

Μελατονίνη και ψυχικές διαταραχές

Ο. Παπαρρηγόπουλος, Κ. Κοντοάγγελος

Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ψυχιατρική 2002, 14:287-302

Η μελατονίνη αποτελεί ορμονικό προϊόν της επίφυσης και εμφανίζει έναν ημερήσιο ρυθμό έκκρισης που συγχρονίζεται με τον κύκλο φωτός σκότους. Η σύνθεση και η έκκρισή της εξαρτώνται κυρίως από τα επίπεδα σεροτονίνης και το νοραδρενεργικό σύστημα, αντιστοίχως. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τη μελατονίνη χρήσιμο δείκτη τόσο του ενδογενούς βιορρυθμού του οργανισμού όσο και της λειτουργικής κατάστασης του σεροτονινεργικού και νοραδρενεργικού συστήματος που συχνά διαταράσσονται στις διάφορες ψυχικές παθήσεις. Μεταβολές των επιπέδων και του ρυθμού της μελατονίνης έχουν αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις, αλλά κατά κύριο λόγο στην περίπτωση των συναισθηματικών διαταραχών και των διαταραχών του ημερήσιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης, όπου έχουν γίνει και οι πλέον εκτεταμένες μελέτες. Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις από το φυσιολογικό δεν είναι δυνατόν προς το παρόν να συσχετισθούν αιτιολογικά με συγκεκριμένες ψυχικές διαταραχές και πιθανόν να αποτελούν επιφαινόμενο της υποκείμενης παθοφυσιολογικής δυσλειτουργίας. Εν τούτοις, η περαιτέρω διερεύνηση της εμπλοκής της μελατονίνης σε διάφορες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις μπορεί να υποβοηθήσει στη διευκρίνιση των βιολογικών μηχανισμών τους και σε ορισμένες από αυτές να χρησιμεύσει στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Λέξεις ευρετηρίου: μελατονίνη, ψυχικές διαταραχές

Εισαγωγή

Η σημασία της επίφυσης ή κωναρίου και της μελατονίνης που αποτελεί το βασικότερο μεταβολικό προϊόν της παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες σχετικά με το φυσιολογικό ρόλο της ορμόνης αυτής στη λειτουργία πολλών συστημάτων.

Το κύριο χαρακτηριστικό της μελατονίνης είναι η περιοδική παραγωγή και έκκρισή της, που βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο ενός σιρκαδιανού (ημερήσιου) ρολογιού που έχει την έδρα του στους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου και συγχρονίζεται με τον κύκλο του φωτός-σκότους. Η σύνθεση και έκκριση της μελατονίνης γίνεται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύκτας και αναστέλλεται πλήρως κατά την έκθεση στο φως της ημέρας. Η νοραδρεναλίνη, μέσω νευρώνων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής και έκκρισης της ορμόνης, μέσω της μετατροπής της σεροτονίνης από το ένζυμο Ν-ακετυλοτρανσφεράση σε Ν-ακετυλοσεροτονίνη και τελικά σε μελατονίνη.

Η ρυθμική 24ωρη διακύμανση των επιπέδων της μελατονίνης καθορίζεται από την περιοδική αυτορρυθμιζόμενη μεταγραφή ενός ωρολογιακού γονιδίου (clock gene), που αναστέλλει την έκκριση της νοραδρεναλίνης στο επίπεδο της επίφυσης, προκαλώντας μείωση της παραγωγής της μελατονίνης. Μετά την παραγωγή της από τα επιφυσιόκυτταρα, η μελατονίνη διαχέεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και επιδρά πολλαπλώς σε διάφορα συστήματα και λειτουργίες του οργανισμού. Η δράση της διαμεσολαβείται από ειδικούς υψηλής συγγένειας υποδοχείς για τη μελατονίνη που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί τρεις υπότυποι υποδοχέων της μελατονίνης με βάση τη διαφορετική μοριακή δομή τους (Mel1a, Mel1b και Mel1c).

