

Melatonin Teil I - Pharmakologische Anwendung

Dr. med. Denis Beyer^{1*}

September 2020

Zusammenfassung

Melatonin ist mehr als nur ein Schlafhormon und hat auch eine antioxidative, antientzündliche, apoptotische, antikanzeröse, immunregulierende, viszeral analgetische und peristaltikfördernde Wirkung. Obwohl Melatonin in der Schweiz offiziell nur bei Schlafstörungen zugelassen ist, zeigte es in Studien auch vielversprechende Resultate bei Kopfschmerzen, Reizdarmsyndrom, der Refluxerkrankung, Tinnitus, bei M. Alzheimer und verschiedenen Tumorerkrankungen. Melatonin hat ein sicheres Nebenwirkungsprofil. Daten bei Langzeiteinnahme weisen jedoch auf einen Effekt auf die Gonadenachse hin. Agomelatin der Melatoninrezeptoragonist kann schwere Leberschäden machen, weshalb regelmässig die Transaminasen kontrolliert werden müssen. Die folgende Übersicht versteht sich auf eine kurze Zusammenschau und erhebt keine Ansprüche auf Vollständigkeit. In einem zweiten Teil wird spezieller auf physiologische Aspekte und Faktoren eingegangen, welche die Melatoninspiegel im Körper fördern oder hemmen.

Keywords

Melatonin, Jet Lag, Insomnie, Reizdarmsyndrom, GERD, Sun down Syndrome, Tinnitus, Depressive Episode

¹ Praxis für Allgemeinmedizin Muotathal

*eMail: beyden@mail.ch

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Jet Lag	2
Schlaf	2
Migräne und Spannungskopfschmerzen	2
Depressive Episoden	2
Gastroösophagealer Reflux	3
Reizdarmsyndrom	3
Morbus Alzheimer	3
Tumorerkrankungen	3
Tinnitus	3
Nikotinentzug	4
Produkte erhältlich in der Schweiz	4
Unerwünschte Arzneiwirkungen	4
Dosierung	4
Literatur	4

Einleitung

1 Melatonin gehört zur Indolamin-Familie der Neurotransmitter mit der korrekten Bezeichnung N-Acetyl-5-methoxy-Tryptamin. Biochemisch wird es aus L-Tryptophan gebildet. Dieses wird über 5-Hydroxytryptophan zu Serotonin und weiter über N-Acetylserotonin letztlich zu Melatonin umgewandelt. Es wurde 1958 vom amerikanischen Hautarzt Aaron B. Lerner entdeckt. Melanin, das als Pigment die Hautbräune verursacht, wird ebenfalls mithilfe von Melatonin gebildet [2]. Melatonin wird als Antwort von Signalen aus dem Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des anterioren Hypothalamus von der Zirbeldrüse ausgeschüttet, sobald es dunkel wird. Dadurch wird der gesamte Körper über die aktuelle Hell-dunkel-Phasenlage informiert [3]. In seiner Wirkung ist es schlafan-stossend, indem es das Schlafhormon Arginin-Vasotocin stimuliert. Dieses ist das eigentliche Schlafhormon und bewirkt vollkommenen Tiefschlaf. Durch das Lichtspektrum der Morgendämmerung nehmen die Melatoninwerte ab und es ergibt sich ein Anstieg von Serotonin (motivierende Impulskontrolle), GABA (für Ruhe) und Dopamin (Aufmerksamkeit). Fehlt der Anteil von Blaulicht in der spektralen Lichtzusammensetzung am Morgen (schwach beleuchtete Räume), verzögert sich abends die Umwandlung von Serotonin zu Melatonin

[2].

Die nächtlichen Werte sind im Kindesalter bis zwölfwach höher als bei älteren Menschen. Der Höhepunkt der Ausschüttung läuft parallel mit dem Erreichen der Vorpubertät. Melatonin hat eine antigonadotrope Wirkung und verhindert die sexuelle Reifung. Die Pubertät wird dann durch eine ziemlich rasante Abnahme der Melatoninproduktion eingeleitet [2].

Eine von der Zirbeldrüse unabhängige Melatoninproduktion findet zusätzlich in der Lunge, im gesamten Verdauungstrakt, in den Tränendrüsen, in Knochenmarkszellen und in der Netzhaut des Auges statt [4]. Auch ist es ein physiologischer NO₂•- und ONOO₂•-Scavenger [5].

