



## **Melatonin bei Angelman-Syndrom – Details aus der Wissenschaft sowie Alltagserfahrungen betroffener Familien**

Christel Kannegießer-Leitner

### **Einleitung**

Bei vielen vom Angelman-Syndrom Betroffenen stellt der gestörte Schlaf-Wach-Rhythmus ein großes Problem dar. Nicht nur für diese Menschen selbst, sondern auch für ihre Familien, die durch das „nachtaktive“ Familienmitglied stark in ihrem eigenen Schlaf beeinträchtigt werden. Etliche Familien haben bereits versuchsweise Melatonin zur Schlafförderung des Angelman-Patienten eingesetzt, allerdings mit unterschiedlichem Erfolg. Dem nachzugehen, war mir ein großes Anliegen. Die Ergebnisse meiner Recherchen stelle ich auf den folgenden Seiten vor. Schwerpunktmäßig beziehe ich mich bei meinen Ausführungen auf die bereits durchgeführten Studien und ergänze diese mit den Alltagserfahrungen betroffener Familien.

Das Hormon Melatonin wird in der Zirbeldrüse (Corpus pineale) gebildet und unterliegt über indirekte Hell-Dunkel-Informationen dem Tag-Nacht-Rhythmus. Eine solch wechselnd intensive Ausschüttung entsprechend der Tageszeit zeigen auch andere Hormone, Melatonin jedoch am stärksten. Die Ausschüttung von Melatonin nimmt abends zu und erreicht gegen 2 Uhr nachts den höchsten Wert und sinkt dann wieder. Cortisol z.B. steigt in den frühen Morgenstunden an und sinkt danach wieder ab. (Thompson 2016, Hick 2017). Melatonin gibt es auch als Medikament (exogenes Melatonin), es wirkt chronobiotisch, beeinflusst also den zeitlichen Ablauf biologischer Systeme mit einigen hypnotischen Eigenschaften, regelt somit den Schlaf-Wach-Rhythmus (Zhdanova et al. 1997, Maucher 2021). Es wirkt positiv bei chronischer Einschlafstörung und spätem endogenen dämmerungslichtbedingtem Anstieg des Melatonins (dim light melatonin onset / DLMO - im deutschen Sprachgebrauch auch „abendlicher Melatoninanstieg“ genannt). Beschrieben wurde dies Phänomen auch bei Patienten mit geistiger Behinderung (intellectual disability - ID) (Braam et al. 2009).

### **Studienlage**

Bereits 2008 berichtete Wiebe Braam in einer placebokontrollierten Doppelblind-Studie (Braam et al. 2008) an 8 Kindern mit Angelman-Syndrom und bestehender Schlafproblematik, dass sich zunächst Schlafenszeit (Uhrzeit des Einschlafens), Schlaflatenz (Wartezeit auf den Schlaf bzw. Dauer der Zeit zwischen dem Insbettgehen und dem Einschlafen) und auch Gesamtschlafzeit verbesserten und zusätzlich die Anzahl der Nächte mit Aufwachen seltener wurden.

Ein Teil der Eltern berichtete jedoch nach 4 Wochen Melatonin-Behandlung (älter oder gleich 6 Jahre mit 5,0 mg und jünger als 6 Jahre mit 2,5 mg) über einen Wirkungsverlust (d.h. eine Rückkehr der nächtlichen Aufwachphasen). Diesem Phänomen wollte Wiebe Braam auf den Grund gehen und schloss eine weiterführende Studie an (Braam et al. 2010). In dieser Studie beschrieb er nun 3 Patienten mit geistiger Behinderung (intellectual disability - ID) und Schlafproblemen. Er stellte diesen Patienten 3 Kontrollpersonen gegenüber. Braam und sein Team stellten die Hypothese auf, dass der Wirkungsverlust der Melatoninbehandlung durch eine langsame Metabolisierung von exogenem Melatonin verursacht werden kann. Ihnen war besonders wichtig, Toleranzentwicklung von Wirkungsverlust abzugrenzen. Denn bei einer Toleranzentwicklung ist eine kontinuierliche Erhöhung der Dosis erforderlich, bei einem Wirkungsverlust derart, wie Braam ihn gefunden hat, jedoch eine deutliche Dosisreduzierung.

