstudie zwölf klinische Studien gefunden und miteinander primär bezüglich schmerzrelevanter Outcomeparameter und sekundär auch hinsichtlich eines positiven Effekts auf den Analgetikabedarf bei Melatonineinnahme gegenübergestellt.

Bekannt ist das in der Epiphyse gebildete Hormon Melatonin für die Regelung des Tag-Nacht-Rhythmus. Heute noch weitaus weniger beachtet ist sein Einfluss auf Schmerzen, welcher in dieser Arbeit behandelt wird.

Bei der Betrachtung der oben beschriebenen Krankheitsbilder betreffenden Leitlinien ist die derzeitige Datenlage über den pharmakologischen Einsatz von Melatonin kaum angeführt (51-54). Sehr beschränkt wird das Hormon in einzelnen Studien und Berichten, jedoch ohne Empfehlung, wie den Leitlinien von BASH (British association for the study of headache) (51), den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (52) und der S3-Leitlinie - Reizdarmsyndrom (53) erwähnt. Ein eventuell zu favorisierendes Nebenwirkungsprofil wird in der American Headache Society Guideline bei möglicherweise effektiver prophylaktischer Behandlung von Clusterkopfschmerz genannt (54). In vielen weiteren Leitlinien der verglichenen Krankheitsbilder wird das Hormon nicht erwähnt.

Dennoch kann in dieser Arbeit die Erwartungshaltung, dass die Verabreichung von Melatonin einen positiven Effekt auf chronische Schmerzgeschehen altersunabhängig bei beiden Geschlechtern hat, größtenteils bestätigt werden.

Aus sechs der gewählten Studien, welche erwachsene ProbandInnen behandelten, geht eine signifikante Wirkung von Melatonin auf chronische Schmerzen hervor (39, 40, 42, 44, 48, 49). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die verglichene Literatur eher eine additive Melatonintherapie bei Schmerzen empfiehlt (42, 46, 48, 49), da das Hormon Placebo übertraf, jedoch nicht immer gleich wirkungsvoll wie diverse andere in den Studien verglichene medizinische Substanzen war (40, 45, 50).

Auch kann zukünftig der alleinige Einsatz von Melatonin zur Verminderung chronischer Schmerzen ein guter therapeutischer Ansatz sein (40, 41, 45, 50).

Jene zwei Studien, welche Kinder und Jugendliche mit Melatonin behandelten, führten nicht zu konklusiven Ergebnissen (47, 50). Fallah R., Fazelishoroki F. und Sekhavat L. weisen in ihrer Studie mit Fünf- bis Fünfzehnjährigen auf eine bessere Wirkung von

Amitriptylin als von Melatonin hin, obwohl dieses dennoch eine positive Wirkung im Sinne eines nicht höheren Analgetikabedarfs aufzeigte (50). Zybach K., Friesen C. A. und Schurman J. V. geben aufgrund der überlegenen Auswirkung von Placebo keinen ausreichenden Effekt von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis sechzehn Jahren im Vergleich zu Erwachsenenstudien zu diesem Thema an. Jedoch ist festzuhalten, dass diese Crossoverstudie in einem kurzen Zeitraum von zwei Wochen Melatonin- und zwei Wochen Placeboeinnahme durchgeführt wurde (47). Dies kann ein zu geringer Überprüfungszeitraum für die Verabreichung von Melatonin sein, um eine sichere Aussage über dessen Wirkung bei chronischen Schmerzen treffen zu können. Auch wurde lediglich mit zwölf Kindern/Jugendlichen gearbeitet - eine geringe Anzahl, um auch hier eine allgemein gültige Aussage zu treffen. Um eine bessere Angabe über die Melatoninwirkung bei Kindern und Jugendlichen zu machen, wäre der Vergleich mehrerer Studien bezüglich dieses Themas in dieser Altersklasse von Nöten.

Die Thematik der einzelnen verglichen Krankheitsbilder betreffend, lässt sich kein Rückschluss auf eine speziell bessere Wirkung von Melatonin bei einem bestimmten Krankheitsbild ziehen (39-50).