Tabelle 1. Mögliche klinische Anwendungen, bei zum Teil lückenhafter Evidenz [3].

Jet Lag
Insomnie
Fibromyalgie
Chronic Fatigue Syndrome
Epilepsie
Autismus
ADHS
Migräne/ Spannungskopfschmerzen
Funktionelle Dyspepsie
Irritable Bowel Syndrome
Gastroösophagealer Reflux
Krebs
Depression
Fertilität
M. Alzheimer
Tinnitus
Nikotinentzug

Jet Lag

In einer Cochrane Metaanalyse vom 2002 wird Melatonin als sehr wirkungsvoll zur Prävention des Jet Lags beschrieben. Neun von zehn Studien zeigten einen Nutzen (NNT=2). Der Nutzen zeigte sich deutlicher, wenn 5 oder mehr Zeitzone übersprungen werden und wenn der Flug nach Osten gerichtet ist. Dosen zwischen 0.5 und 5 mg waren gleich effektiv. Mit 5 mg schliefen die Menschen aber schneller ein und hatten eine bessere Schlafqualität [6]. Die Medikation wurde 3 Tage vor und 3 Tage nach Ankunft zur Abendzeit (22 PM) der Destination eingenommen [3].

Schlaf

Melatonin ist eine Alternative zu den gängigen Schlafmedikamenten und zeigte eine Wirkung bei Insomnie, aber auch bei schlafassoziierten Atemstörungen, Hypersomnolenz, Parasomnien und Störungen im zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus [7].

In einem Altersheim in Italien wurde über 60 Tage lang 5 mg Melatonin, 225 mg Magnesium und 11.25 mg Zink vor dem Schlafengehen gegenüber Placebo bei durchschnittlich 78.3 jährigen Probanden getestet. Dieses zeigte eine deutliche Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität [8].

Auch bei Kindern scheint Melatonin eine Therapieoption zu sein, welche auch über mehrere Jahre keine unerwünschten Effekte zeigte. So wurden in den Niederlanden 51 Kinder von 6 - 12 Jahren mit Dosierungen von 0.3 - 10 mg (mean 2.69 mg) beobachtet. Die mittlere Einnahmedauer war bei 3.1 Jahren (min. 1 Jahr, max. 4.6 Jahre). Dabei fanden sich keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Pubertät, des Schlafs und der mentalen Gesundheit [9].

Als weitere Strategie wurde bei perimenopausalen Frauen 2 mg Melatonin zusammen mit Mirtazapin 7.5 - 15 mg gestartet und nach 30 - 90 Tagen unter Beibehaltung von Melatonin wieder ausgeschlichen. Dies mit positiven Auswirkungen auf die Schlaf- und Lebensqualität [10].

Migräne und Spannungskopfschmerzen

Individuen mit chronischer Migräne haben verminderte Spiegel von 6-Sulphatoxymelatonin im Urin, was einen möglichen Zusammenhang zwischen Melatonin und der Pathophysiologie der Migräne unterstützt [3]. Wegen der widersprüchlichen Datenlage von den wenigen vorhandenen hochqualitativen Studien, konnte ein Nutzen zur Migräneprophylaxe bisher nicht bestätigt werden. Dennoch finden sich starke Hinweise für einen solchen in diversen Beobachtungsstudien. So verbesserte sich in diesen die Migräne von 51 % bis 83 %. In einer kürzlich erschienen Übersichtsarbeit wurde Melatonin deshalb als vielversprechende Alternative zur gängigen Migräneprophylaxe beschrieben [1].

Patienten mit episodischen Cluster-Kopfschmerzen haben einen verminderten nächtlichen Melatoninpeak während den Clusterepisoden und manchmal eine vollkommen fehlende zirkadiane Rhythmik. Tiefe Serumspiegel konnten auch während der Remissionsphase gezeigt werden. In einigen Case reports wurde über eine sofortige Besserung nach der Gabe von 9 mg Melatonin berichtet [11].