*Dieser Wirkungsverlust lässt sich folgendermaßen beschreiben:*

Um diesen nach ca. 4 Wochen eingetretenen Wirkungsverlust zu verstehen, setzten Braam und sein Team einen sogenannten Melatonin-Clearance-Test zur diagnostischen Klärung ein (Braam et al. 2010). Mit einem Melatonin-Clearance-Test bestimmt man den Melatoninwert



nach 2 und 4 Stunden nach Einnahme des Melatonins. Bei einer schlechten Verstoffwechslung des Melatonins findet man auch noch z.B. 6 Stunden nach Gabe deutlich erhöhte Werte an Melatonin. Dies bedeutet, dass die Melatoninwerte bei einer regelmäßigen abendlichen Einnahme erhöht bleiben und keinen Tagesrhythmus mehr aufweisen.

Bei den oben beschriebenen Patienten blieben die Melatoninkonzentrationen 2 und 4 Stunden nach der Melatoninverabreichung  $>50$  pg/ml. Nun wurde eine sogenannte „Auswaschphase“ eingelegt (Auswaschphase bedeutet, dass für 2 Wochen kein Melatonin mehr gegeben wurde). Nach Wiederaufnahme der Melatonin-Behandlung, nun mit geringster Dosis, verschwanden die Schlafprobleme. Das gleiche Verfahren wurde bei drei Patienten angewandt, die nach 6 Monaten Behandlung keinen Wirkungsverlust des Melatonins zeigten. Bei allen Patienten der Kontrollgruppe sank die Melatoninkonzentration zwischen 2 und 4 Stunden nach der Melatoninverabreichung mit einem Mittelwert um 83 %.

Insofern konnte mit dem durchgeführten Melatonin-Clearance-Test gezeigt werden, dass dieser Wirkungsverlust kein Hinweis auf eine Toleranzentwicklung ist, sondern auf eine schlechte Verstoffwechslung des Melatonins zurückzuführen ist (Braam *et al.* 2010). Diese schlechte Verstoffwechslung folgt wohl darauf, dass Einzelnukleotid-Polymorphismen im CYP1A2-Gen assoziiert sind und genau dadurch vermutlich das Melatonin schlechter abgebaut wird (Nakajima *et al.* 1999; Sachse *et al.* 1999; Chevalier *et al.* 2001; Zhou *et al.* 2009a,b). Einzelnukleotid-Polymorphismus ist die Übersetzung von Single Nucleotide Polymorphism, abgekürzt SNP. Dies sind geerbte genetische Varianten, in der Abgrenzung zur Mutation. Insofern muss die Folgerung nicht wie bei einer Toleranz eine Höherdosierung sein, sondern das Gegenteil: Man muss das Melatonin bei diesen Menschen niedriger dosieren.

Diese langsame Verstoffwechslung von Melatonin findet man bei 12 % bis 14 % der Menschen - vollkommen unabhängig des Angelman-Syndroms (Butler *et al.* 1992; Nakajima *et al.* 1994), wobei man bei unterschiedlichen ethnischen Populationen auch unterschiedliche Zahlen findet (Zhou *et al.* 2009a). Aus diesem Grund sollte nach Braam (2010), wenn möglich, der Melatoninspiegel im Speichel *vor* der Behandlung mit Melatonin bestimmt werden. Beim Angelman-Syndrom ist er im Allgemeinen eher erniedrigt.

Mithilfe eines Melatonin-Clearance-Testes kann man daran anschließend feststellen, wie gut Melatonin verstoffwechselt wird und hieraus Rückschlüsse auf die richtige Melatonin-Dosis ziehen. Der Vorteil eines vorab durchgeführten Melatonin-Clearance-Testes liegt meiner Meinung nach zusätzlich noch darin, dass man hierdurch Hinweise darauf erhält, ob die Schlafproblematik tatsächlich von einem Melatoninmangel herrührt oder vielleicht auch durch einen – womöglich stressbedingten ebenfalls noch weiter abzuklärenden –Cortisolanstieg (Thompson 2016) verursacht wird. Oder durch beides.