Η σημασία της μελατονίνης στη φυσιολογία του οργανισμού δεν έχει ακόμη επαρκώς διευκρινισθεί. Βέβαιη θεωρείται η συμμετοχή της στους μηχανισμούς ρύθμισης του ύπνου, στη θερμορρύθμιση, σε διάφορους νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς που αφορούν κυρίως στην αναπαραγωγή, στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, στην αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού και στις διεργασίες της γήρανσης και, τέλος, στη ρύθμιση της

λειτουργίας του καρδιακού μυός και του τόνου των αγγείων. Στο πλαίσιο αυτό έχουν αναφερθεί διαταραχές στην έκκριση της μελατονίνης σε καταστάσεις, όπως οι διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού ύπνου εγρήγορσης, οι νεοπλασίες (π.χ. καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, του προστάτη), διάφορα νευρολογικά νοσήματα (π.χ. επιληψία, νόσος του Alzheimer, ημικρανία), και ορισμένες ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. υποθαλαμική αμηνόρροια). Στις ενότητες που ακολουθούν γίνεται αναφορά στα βασικότερα ευρήματα που αφορούν τη μελατονίνη και τις ψυχιατρικές διαταραχές, και όπου είναι εφικτό αποπειρώνται κάποιες παθοφυσιολογικές ερμηνείες των ευρημάτων.

Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Η ύπαρξη διαταραχών της νοραδρενεργικής λειτουργίας^δ και η προώθηση ή καθυστέρηση των ημερήσιων /σιρκαδιανών ρυθμών στις συναισθηματικές διαταραχές ήταν οι βασικοί λόγοι που οδήγησαν στη διερεύνηση της έκκρισης της μελατονίνης σ' αυτές τις ψυχοπαθολογικές καταστάσεις. Η απ' ευθείας ρύθμιση της σύνθεσης της μελατονίνης από το νοραδρενεργικό σύστημα και η ακρίβεια, με την οποία αντικατοπτρίζεται ο ενδογενής βιορρυθμός του οργανισμού στα επίπεδα της κυκλοφορούσης μελατονίνης, την καθιστούν κατάλληλο δείκτη για τη διερεύνηση των σχετικών διαταραχών που έχουν παρατηρηθεί στις συναισθηματικές νόσους.

Σύμφωνα με την κλασική μονοαμινεργική-νοραδρενεργική υπόθεση της κατάθλιψης, η λειτουργική νοραδρενεργική ανεπάρκεια σε συγκεκριμένα κέντρα του εγκεφάλου είναι υπεύθυνη για την αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης και συνεπώς τα επίπεδα της μελατονίνης θα αναμενόταν να είναι χαμηλότερα των φυσιολογικών. Σχεδόν το σύνολο των αρχικών μελετών επιβεβαίωσε την άποψη αυτή. Εξάλλου, οι Wetterberg ανέφεραν ιδιαίτως μειωμένα νυκτερινά επίπεδα μελατονίνης, τόσο κατά την οξεία φάση της κατάθλιψης όσο και κατά τη φάση ύφεσης ή και πλήρους αποδρόμης των συμπτωμάτων. Διαπίστωσαν επίσης την ύπαρξη σημαντικά μεγαλύτερης κληρονομικής προδιάθεσης για την εκδήλωση κατάθλιψης σε μέλη οικογενειών με χαμηλή νυκτερινή έκκριση μελατονίνης και διατύπωσαν την άποψη ότι τα χαμηλά επίπεδα μελατονίνης αποτελούν γενετικό δείκτη ευαλωτότητας στην κατάθλιψη και σταθερό χαρακτηριστικό (trait) ορισμένου υποτύπου της διαταραχής. Εν τούτοις, οι μελέτες αυτές παρουσίαζαν διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα, αναφορικά με παραμέτρους που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα επίπεδα της μελατονίνης. Έτσι, σε μεθοδολογικά αρτιότερες μελέτες είτε δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ καταθλιπτικών και μαρτύρων είτε βρέθηκαν υψηλότερα αλλά και χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης από το φυσιολογικό.

Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η ανεύρεση χαμηλότερων επιπέδων μελατονίνης συνδυάζεται σταθερότερα με την ταυτόχρονη ύπαρξη θετικής δοκιμασίας δεξαμεθαζόνης (DST). Επίσης, ο λόγος της νυκτερινής (ώρα 02.00) κορτιζόλης /μελατονίνης του πλάσματος σε καταθλιπτικούς με παθολογικό DST βρίσκεται σημαντικά υψηλότερος, σε σύγκριση τόσο με ασθενείς με φυσιολογικό DST όσο και με τους υγιείς μάρτυρες. Συνεπώς, θεωρήθηκε ότι ο λόγος κορτιζόλης /μελατονίνης έχει διαγνωστική ισχύ για την πιθανότητα ύπαρξης ή μη κατάθλιψης. Στο πλαίσιο των ευρημάτων αυτών προτάθηκε ως διακριτή κλινικο-βιοχημική οντότητα το "σύνδρομο χαμηλής μελατονίνης" που παρατηρείται σε υποκατηγορία καταθλιπτικών ασθενών με κύρια χαρακτηριστικά την ύπαρξη (α) ιδιαίτερα χαμηλών νυκτερινών επιπέδων μελατονίνης, (β) παθολογικής δοκιμασίας καταστολής της δεξαμεθαζόνης, (γ) διαταραγμένης σιρκαδιανής οργάνωσης της έκκρισης της κορτιζόλης και (δ) απουσίας ημερήσιας και εποχικής διακύμανσης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από κλινικά συμπτώματα ψυχοκινητικής και συναισθηματικής επιβράδυνσης, δηλαδή από θλίψη, αδυναμία-εξάντληση, μειωμένη ικανότητα βίωσης των συναισθημάτων, καθώς και αυξημένη συχνότητα αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς. Παρεμφερή ευρήματα έχουν αναφερθεί και από άλλη ερευνητική ομάδα. Πρέπει εν τούτοις να αναφερθεί ότι οι υποθέσεις αυτές έχουν αμφισβητηθεί από άλλους ερευνητές, αφού σε αντίστοιχες μελέτες δεν διαπιστώθηκε η παραπάνω σχέση μεταξύ κορτιζόλης και μελατονίνης.

Παθοφυσιολογικός, τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν την ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ επίφυσης και υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού (ΥΥΕ) άξονα, αποδίδοντας στη μελατονίνη ιδιότητες ανασταλτικού παράγοντα της έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και δευτερογενώς της κορτιζόλης. Υπέρ της ιδιότητας αυτής συνηγορούν οι παρατηρήσεις για άμεση ανασταλτική δράση της μελατονίνης στον ΥΥΕ άξονα, η μείωση των τιμών της μελατονίνης μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης και η κατασταλτική δράση της

CRH στην έκκριση της μελατονίνης σε φυσιολογικά άτομα. Υπό το πρίσμα των ευρημάτων αυτών, η μείωση των επιπέδων της μελατονίνης στην κατάθλιψη μπορεί να θεωρηθεί ότι αντανακλά τη συνολική διαταραχή του ΥΥΕ άξονα στις σωματισθηματικές διαταραχές.

Ορισμένοι ερευνητές επιχείρησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα της μελατονίνης με ποικίλα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς επίσης και με διάφορες διαγνωστικές υποκατηγορίες της κατάθλιψης. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν αναφερθεί χαμηλότερες τιμές μελατονίνης στις 23.00 h σε καταθλιπτικές γυναίκες με μελαγχολικά συμπτώματα συγκριτικά με άλλες στις οποίες απουσίαζε η μελαγχολική συμπτωματολογία. Επίσης, έχουν συσχετισθεί οι χαμηλές νυκτερινές τιμές μελατονίνης με την παρουσία ψυχωσικών συμπτωμάτων, καθώς και με συμπτώματα ψυχοκινητικής επιβράδυνσης και την ένταση της καταθλιπτικής διάθεσης. Αναφορικά με τη διαταραχή του ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης στους καταθλιπτικούς ασθενείς, στο πλαίσιο της θεωρίας της "προώθησης φάσης" (phase advance) των βιολογικών ρυθμών (π.χ. της θερμο- κρασίας του σώματος, της πρώιμης εμφάνισης του ύπνου REM) στην κατάθλιψη, έχει αναφερθεί τάση για πρωιμότερη εμφάνιση της εκκριτικής αιχμής της μελατονίνης στους καταθλιπτικούς σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, εύρημα όμως που δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί.