In einer unkontrollierten Pilotstudie mit 22 Kindern (6 - 16 Jahre) mit unterschiedlichen Kopfschmerzmustern wurden über 12 Wochen die Effekte von 3 mg Melatonin zur Bettzeit studiert. Die Frequenz der Attacken verminderte sich von 12.3 auf 5.7 pro Monat (P < 0.001). 14 der 21 Probanden hatten eine Verbesserung um 50 %. Vier Kinder hatten überhaupt keine Kopfschmerzen mehr [12].

Depressive Episoden

Es wurde beobachtet, dass Melatonin und Melatoninrezeptoragonisten Einfluss auf depressive Episoden und damit verbundene chronobiologische Störungen haben [13].

In der Schweiz ist der Melatonin-Rezeptoragonist Agomelatine, ein Naphthalin-Derivat zugelassen. Im Unterschied zu

Melatonin hat Agomelatin auch eine antagonistische Wirkung auf den 5-HT_{2c}-Serotoninrezeptor, welcher die Stimmung, wie auch das Ess- und Sexualverhalten beeinflusst. Bei seinem Einsatz müssen initial die Transaminasen monitorisiert werden, auch kann es zu Interaktionen mit gewissen Medikamenten führen [14].

Gastroösophagealer Reflux

Oral verabreichtes Melatonin hat einen lokalen Effekt auf die Ösophagusschleimhaut. Es verhindert die Säureschädigung an der Schleimhaut und beschleunigt die Heilung von chronischen Ulzerationen, indem es die Aktivität der NO-Synthase und der Cyclooxygenase, sowie der Mikrozirkulation steigert. Dadurch wird die Produktion von Stickstoffoxid und Prostaglandin E₂ gefördert. Es inhibiert die Magensäuresekretion und stimuliert die Bikarbonat- und Gastrinsekretion. Gastrin wiederum ist motilitätssteigernd [4]. Interessanterweise haben Probanden mit einer GERD nachweisbar tiefere Melatonin Serumspiegel als gesunde Probanden [15].

Es gibt nur wenige klinische Studien zur GERD und Melatonin. Diese zeigen aber interessante Resultate. Unter 3 mg Melatonin alleine kam es nach acht Wochen zu einer kompletten Abheilung der Ulzera. Für die Kombination mit Omeprazol geschah dies bereits nach vier Wochen [15].

In einer anderen Studie wurden 151 Probanden entweder mit einer Mischung aus Melatonin 6 mg, L-Tryptophan 200 mg, Vitamin B₁₂ 50 µg, Folsäure 10 mg, Vitamin B₆ 25 mg, Methionin 100 mg und Betain 100mg oder mit 20 mg Omeprazol behandelt. Nach 40 Tagen war die erste Gruppe komplett beschwerdefrei in der zweiten Gruppe berichteten 65.7 % eine Regression der Symptome [16]. In einem Case Report wurde eine Patientin 40 Tage lang mit Melatonin 6 mg, 5-Hydroxytryptophan 100 mg, D,L-Methionin 500 mg, Betain 100 mg, L-Taurin 50 mg, Riboflavin 1.7 mg, Vitamin B₆ 0.8 mg, Folsäure 400 mcg und Calcium 50 mg zusammen mit Omeprazol behandelt. Nach 40 Tagen wurden Omeprazol und die Supplemente abgesetzt. Als Erhaltungstherapie reichte Melatonin 3 mg aus. Wurde auch dieses abgesetzt, kehrten die Symptome zurück [17].

Die Autoren der Studien proklamieren, dass die Kombination von Vitamin B₆, Tryptophan und Vitamin B₁₂ durch vermehrte Serotoninproduktion das nozizeptive System des Darms inhibiert werden kann. Methionin und Betain können die SAM-Produktion induzieren, was wiederum antiinflammatorische und analgetische Effekte auslöst [3].

Reizdarmsyndrom

Im Vergleich zur Zirbeldrüse wird im Verdauungstrakt von Säugetieren mehr als das 500 fache an Melatonin produziert. Vor allem im Magen, Dünndarm und dem distalen Kolon werden die grössten Mengen in den enterochromaffinen Zellen aus dem Tryptophan der Nahrung produziert. Im Vergleich zum Serum sind die Konzentrationen im Verdauungstrakt 100 - 400 fach höher. Melatonin ist ein wichtiges Darmmotilitäts-

signal, wirkt antiinflammatorisch, reguliert viszerale Efferenzen und ist ein effektives Signalmolekül zwischen Darm und Leber [18, 19].