Ist diese empfohlene Vorgehensweise nicht möglich und tritt ein solch beschriebener Wirkungsverlust ein, empfiehlt Braam (2010), eine Pause mit der Melatoningabe einzulegen und dann wieder einen Neubeginn, nun mit niedrigster Dosierung von Melatonin, wie er es in dieser Studie mit Erfolg durchgeführt hat. Denn hierdurch kann oft wieder eine langandauernde Wirkung erreicht werden.

*Die Dosierung, die Braam aufgrund dieser Studienlage empfiehlt, liegt bei folgenden Werten:*

- Kinder unter 10 Jahren 0,1 mg Melatonin
- Kinder zwischen 10 und 20 Jahren 0,2 mg Melatonin
- 20 Jahre und älter 0,3 mg Melatonin
- Als Zeitpunkt der Einnahme wird empfohlen: Ca. 30 bis 60 Minuten vor dem Insbettgehen

Braam weist ausdrücklich darauf hin (2010), dass diese Einstellung auf Melatonin Erfahrung erfordert und somit am besten in einem Schlaflabor bzw. in einer Schlafambulanz durchgeführt werden sollte. Ein Schlafprotokoll durch die Eltern ist zu empfehlen.



Eine weitere Erkenntnis von Braam und seinem Team (2013): Circadin, als Melatonin-Retardpräparat, ist für Angelman-Patienten kontraindiziert, da es das Melatonin verzögert abgibt und so den circadianen Rhythmus bei Angelman-Syndrom beeinträchtigt.

### Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten kommen wohl hauptsächlich dann zum Tragen, wenn diese gegebenen Medikamente zu ihrem Abbau das gleiche Enzym benötigen.

- Dies gilt es auch bei der Metabolisierung von Melatonin zu beachten. Melatonin wird hauptsächlich durch CYP1A-Enzyme metabolisiert. Diese gehören zu der Gruppe der Cytochrome-P450-Enzyme. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Melatonin und anderen Arzneimitteln infolge ihrer Wirkung auf die CYP1A- Enzyme möglich (Ma et al. 2005). Siehe auch \*.

- In der Gelben Liste (Maucher 2021) sind etliche dieser Medikamente und deren abbauendes Enzym sowie dieser Zusammenhang zum Melatoninabbau aufgeführt. Vorsicht ist z.B. geboten, wenn gleichzeitig zu Melatonin gegen Refluxbeschwerden **Cimetidin** eingenommen wird, hierdurch kann der Plasmaspiegel von Melatonin erhöht werden. Ebenso bei **Östrogenen** als Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, bei **Chinolon** als Antibiotikum. **Benzodiazepine** (z.B. **Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam**) können die sedierende Wirkung des Melatonins verstärken. Da Benzodiazepine recht häufig bei Menschen mit Angelman-Syndrom eingesetzt werden, sollte insbesondere bei diesen Patienten die Vorgehensweise unbedingt mit dem Kinderarzt, Hausarzt oder Neurologen abgesprochen werden. Dies auch z.B. in Bezug auf den zeitlichen Abstand der Gabe der Medikamente, wenn Melatonin hier sinnvoll erscheint. Ähnlich sieht es aus bei **Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika** wie **Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon**, da Melatonin deren sedierenden Eigenschaften verstärken kann.

- **Carbamazepin** (Antiepileptikum) oder **Rifampicin** (Antibiotikum) können dagegen eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Melatonin hervorrufen.

Des Weiteren ist auf Folgendes hinzuweisen:

- Patienten, die **CBD (Cannabidiol)** einnehmen, z.B. als Antiepileptikum oder auch gegen Reflux, müssen ebenfalls darauf achten, ob Wechselwirkungen zwischen Melatonin und CBD auftreten. Der Hauptabbauweg von CBD und Melatonin verläuft über unterschiedliche CYP-450-Enzyme. (Zendulka et al. 2016). Es gibt aus dieser Gruppe jedoch auch Enzyme, die den Abbau beider Stoffe betreffen und so zu einem synergistischen Effekt führen können (\*genauere Aufschlüsselung siehe Seite 7). In etlichen Kombinationspräparaten, die sowohl CBD als auch Melatonin enthalten und als Einschlafhilfe eingesetzt werden, wird dieser synergistische Effekt ausgenutzt. Inwieweit diese CBD-Melatonin-Kombinationspräparate bei Patienten mit Angelman-Syndrom zu empfehlen sind, kann man noch nicht sagen.