Συνοψίζοντας, από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι, παρόλο που τα περισσότερα στοιχεία παραπέμπουν στην ύπαρξη μειωμένων επιπέδων μελατονίνης και διαταραχής του ρυθμού έκκρισής της στην κατάθλιψη, τα ευρήματα δεν είναι καταληκτικά. Επίσης, φαίνεται ότι η ειδικότητα (specificity) των ευρημάτων αυτών είναι μικρή, εφόσον χαμηλά επίπεδα μελατονίνης έχουν βρεθεί και σε άλλες ψυχόπαθολογικές καταστάσεις, όπως εκτίθεται αναλυτικά στις ενότητες που ακολουθούν. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι ακόμη και φυσιολογικά άτομα χωρίς ψυχική διαταραχή μπορεί να έχουν πολύ χαμηλά ή ακόμη και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μελατονίνης στο πλάσμα, εφόσον τα επίπεδα αυτά καθορίζονται γενετικώς.

Διπολική συναισθηματική διαταραχή και υπόθεση της «υπερευαισθησίας καταστολής» της μελατονίνης

Οι μελέτες σχετικά με τη μελατονίνη στη διπολική συναισθηματική νόσο είναι περιορισμένες και ο αριθμός των διπολικών ασθενών που έχουν μελετηθεί εξαιρετικά μικρός για να τεκμηριωθούν με βεβαιότητα τυχόν υπάρχουσες διαταραχές. Γενικά, τα επίπεδα μελατονίνης κατά τη μανία καταγράφονται υψηλά. Σε μία ασθενή με διπολική διαταραχή που μελετήθηκε κατά τη διάρκεια και των τριών καταστάσεων της νόσου, διαπιστώθηκαν διπλάσια επίπεδα μελατονίνης κατά τη φάση της μανίας τόσο σε σχέση με τη φάση της νορμοθυμίας όσο και της κατάθλιψης.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η μελατονίνη του πλάσματος στον άνθρωπο καταστέλλεται σε σημαντικότερο βαθμό κατά τη νυκτερινή έκθεση σε φως μεγάλης εντάσεως (φωτεινότητα > 2500 lux), αλλ' όχι και μικρότερης εντάσεως (π.χ. < 500 lux). Η καταστολή αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και διαφοροποιείται ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο τμήμα του φωτεινού φάσματος: το πράσινο φως είναι δραστικότερο και το κόκκινο ανενεργό. Έχει εν τούτοις περιγραφεί σημαντική καταστολή της νυκτερινής έκκρισης μελατονίνης, ακόμη και μετά από έκθεση σε φως της τάξεως των 500 lux, σε διπολικούς ασθενείς στη μανιακή φάση της νόσου, φαινόμενο που αποδόθηκε στην ύπαρξη "υπερευαισθησίας" των ασθενών στο φως αναφορικά με την έκκριση μελατονίνης. Η υπερευαισθησία αυτή διαπιστώθηκε και κατά τη νορμοθυμική φάση, όπως επίσης στους μη νοσήσαντες απογόνους διπολικών γονέων. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην υπόθεση ότι η υπερευαισθησία στην καταστολή της μελατονίνης αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό (trait) της διπολικής διαταραχής, αφού δεν παρατηρήθηκε ανάλογο φαινόμενο σε μονοπολικούς ασθενείς. Παρ' όλα ταύτα, η ύπαρξη της υπερευαισθησίας αυτής έχει αμφισβητηθεί, καθόσον έχουν αναφερθεί αρνητικά αποτελέσματα και, επιπλέον, έχει καταδειχθεί ότι μπορεί να προκληθεί σημαντική καταστολή της νυκτερινής έκκρισης μελατονίνης σε φυσιολογικά άτομα μετά από έκθεση σε φως εντάσεως 250-350 lux, φαινόμενο που υποδηλώνει μεγάλη διακύμανση της ευαισθησίας της έκκρισης μελατονίνης στο φως από άτομο σε άτομο.

Εποχική συναισθηματική διαταραχή

Η εποχική συναισθηματική διαταραχή ή χειμερινή κατάθλιψη αποτελεί διακριτό τύπο εποχικώς υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής, ο οποίος συχνότατα χαρακτηρίζεται

από άτυπα καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως έντονο αίσθημα κόπωσης, υπερφαγία, υπέρμετρη επιθυμία για κατανάλωση υδατανθράκων, αύξηση του σωματικού βάρους, υπερυπνία και "αντίστροφη" ημερήσια διακύμανση της διάθεσης με βελτίωση κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες.