Wie auch bei Migränepatienten sind bei Menschen mit Reizdarmsyndrom (IBS) die 6-Sulphatoxymelatonin Spiegel im Urin deutlich vermindert, was für Melatonin eine bedeutende Rolle in der Pathogenese suggeriert [3]. Es wurde deshalb postuliert, dass Melatonin ein nützliches Medikament bei IBS sein kann. In einer Übersichtsarbeit aus dem 2014 wurde auf die analgetischen Effekte, die Regulation der Darmmotilität und den Einfluss auf den Schlaf hingewiesen. In mehreren placebokontrollierten Studien konnte konsistent eine Verbesserung der Bauchschmerzen und in einigen eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden. Die meisten Studien verwendeten eine Dosis von 3 mg zur Schlafenszeit [19].

Morbus Alzheimer

Eine Verminderung der Melatoninsekretion wurde bei Morbus Alzheimer verantwortlich gemacht für die zirkadiane Desorganisation, die verminderte Schlaffeffizienz und verminderte kognitive Funktionen. Oft entwickelt sich ein sogenanntes „Sundown Syndrome“ mit Agitation im Verhalten in den Abendstunden. Melatonin und Melatoninrezeptorantagonisten haben sich als wirkungsvoll in der Behandlung von Sundowning und anderen Schlaf-Wach-Störungen bei M. Alzheimer erwiesen [20, 21]. Auch beim klassischen Delirium wird ein Nutzen diskutiert [22]. In meiner Ausbildung wurde es in gewissen Spitälern auch eingesetzt.

Auch scheint Melatonin eine Wirkung auf die Bildung von Alzheimer Plaques zu haben und wirkt somit neuroprotektiv. Durch die Stimulierung von α -Sekretasen wird die Bildung von β - und γ -Sekretasen auf Transkriptionsebene herunterreguliert. [23]. Nebst den antiamyloidogenen, werden auch mitochondriale und antioxidative Effekte beschrieben, was potenziell positive Auswirkungen auf die Frühform der Erkrankung oder bei Mild Cognitive Impairment (MCI) haben kann [20].

Tumorerkrankungen

Melatonin scheint auch eine antikanzeröse Wirkung zu haben. So gibt es viele Berichte über die Verhinderung einer Tumorentwicklung oder Wachstum. Auch gibt es deutliche Evidenz, dass Melatonin einen positiven Einfluss auf die Entwicklung von Metastasen haben kann. Auch kann Melatonin die toxischen Folgen einer Tumorbehandlung reduzieren und die Wirkung einer solchen Behandlung optimieren. Es wurde sogar beschrieben, dass therapieresistente Tumoren nach Melatonin besser auf die Therapie ansprechen [5].

Tinnitus

Tinnitus wird durch übermässige Lärmexposition, ototoxische Agenzien und Alterung verursacht. In der Pathogenese spielt neuronale Plastizität, oxidativer und nitrosativer Stress, wie

auch die Apoptose [24] und Autophagie eine wichtige Rolle. Bei der idiopathischen Form des Tinnitus konnten tiefere Melatoninspiegel im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden [25]. In Laborstudien fanden sich positive Effekte durch Melatonin. Diese wurden jedoch in supraphysiologischer Dosierung durchgeführt [26].

In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass 3 mg Melatonin effektiver als Sertralin in der Behandlung von Tinnitus ist [27]. Ein klarer Nutzen konnte bisher aber nicht gezeigt werden [28]. Jedoch fanden einige klinische Studien eine Verbesserung des Tinnitus Handicap Inventory und des Pittsburgh Sleep Quality Index. Am besten sprach die Therapie bei Menschen mit einer Vorgeschichte von Lärmexposition, ohne Depression und ohne vorgängige Tinnitustherapie an. In den Studien wurden meist Dosen von 3 mg verwendet. Aufgrund der niedrigen Kosten und wenigen Nebenwirkungen, kann ein Therapieversuch unternommen werden [25].

Nikotinentzug

Zwölf Probanden, welche zuvor 3 - 27 Jahre geraucht haben, wurde 3,5 Stunden nach dem Rauchstopp um 23:30 Uhr 0,3 mg Melatonin oder Placebo verabreicht. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion bezüglich Gereiztheit, Ärger und Verlangen zu rauchen im Vergleich zu Placebo [29].