Bei der Gabe von CBD und Melatonin nebeneinander (wenn man auf keines der beiden Medikamente verzichten möchte/kann), sollte unbedingt die Dosierung angepasst oder die zeitliche Verabreichung auseinander gelegt werden.

Umso mehr ist Vorsicht geboten, wenn bei einem Patienten mit Angelman-Syndrom noch weitere Medikamente, z.B. Antiepileptika, hinzukommen sollten, die weitere Interaktionen mit Melatonin (oder auch mit CBD) nach sich ziehen.

Somit sollte dies nicht ohne Konsultation des betreuenden Kinderarztes oder Hausarztes entschieden werden, eventuell sogar unter Einbeziehung eines Melatonin-Clearance-Testes mit und ohne CBD.

Prinzipiell sollte die Frage der möglichen Interaktionen von Melatonin mit anderen Arzneimitteln oder auch Mikronährstoffen jeweils individuell **vor** Beginn der Melatoningabe abgeklärt werden. Diese dringende Empfehlung meinerseits bezüglich der Interaktionen gilt ganz unabhängig der Melatoneinnahme. Sie betrifft generell die Interaktion von



Medikamenten untereinander und auch von Medikamenten zu Mikronährstoffen. Immer, wenn die Cytochrome-P-450-Enzyme für den Abbau zuständig sind, kann der Abbau des einen Stoffes den Abbau eines anderen beeinflussen. Hauptsächlich tragen die CYP1-, CYP2- und CYP3-Enzyme zum Abbau von Medikamenten bei. Alleine das CYP3A4-Isoenzym metabolisiert 50-70% aller Arzneistoffe (Gröber 2018). Siehe auch \*.

### **Alltagserfahrungen**

Zu den Alltagserfahrungen gehört insbesondere auch der Umgang mit anderen Medikamenten bei der Melatoningabe, denn nur sehr, sehr wenige Kinder/Jugendliche/Erwachsene mit Angelman-Syndrom erhalten Melatonin als einziges Medikament.

Während Braam schreibt (Braam et al. 2010), dass man möglichst das Melatonin erst nach Abklärung der Situation in einem Schlaflabor/einer Schlafambulanz bzw. nach der Durchführung eines Melatonin-Clearance-Testes einsetzen soll, sieht es im Alltag eher so aus, dass Melatonin mehr oder weniger ausprobiert wird. Ausprobiert ohne Berücksichtigung der möglicherweise bestehenden Single Nucleotide Polymorphism/SNP und auch ohne Berücksichtigung der möglicherweise auftretenden Interaktionen mit anderen Medikamenten. In seiner Studie (Braam et al. 2008) weist er daraufhin, dass nur wenige Angelman-Familien daran teilgenommen haben, da sie befürchteten, in die Placebo-Gruppe eingeordnet zu werden und schnell tatsächliche Hilfe brauchten. Vom **Verein zur Erforschung des Angelman Syndroms Österreich** wurden, um diesbezüglich weitere Hinweise zu erhalten, mehrere Familien, die ihrem Kind Melatonin zur Schlafverbesserung geben oder gegeben haben, befragt.

Diese Befragung stellt keine Befragung nach repräsentativer und randomisierter Auswahl im wissenschaftlichen Sinne dar und soll lediglich Hilfestellung bei der Entscheidung bezüglich der weiteren Vorgehensweise geben.

\*\*Die einzelnen Genotypen des Angelman-Syndroms sind im Folgenden nicht weiter ausgeführt. Ich verweise auf entsprechende Literatur (z.B. Kannegießer-Leitner 2018).

- **Patientin 1:** Eva-Maria, 5 Jahre alt, AS Nonsense Mutation\*\*, erhält Melatonin seit 3 Jahren. Die Dosierung mit 1 mg wirkt gut. Nach Kenntnisnahme der Braam-Studie wurde weniger eingesetzt. Diese geringere Dosis half nicht, auch eine höhere half nicht. Melatonin hilft hier beim EINSCHLAFEN, nicht beim Durchschlafen.