So scheinen die therapeutischen Möglichkeiten von Melatonin hinsichtlich Schmerzen weitläufig zu sein. Um aber eine eindeutige Aussage diesbezüglich zu machen, sind jedoch noch weitere Studien notwendig, welche spezifische Gruppen chronischer Krankheitsbilder vergleichend auf Melatoninansprechen untersuchen.

In Betracht auf den Wirkerfolg von Melatonin bei der Geschlechterverteilung ist zu erwähnen, dass in den zwölf verglichenen Studien auch kein Geschlecht bei den Ergebnissen besonders hervorgehoben wurde. Weibliche und männliche PatientInnen waren großteils gleichmäßig in den Untersuchungsgruppen der Studien verteilt (40-48, 50). Demnach lässt sich auch hier der Erklärungsversuch positiver Wirkung von Melatonin bei sowohl Frauen als auch Männern bestätigen.

Jene zwei Arbeiten, welche das Schmerzverhalten von Frauen alleine unter Melatonineinfluss überprüften, bemerkten ebenso eine erfolgreiche Wirkung des Hormons (39, 49). Jedoch gab es in der sechsmonatigen Studie von Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Łokieć K., et al. eine Patientinnenuntergruppe (Reizdarmsyndrom - prädominantes Symptom: Diarrhoe), die in den Untersuchungen zwar eine Tendenz der Melatoninwirkung zeigte, diese aber gegenüber Placebo trotzdem nicht signifikant im Vergleich zu einer anderen Untergruppe (Reizdarmsyndrom - prädominantes Symptom: Obstipation) war (49).

Die Hypothese, dass der Analgetikabedarf durch Melatonineinnahme gesenkt wird, kann ebenso bekräftigt werden. Diese Aussage kann von vier der gewählten zwölf Studien als signifikant bewertet werden (41, 43, 48, 50).

Gleichwohl lässt sich aber auch hinweisend durch die beschriebene Schmerzlinderung aus weiteren fünf Studien inhaltlich ableiten, dass durch Melatonin ebenso die Einnahme an Schmerzmedikation positiv beeinflusst werden kann (39, 40, 42, 44, 49).

Der oben erwähnte additive Therapieansatz des Melatonins bei chronischen Schmerzen bietet auch den Vorteil von weniger unerwünschten Nebenwirkungen der dadurch reduzierten Analgetika. Diese könnten so durch jene geringen Nebenwirkungen des Melatonins ersetzt werden. Auch könnte auf diese Weise ein Wechsel des

Schmerzpräparates aufgrund solcher Limitationen in der Therapie verhindert werden.

Ebrahimi-Monfared et al. erwähnen in ihrer Studie die gleiche klinische Wirksamkeit von Melatonin gegenüber Natriumvalproat, jedoch mit höherer Verträglichkeit des Hormons (40). Ebenso in den Untersuchungen von Peres M. und Gonçalves A. sowie auch von Gonçalves A. L. wird der positive Aspekt der besseren Verträglichkeit gegenüber Amitriptylin hervorgehoben (41, 45). Weniger unerwünschte Nebenwirkungen beziehungsweise die bessere Verträglichkeit führen in weiterer Folge zu mehr Patientenzufriedenheit und Lebensqualität für PatientInnen.

Es lässt sich nicht aus jeder einzelnen ausgewählten Studie herauslesen, ob definitionsgemäß rein chronische Schmerzen untersucht wurden und ob jede die für dieses systematische Review definierte Schmerzdauer von mindestens drei Monaten aufweist. Allerdings wurden für diese Diplomarbeit alle klinischen Studien ausgeschlossen, welche akute und subakute Schmerzen überprüften und auch akute Schmerzen, deren Chronifizierung untersucht wurde.

Des Weiteren gab es in den Studien auch teilweise fehlende Transparenz oder fehlendes Anbringen von Informationen über Studiendesign, Gruppeneinteilung der PatientInnen, Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen und Nebenwirkungen von Melatonin.

Wie oben zu entnehmen, sind mehr klinische Studien über Kinder und Jugendliche bezüglich des Ansprechens von chronischen Schmerzen auf Melatonin notwendig, um hier eine evidenzbasierte Aussage zu machen.