Produkte erhältlich in der Schweiz

Melatoninpräparate:

Slentyto ret®: Ist ausschliesslich für Kinder und Jugendliche von 2 - 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und Smith-Magenis-Syndrom zugelassen, wenn Schlafhygienemassnahmen unzureichend waren. 1 mg und 5 mg Tabletten erhältlich.

Circadin ret®: Zugelassen als Monotherapie ab 55 Jahren bei primärer Insomnie. 2 mg Tabletten erhältlich, Packung 21 Stück.

Melatoninrezeptoragonist Agomelatin:

Valdoxan®: Zugelassen bei depressiven Episoden. 25 mg Tabletten erhältlich.

Agomelatin Servier®: Zugelassen bei depressiven Episoden. 25 mg Tabletten erhältlich.

Unerwünschte Arzneiwirkungen [1]

Melatonin ist ein sicheres Medikament mit wenigen Nebenwirkungen. Am häufigsten treten Schläfrigkeit und Müdigkeit, sowie eine gesteigerte Libido auf. Diese wurden als mild und tolerierbar beschrieben. Auch in sehr hohen Dosierungen kam es zu keinen schweren Nebenwirkungen.

Die Zirbeldrüse hat eine wichtige Wirkung auf die Gonaden. Es wurde eine verminderte Samenqualität bei Männern beschrieben, welche das Präparat länger als 6 Monate einnahmen. Ebenso kann sich das freie Testosteron vermindern.

Bei Frauen kann sich die Menstruation um bis einen Tag verlängern. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen sollte man regelmässige Kontrollen machen.

Melatonin kann eine Autoimmunerkrankung verschlimmern durch die Stimulation des Immunsystems.

Bei der Anwendung von Agomelatin müssen initial regelmässig die Transaminasen kontrolliert werden, da es unter der Medikation zu Leberschädigungen kommen kann.

Dosierung

Die Medikation wird jeweils abends oder zur Bettzeit eingenommen.

Tabelle 2. Die folgenden Dosierungen wurden in einigen klinischen Studien verwendet [3]:

M. Alzheimer	3 - 9 mg
Chronische Insomnie	0,3 - 3 mg
Insomnie bei Kindern	5 mg
Krebserkrankungen, Kachexie	20 mg
Taxan-assoziierte Neuropathie	21 mg
Chronic Fatigue Syndrome	5 mg
Fibromyalgie	3 mg
Funktionelle Dyspepsie	5 mg
Refluxerkrankung	3 - 6 mg
Migräneprävention	3 mg
Cluster Kopfschmerzen	10 mg
Reizdarmsyndrom	3 mg
Tinnitus	3 mg
Jet Lag	5 mg

Literatur

- [1] Rujin Long, Yousheng Zhu, and Shusheng Zhou. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis. *Medicine (Baltimore)*, 98(3), January 2019.
- [2] Ulrich Warnke and Scorpio Verlag GmbH & Co. KG. *Die Öffnung des 3. Auges Quantenphilosophie unseres Jenseits-Moduls*. 2017. OCLC: 982380508.
- [3] Joseph E. Pizzorno and Michael T. Murray, editors. *Textbook of natural medicine*. Elsevier/Churchill Livingstone, St. Louis, Mo, 4th ed edition, 2013.
- [4] Chang Seok Bang, Young Joo Yang, and Gwang Ho Baik. Melatonin for the treatment of gastroesophageal reflux disease; protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(4), January 2019.
- [5] Russel J. Reiter. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *Physiology*, 15(5):246–250, October 2000.
- [6] A. Herxheimer and K. J. Petrie. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD001520, 2002.