- **Patientin 2:** Zoë, 8 Jahre alt, Diagnose „Angelman-like“\*\* erhält 2 mg, dies hilft beim EINSCHLAFEN, nicht beim Durchschlafen. Zwischendurch erhielt sie 4 mg. Diese hohe Dosierung an Melatonin in Kombination mit Clobazam führte zu massiven Schlafstörungen. Inzwischen hat sich die Situation der Epilepsie etwas beruhigt, dies hauptsächlich durch anfangs Ketogene Diät und nun Low-Carb-Diät. Medikation insgesamt: Rufinamid, Ethosuximid, Clobazam. Der Schlaf hat sich beruhigt, seit die epileptischen Anfälle seltener auftreten.

- **Patient 3:** Maximilian, 4,5 Jahre alt, Deletion I\*\*, erhält seit November 2018 (seit 2 Jahren und 2 Monaten) 3 mg Melatonin, bei niedrigeren Dosierungen keine Wirkung. Verschiedene Dosierungen wurden von der Familie ausprobiert, letztendlich war für Maximilian die Dosierung mit 3 mg Melatonin die beste. Zusätzliche Medikamente (Levetiracetam, Valproat, Diphenhydramin). Selten wird noch zusätzlich nachts CBD gegeben.

- **Patient 4:** Christopher, 6 Jahre alt, Deletion zwischen I und II\*\*, erhält 0,1 mg Melatonin seit 3 Jahren. Bis auf kleine Ausreißer sehr gute Wirkung. Seit einiger Zeit noch zusätzlich CBD, wodurch keine Veränderung der Melatonin-Wirkung eintrat.

- **Patient 5:** Max, 6,5 Jahre alt, UPD\*\* erhielt ab einem Alter von 2 Jahren und 10 Monaten täglich abends 1 mg Melatonin zum EINSCHLAFEN. Die Familie gewann nach und nach den Eindruck, dass das Einschlafen bei einer Reduktion auf 0,5 mg sich verbesserte. In einer sehr schlechten Schlafphase wurde noch weiter und zwar auf 0,2 mg reduziert. Zum





EINSCHLAFEN blieb auch diese Dosis gut wirksam, aber nicht zum DURCHSCHLAFEN oder WIEDEREINSCHLAFEN in der Nacht.

- **Patient 6:** Maria, 7 Jahre alt, Deletion II\*\*, nimmt seit 1 Jahr abends 1 mg Melatonin. Dies nur bei Bedarf zum EINSCHLAFEN, zum Beispiel bei Wetterumschwung. Dauer des Schlafs maximal 6 Stunden. Zusätzliche Medikation ist Levetiracetam

- **Patient 7:** Matthias, 5 Jahre alt, Deletion (klinisch am ehesten Del. I)\*\*. Vor 2 Jahren Versuch mit 2 mg Circadin über 3 Wochen. Da keinerlei Wirkung, wieder abgesetzt

- **Patient 8:** Moritz, 9 Jahre alt, Angelman Syndrom UPD\*\*. Er erhielt ab einem Alter von 5 Jahren und 4 Monaten Melatonin, nachdem er immer später einschlief und trotz dieser späten Einschlafzeit (0.30 bis 1.00 Uhr) bereits wieder um 3 Uhr aufwachte und dann bis zu 3 Stunden wach blieb. Moritz war zwar müde aber es gelang ihm nicht, in den Schlaf zu kommen. Kurz vor dem Einschlafen wurde er plötzlich wieder munter. Diese Situation jeden Abend stresste die ganze Familie.

3 mg Melatonin wirkte bereits ab der ersten Nacht. Das EINSCHLAFEN gelang ihm gut, das DURCHSCHLAFEN noch nicht. Die Wachzeiten ab ca. 3 Uhr blieben. Noch eine weitere Gabe von Melatonin, wenn er in der Nacht aufwachte, wirkte nicht. Phasenweise wurde kein Melatonin benötigt, dann wieder ging es nicht ohne. Circadin wurde ebenfalls ausprobiert, um das Durchschlafen zu verbessern, wobei dies keinerlei Wirkung zeigte.

Wegen der Informationen bezüglich AS und Melatonin aus der Braam-Studie wurde die Dosis an Melatonin deutlich reduziert, was aber von der Menge her nicht ausreichte.