Um auch eine weitere Lücke schließen zu können, sind weitere Forschungen über Kinder und Jugendliche von null bis achtzehn Jahren erforderlich, da die verwendeten Studien nicht TeilnehmerInnen jeden Alters untersuchten (47, 50).

Ein interessanter noch zukünftig zu untersuchender Inhalt ist der Vergleich des Melatonineffekts hinsichtlich der spezifischen Wirkung auf unterschiedliche chronische Schmerzbilder.

Ein weiterer wichtiger Forschungsgegenstand für die Zukunft sind klinische Studien über die Dosierungsweise von Melatonin bei chronischen Schmerzen und auch über unterschiedliche Verabreichungsformen des Hormons.

5 Conclusio

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Melatonin eine gute Evidenz als Therapieansatz bei chronischen Schmerzbildern bei Erwachsenen hat. Das Neurohormon ist laut den meisten verglichenen Studien sowohl als Monotherapie zur Reduktion chronischer Schmerzen als auch als additive Therapie bei Erwachsenen beider Geschlechter geeignet und weist geringe bis keine unerwünschte Nebenwirkungen auf. Ein weiterer positiver Gesichtspunkt ist der sinkende Analgetikabedarf der PatientInnen. Um eine weitreichende Aussage über die Beeinflussung des Hormons bei Kindern und Jugendlichen zu machen sowie zum besseren Vergleich untereinander, sind mehr klinische Studien mit mehr TeilnehmerInnen notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.
2. Überall MA. Was ist Schmerz?. [Online].; 2010 [cited 2019 20.02]. Available from: https://schmerzliga.de/was_ist_schmerz.html.
3. Stromer W. Schmerzentstehung. [Online].; [cited 2019 20.02]. Available from: <https://www.oesg.at/patienteninformationen/schmerzentstehung/>.
4. Merskey H, Bogduk N. IASP Terminology. [Online].; 2017 [cited 2019 20.02]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>.
5. Baron R. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *DGN*. 2015:1-29.
6. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain Ther*. 2016;5(1):1-17.
7. Kaur T, Shyu BC. Melatonin: A New-Generation Therapy for Reducing Chronic Pain and Improving Sleep Disorder-Related Pain. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:229-51.
8. Srinivasan V, Zakaria R, Harbinder Jeet Singh, Acuna-Castroviejo D. Melatonin, its agonists in pain modulation: clinical application. *Archives Italiennes de Biologie*. 2012;150(4):274-89.
9. Meßlinger K. Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung. *Manuelle Medizin*. 2002;40(1):13-21.
10. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull*. 2010;81(4-5):362-71.
11. Gao X, Kim H, Chung J, Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain*. 2007;131(13):262–71.
12. Lee I, Kim HK, Kim JH, Chung K, Chung JM. The role of reactive oxygen species in capsaicin-induced mechanical hyperalgesia and in the activities of dorsal horn neurons. *Pain*. 2007;133(1-3):9–17.
13. Kim H, Park S, Zhou J, Tagliatalata G, Chung K, Coggeshall R, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain*. 2004;111(1-2):116–24.

14. Schwartz E, Kim H, Wang J, Lee I, Klann E, Chung J, et al. Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci*. 2009;29(1):159–68.
15. Stromer W. Schmerzmessung. [Online].; [cited 2019 24.02]. Available from: <https://www.oesg.at/patienteninformationen/schmerzmessung/>.
16. Richter W. Schmerztagebücher. [Online].; [cited 2019 26.02]. Available from: <https://www.dgpsf-verein.de/fuerpatienten/schmerzdiagnostik/schmerztaguebuecher/>.
17. Engeser P, Becker M, Becker A. Chronischer Schmerz - Neue-S1 Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *DEGAM Leitlinien*. 2014;90(3):103-7.
18. Rothstein D, Zenz M. Chronic pain in everyday medical routine. *Internist (Berl)*. 2005;46(10):1122-32.
19. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M. Opioide—moderne Konzepte der Schmerztherapie. *Medizinische Klinik*. 2006;101(2):139-45.
20. Zenz M. Neues und Bewährtes in der medikamentösen Behandlung des chronischen Schmerzes. *Der Schmerz*. 1991;5(1):52-63.
21. Ambriz-Tututi M, Rocha-Gonzalez HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci*. 2009;84(15-16):489-98.
22. NEUROtiker. Struktur von Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin). [Online].; 2007 [cited 2019 20.03]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Melatonin#/media/File:Melatonin2.svg>.
23. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84.
24. Tordjman S., Chokron S., Delorme R, Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3):434-43.
25. Jockers R, Delagrangre P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol*. 2016;173(18):2702-25.
26. Lutsch EF, Morris RW. Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. *Experientia*. 1971;27(4):420-1.
27. Golombek D, Escolar E, Burin L, De Brito Sánchez M, Cardinali D. Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *European Journal of Pharmacology*. 1991;194(1):25-30.