- [7] Zizhen Xie, Fei Chen, William A. Li, Xiaokun Geng, Changhong Li, Xiaomei Meng, Yan Feng, Wei Liu, and Fengchun Yu. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological Research*, 39(6):559–565, June 2017.
- [8] Mariangela Rondanelli, Annalisa Opizzi, Francesca Monteferrario, Neldo Antonello, Raffaele Manni, and Catherine Klersy. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 59(1):82–90, January 2011.
- [9] Ingeborg M. van Geijlswijk, Robert H. Mol, Toine C. G. Egberts, and Marcel G. Smits. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*, 216(1):111–120, July 2011.
- [10] Zipora Dolev. Case series of perimenopausal women with insomnia treated with mirtazapine followed by prolonged-release melatonin add-on and monotherapy. *Arch Womens Ment Health*, 14(3):269–273, June 2011.
- [11] Amy A. Gelfand and Peter J. Goadsby. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache*, 56(8):1257–1266, September 2016.
- [12] Silvia Miano, Pasquale Parisi, Andrea Pelliccia, Anna Luchetti, Maria Chiara Paolino, and Maria Pia Villa. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci*, 29(4):285–287, September 2008.
- [13] Senthil Kumaran Satyanarayanan, Huanxing Su, Yi-Wen Lin, and Kuan-Pin Su. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Curr. Pharm. Des.*, 24(22):2549–2555, 2018.
- [14] Etzel Gysling. Agomelatin. *pharma-kritik*, 32(12), March 2011.
- [15] Tharwat S Kandil, Amany A Mousa, Ahmed A El-Gendy, and Amr M Abbas. The potential therapeutic effect of melatonin in gastro-esophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*, 10:7, January 2010.
- [16] Ricardo de Souza Pereira. Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamins and aminoacids: comparison with omeprazole. *J. Pineal Res.*, 41(3):195–200, October 2006.
- [17] Melvyn R. Werbach. Melatonin for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Altern Ther Health Med*, 14(4):54–58, August 2008.
- [18] Lyn Patrick. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Review of Conventional and Alternative Treatments. *Alternative Medicine Review*, page 18, 2011.
- [19] Kewin Tien Ho Siah, Reuben Kong Min Wong, and Khok Yu Ho. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 20(10):2492–2498, March 2014.
- [20] Daniel P Cardinali, Analía M Furio, and Luis I Brusco. Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimers Disease Progression. *Curr Neuropharmacol*, 8(3):218–227, September 2010.
- [21] Ta-Chuan Yeh, Chin-Bin Yeh, Nian-Sheng Tzeng, and Wei-Chung Mao. Adjunctive treatment with melatonin receptor agonists for older delirious patients with the sundowning phenomenon. *J Psychiatry Neurosci*, 40(2):E25–E26, March 2015.
- [22] Annemarieke de Jonghe, Barbara C. van Munster, and Sophia E. de Rooij. Effectiveness of Melatonin for Sundown Syndrome and Delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2):412–412, 2014.
- [23] Mayuri Shukla, Piyarat Govitrapong, Parichart Boontem, Russel J. Reiter, and Jutamaad Satayavivad. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer’s Disease. *Curr Neuropharmacol*, 15(7):1010–1031, 2017.
- [24] Anna Tarocco, Natascia Carocchia, Giampaolo Morciano, Mariusz R. Wieckowski, Gina Ancora, Giampaolo Garani, and Paolo Pinton. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*, 10(4), April 2019.
- [25] Leah Merrick, Dima Youssef, Michelle Tanner, and Alan N. Peiris. Does Melatonin Have Therapeutic Use in Tinnitus? *Southern Medical Journal*, 107(6):362–366, June 2014.
- [26] Azam Hosseinzadeh, Seyed Kamran Kamrava, Brian C. J. Moore, Russel J. Reiter, Habib Ghaznavi, Mahboobeh Kamali, and Saeed Mehrzadi. Molecular Aspects of Melatonin Treatment in Tinnitus: A Review. *Curr Drug Targets*, 20(11):1112–1128, 2019.
- [27] Seyed Hamidreza Abtahi, Seyed Mostafa Hashemi, Mahdi Mahmoodi, and Mohammad Hossein Nilforoush. Comparison of Melatonin and Sertraline Therapies on Tinnitus: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*, 8:61, 2017.
- [28] Marco Miroddi, Rocco Bruno, Francesco Galletti, Fabrizio Calapai, Michele Navarra, Sebastiano Gangemi, and Gioacchino Calapai. Clinical pharmacology of melatonin in the treatment of tinnitus: a review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 71(3):263–270, March 2015.
- [29] Irina V Zhdanova and Veronika R Piotrovskaya. Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 67(1):131–135, September 2000.