Mittlerweile, Moritz ist knappe 9 Jahre alt, erhält er seit eineinhalb bis zwei Jahren, 1,5 mg Melatonin. Das Einschlafen ohne Melatonin, auch wenn er sehr müde ist, gelingt ihm nach wie vor nicht. Wenn er topfit ist, bekommt er auch hin und wieder 3 mg. Er ist am nächsten Tag nicht müde, unabhängig von Dosierung des Melatonins am Vorabend.

Ab dem Winter 2020/2021 erhält Moritz zusätzlich bei Bedarf ein Melatonin-Spray. Pro Hub sind es 0,5mg direkt auf Mundschleimhaut. Wenn er z.B. um 2 oder 3 Uhr aufwacht, bekommt er 2 Hübe, was meistens hilft. Die stundenlangen Wachzeiten in der Nacht wurden weniger, Moritz ist kooperativer, was das Wiedereinschlafen betrifft. Allerdings muss er hierbei von einem Elternteil begleitet werden. Nach wie vor muss jemand neben ihm schlafen, um zu verhindern, dass er komplett wach wird. Da die (Nicht-) Schlafsituation über die letzten Jahre hinweg die Familie immer mehr belastete, wird seit November 2020 zusätzlich ein Medikament zum Durchschlafen gegeben.

- **Patient 9:** Frank-Udo, 32 Jahre alt, Deletion I\*\*. Als Jugendlicher Versuch mit 2 mg Melatonin abends, sofortige gute Wirkung. Nach 10 Tagen wurde er immer schläfriger und matter. Erst nach Absetzen des Melatonins kam sein altes Temperament zurück. Daran anschließend kein weiterer Versuch mehr mit Melatonin. Die nach wie vor phasenweise bestehenden großen Einschlafprobleme waren meistens einigermaßen gut zu steuern, indem bestimmte Eckpunkte im Alltag berücksichtigt wurden: Dazu gehörten ein intensives motorisches Training als Galileo-Vibrationstraining sowie Lauftraining, dies zunächst an den Händen geführt, dann ab 2010 in seinem Gehgerät (NF-Walker). Das Lauftraining wurde am besten noch für eine zusätzliche Runde von 2 bis 3 km spätabends eingesetzt. Das Schlimmste die Schlafenszeit betreffend war und ist es, Frank-Udo abends einnicken zu lassen (auch wenn es nur wenige Minuten sind). Dann ist er um Mitternacht putzmunter und wird erst nachts zwischen 2.00 und 3.30 Uhr müde. Erreicht man mehrmals pro Woche einen 3 bis 5 km langen Lauf mit seinem NF-Walker und dass er abends bei Laune gehalten wird, kann man ihn immerhin gegen Mitternacht ins Bett bringen (C. Kannegießer-Leitner 2018). Gelingt dies in mehreren Nächten hintereinander nicht, erhält er zum Einschlafen 0,25mg Midazolam, dies jedoch maximal 1 x pro Woche. Leider ist momentan bedingt durch den veränderten Tages-Rhythmus in den zurückliegenden „Corona-Monaten“ der Schlafrhythmus wieder als „chaotisch“ zu bezeichnen. Darum jetzt erneuter Versuch mit abends 0,3 mg Melatonin, der von Braam für dieses Alter empfohlenen sehr niedrigen Dosierung. Erneut gute Wirkung,

jedoch wiederum nach mehreren Tagen trotz dieser niedrigen Dosierung zunehmende Mattigkeit. Hier kam nun die Überlegung ins Spiel, ob wegen der abendlichen CBD-Gabe (natürliches gereinigtes CBD-Isolat als Antiepileptikum) ein zu starker synergistischer Effekt zusammen mit dem Melatonin eintrat und/oder das Melatonin zu langsam abgebaut wurde und sich deswegen anreichern konnte. Ein Absetzen des Melatonins brachte nach mehreren Tagen wiederum Besserung der Mattigkeit. Insofern ist nun geplant, bei Frank einen Melatonin-Clearance-Test durchzuführen. Es besteht die große Hoffnung, dass er jetzt besser zur Mitarbeit zu motivieren ist als dies vor etlichen Jahren der Fall war. Die Ergebnisse des Melatonin-Clearance-Testes werden richtungweisend für die weitere Vorgehensweise sein.