28. Gomar M, Castillo J, del Aguila C, Fernández B, Acuña-Castroviejo D. Intracerebroventricular injection of naloxone blocks melatonin-dependent brain [3H]flunitrazepam binding. *Neuroreport*. 1993;4(7):987-90.
29. Lakin M, Miller C, Stott M, Winters W. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sciences*. 1981;29(24):2543-51.
30. Pekárková I, Parara S, Holecek V, Stopka P, Trefil L, Racek J, et al. Does Exogenous Melatonin Influence the Free Radicals Metabolism and Pain Sensation in Rat? *Physiological Research*. 2001;50(6):595-602.
31. Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1983;227(3):587-91.
32. Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R. Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Res*. 2006;1085(1):43-8.
33. Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH. Effect of melatonin on the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray *Sheng Li Xue Bao*. 2000;52:207-10.
34. Mantovani M, Kaster M, Pertile R, Calixto J, Rodrigues A, Santos A. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res*. 2006;41(4):382-9.
35. Onal S, Inalkac S, Kutlu S, Kelestimur H. Intrathecal melatonin increases the mechanical nociceptive threshold in the rat. *Agri*. 2004;16(4):35-40.
36. Yu C, Zhu B, Xu S, Cao X, Wu G. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403(1-2):49-53.
37. Lowenstein P, Pereyra E, González Solveyra C, Cardinali D. Effect of naloxone on the nocturnal rise of rat pineal melatonin content. *Eur J Pharmacol* 1984; 98(2):261-4.
38. Yu C, Wu G, Xu S, Chen C. Melatonin influences the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao*. 2000;52(3):207–10.
39. Vidor LP, Torres IL, Custodio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(3):422-32.
40. Ebrahimi-Monfared M, Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Mohammadbeigi A, Faraji F. Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(4):385-93.
41. Goncalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1127-32.

42. Hussain S, Al-Khalifa I, Jasim N, Gorial F. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *Journal of Pineal Research*. 2010;50(3):267–71.
43. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a doubleblind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16(7):494-6.
44. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moolchala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(10):1402-7.
45. Peres M, Gonçalves A. Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Clinical Trial Comparing Melatonin 3 mg, Amitriptyline 25 mg and Placebo for Migraine Prevention (S40.005). *Neurology*. 2013;80(7):S40.005-S40.
46. Klupińska G, Poplawski T, Drzewoski J, Harasiuk A, Reiter R, Blasiak J, et al. Therapeutic Effect of Melatonin in Patients With Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3):270-4.
47. Zybacz K, Friesen CA, Schurman JV. Therapeutic effect of melatonin on pediatric functional dyspepsia: A pilot study. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):156-61.
48. Onsen K, Johns NP, Khuayjarenpanshik T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017;23(12):957-63.
49. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Łokieć K, Pawłowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, et al. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(2):114-20.
50. Fallah R, Fazelishoroki F, Sekhavat L. A Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of Melatonin and Amitriptyline in Migraine Prophylaxis of Children. *Iran J Child Neurol*. 2018;12(1):47-54.
51. MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache. 2010;3rd edition(1st revision).
52. May A. Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2015:1-20.

53. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol.* 2012;50(3):271-2.
54. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2016;56(7):1093-106.