*Wie man sieht, zeigt sich auch in dieser kleinen Stichprobe ein ganz unterschiedliches Bild: Die einen Menschen mit Angelman-Syndrom benötigen zum Einschlafen ganz „normale“ Mengen an Melatonin, die anderen kommen am besten mit geringsten Dosen zurecht. Das ist kein Widerspruch, sondern man kann vermuten, dass ein unterschiedlicher Melatoninstoffwechsel hierfür verantwortlich ist. Ob ein verzögerter Melatonin-Abbau Teil des Angelman-Syndrom-Phänotyps ist, ist noch nicht eindeutig geklärt, wobei zumindest die Frage gestellt wurde (Braam et al. 2008). Somit macht es unbedingt Sinn, vor Beginn mit der Melatonin-Medikation einen Melatonin-Clearance-Test durchzuführen. Das Problem liegt allerdings momentan noch darin, entsprechende Stellen hierfür zu finden.*

### **Zusammenfassende Empfehlungen**

Wie in dem Braam-Artikel beschrieben, sind es 12 - 14% der Menschen, die über SNP (Einzelnukleotid-Polymorphismen im CYP1A2-Gen) Melatonin langsamer verstoffwechseln (Butler et al. 1992; Nakajima et al. 1994, Braam et al. 2010). Dies bedeutet, dass man nicht von Vorneherein weiß, ob dieses Phänomen vorliegt oder nicht. Nimmt eine vollkommen gesunde Person Melatonin ein, um nach einer langen Flugreise in andere Zeitzonen einem Jetlag entgegenzuwirken, ist Melatonin ein Nahrungsergänzungsmittel. Erhält ein Mensch mit Angelman-Syndrom Melatonin, damit der Schlafrhythmus verbessert wird, dient Melatonin als Medikament und deswegen sollte diese Medikation nicht ohne ärztliche Begleitung durchgeführt werden, auch wenn man inzwischen Melatonin ohne ärztliches Rezept frei käuflich erwerben kann.

***Berücksichtigt man nun das von Braam und seinem Team vermittelte Wissen sowie die Alltagserfahrungen, ist folgende Vorgehensweise bei Patienten mit Angelman-Syndrom (AS) und einer Einschlafproblematik zu empfehlen:***

- Angelman-Patienten, die auf die übliche höhere Dosierung von Melatonin eingestellt sind und auch nach etlichen Monaten gut darauf ansprechen, sollten diese Dosis beibehalten.
- Gleiches gilt für Angelman-Patienten, die mit Circadin eingestellt sind. Ansonsten wird dies Retard-Präparat eher als kontraindiziert bei Angelman-Syndrom angesehen.
- Bei AS-Patienten, die auf höhere Dosen Melatonin eingestellt sind und diese keine zufriedenstellende Wirkung zeigen, sollte eine sogenannte „Auswaschphase“ von 2 Wochen eingelegt und dann mit der Gabe einer möglichst niedrigen Dosierung begonnen werden:  
*Kinder unter 10 Jahren 0,1 mg Melatonin, Kinder zwischen 10 und 20 Jahren 0,2 mg Melatonin, 20 Jahre und älter 0,3 mg Melatonin*
- Wenn nur irgendwie möglich, sollte bei diesen Angelman-Patienten ein Melatonin-Clearance-Test durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn noch weitere Medikamente gegeben werden, die mit Melatonin zu Wechselwirkungen führen können. Nur so kann man die richtige Dosis herausfinden.
- Angelman-Patienten, die bereits auf die von Braam empfohlen niedrigste Dosis eingestellt sind und darauf gut ansprechen, sollten diese Dosis weiter erhalten.
- Bei Angelman-Patienten, die auf die von Braam empfohlene niedrigste Dosis eingestellt wurden und nicht ausreichend darauf ansprechen/ansprechen, sollte ebenfalls nach einer



„Auswaschphase“ von 2 Wochen einen Melatonin-Clearance-Test durchgeführt werden, um die richtige Dosis zu ermitteln.

- Ob der Kinderarzt, Hausarzt oder der Kinderneurologe diesen Melatonin-Clearance-Test durchführt oder ob eine sogenannte Schlafambulanz aufgesucht werden sollte, muss individuell entschieden werden. Auf jeden Fall sollte eine ärztliche Begleitung gewährleistet sein, damit das aktuelle Wissen über eine Melatonin-Medikation beim Angelman-Syndrom umgesetzt werden kann und auftauchende Fragen besprochen werden können.

Anschrift der Autorin:

Dr. med. Christel Kannegießer-Leitner, Sibyllenstr. 3, 76437 Rastatt, Deutschland

## Referenzen

- Braam W., Didden R., Smits M. G. & Curfs L. M. (2008) Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Child Neurology* 23, 649–54.
- Braam W., Smits M. G., Didden R., Korzilius H., Van Geijlswijk I. M. & Curfs L. M. (2009) Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 51, 340–9.
- Braam W., van Geijlswijk I., Keijzer Henry, Smits Marcel G., Didden Robert und Curfs Leopold M. G. (2010) Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism, *Journal of Intellectual Disability, volume 54 part 6 pp 547–555 june*
- Braam W.: Vortrag über MELATONIN bei Angelman-Syndrom, Mitgliederversamml. des Angelman e.V., 2013
- Builer M. A., Lang N. P., Young J. F., Caporaso N. E., Vineis P., Hayes R. B. et al. (1992) Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenetics* 2, 116–27.
- Chevalier D., Cauffiez C., Allorge D., Lo-Guidice J. M., Lhermitte M., Lafitte J. J. et al. (2001) Five novel natural allelic variants-951A>C, 1042G>A (D348N), 1156A>T (I386F), 1217G>A (C406Y) and 1291C>T(C431Y)-of the human CYP1A2 gene in a French Caucasian population. *Human mutation* 17, 355–6.
- Gröber U (2018) Arzneimittel und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Hick C., Hick A.: *Kurzlehrbuch Physiologie, 8. Auflage 2017, ELSEVIER Deutschkand*
- Kannegießer-Leitner C.: *Das Angelman-Syndrom besser verstehen – Handbuch für Eltern und andere Fachleute, 2018, ISBN: 978-3-946307-10-5*
- Maucher Isabelle Viktoria: *Melatonin, Gelbe Liste 2021*
- Ma Xiaochao, Idle Jeffrey R, Krausz Kristopher W Gonzalz Frank J: Metabolism of melatonin by human cytochromes p450, *Drug Metab Dispos* 2005 Apr; 33 (4): 489-94, Epub 2004 Dec 22
- Nakajima M., Yokoi T., Mizutani M., Shin S., Kadlubar F. F. & Kamataki T. (1994) Phenotyping of CYP1A2 in Japanese population by analysis of caffeine urinary metabolites: absence of mutation prescribing the phenotype in the CYP1A2 gene. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 30, 413–21.
- Nakajima M., Yokoi T., Mizutani M., Kinoshita M., Funayama M. & Kamataki T. (1999) Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *Journal of biochemistry* 125, 803–8.
- Sachse C., Brockmüller J., Bauer S. & Roots I. (1999) Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochr. P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British journal of clinic. Pharmacol.* 47, 445–9.
- Thompson R.: *Das Gehirn – von der Nervenzelle zur Verhaltenssteuerung, 2016, 3. Auflage, Springer-Verlag*
- Zendulka O, Dvortlovèa G, Noskovà K, Turjap M, Šulcova, Hanus L and Juřica J: cannabinoids and cytochrome P450 Interactions, *Current Drug Metabolism, 2016 Benthan Science Publishers*
- Zhdanova I. V., Lynch H. J. & Wurtman R. J. (1997) Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep* 20, 899–907.
- Zhou S. F., Liu J. P. & Chowbay B. (2009a) Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug metabolism reviews* 41, 89–295.
- Zhou S. F., Yang L. P., Zhou Z. W., Liu Y. H. & Chan E. (2009b) Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *The AAPS journal* 11, 481–94.

\*CBD wird hauptsächlich über die Enzyme CYP2A19 und CYP3A4 abgebaut und Melatonin hauptsächlich über CYP1A1 und CYP1A2 (Zendulka et al. 2016). Man konnte jedoch nachweisen, dass zusätzlich zu CYP2A19 und CYP3A4 auch folgende CYP-Enzyme am CBD-Metabolismus beteiligt sein können: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6. Auch wenn diese Enzyme, die sowohl CBD als auch Melatonin abbauen, nicht den Hauptabbauweg bestreiten, könnten sie bei dem synergistischen Effekt beider Stoffe eine Rolle spielen.