Λόγω της εποχικότητας της συμπτωματολογίας, της υπόθεσης της απορρύθμισης των σιρκαδιανών ρυθμών στις συναισθηματικές διαταραχές, καθώς και της σημασίας της μελατονίνης ως δείκτη του ημερήσιου βιορρυθμού και της ευαισθησίας της στο φως και την εποχικά μεταβαλλόμενη φωτοπερίοδο, διατυπώθηκαν διάφορες αιτιοπαθογενετικές υποθέσεις, με επικρατέστερες τη θεωρία της "μετατόπισης της φάσης του ημερήσιου ρυθμού" (circadian phase-shift theory) και την "υπόθεση της μελατονίνης". Κεντρικής σημασίας για τις θεωρίες αυτές ήταν η διαπίστωση ότι στη χειμερινή κατάθλιψη η φωτοθεραπεία (έκθεση σε φως μεγάλης εντάσεως) διαθέτει αντικαταθλιπτικές ιδιότητες που συσχετίζονται με την παράλληλη καταστολή της μελατονίνης, παρότι δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης της, η σημασία του χρόνου έκθεσης στο φως κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και η απαιτούμενη "θεραπευτική" ένταση (φωτεινότητα) του χρησιμοποιούμενου φωτός.

Σύμφωνα με την "υπόθεση της μελατονίνης", η έναρξη της νυκτερινής έκκρισης της μελατονίνης καθυστερεί σημαντικά, κατά 1,5-2 ώρες, στους ασθενείς με εποχική συναισθηματική διαταραχή σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αναλύοντας τα σχετικά ευρήματα, προέκυψε ότι υπάρχουν μεν μεταβολές στα επίπεδα μελατονίνης του πλάσματος του τύπου της μείωσης, όπως και μεταβολή στο ρυθμό έκκρισής της, του τύπου της καθυστερημένης έναρξης της έκκρισής της, αλλά τα δεδομένα αυτά δεν εξηγούν επαρκώς τον αντικαταθλιπτικό μηχανισμό δράσης της φωτοθεραπείας, αφού η έκθεση στο φως δεν τροποποιεί υποχρεωτικά τις μεταβλητές αΥΤΕς. Έτσι, ενώ ορισμένες μελέτες επιβεβαίωναν τα αρχικά ευρήματα, άλλες δεν διαπίστωναν μεταβολές του μεγέθους ή του ρυθμού της έκκρισης της μελατονίνης, παρά την καλή αντικαταθλιπτική δράση της φωτοθεραπείας. Εξάλλου, υπάρχουν αναφορές αποτελεσματικής πρωινής ή μεσημβρινής έκθεσης σε φως χωρίς καταστολή της μελατονίνης, αδυναμίας αντιστροφής του θεραπευτικού αποτελέσματος της φωτοθεραπείας μετά από χορήγηση μελατονίνης καθώς και απουσία θεραπευτικής ανταπόκρισης μετά από χορήγηση ατενολόλης, ουσίας που καταστέλλει την έκκριση μελατονίνης. Επιπλέον, η έστω και μικρότερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας στις μη εποχικές καταθλίψεις, θέτει σε αμφισβήτηση την άμεση/ειδική εμπλοκή της μελατονίνης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της εποχικής συναισθηματικής διαταραχής, όπου φαίνεται να συμμετέχουν και άλλες ορμόνες και νευροδιαβιβαστές, όπως οι γοναδοτροπίνες, η προλακτίνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες, οι ορμόνες του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα, οι κατεχολαμίνες, η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη.

Συμπερασματικά, είναι μάλλον απογοητευτική η μη τεκμηρίωση σχέσης της μελατονίνης με μία διαταραχή για την οποία, θεωρητικά τουλάχιστον, θα ανέμενε κάποιος συσχετίσεις περισσότερο από κάθε άλλη διαταραχή.

Προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή

Η προεμμηνορρυσιακή συνδρομή ή προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή (ΠΔΔ) αποτελεί περιοδική διαταραχή της διάθεσης που εμφανίζεται σε ορισμένες γυναίκες κατά τη διάρκεια της προεμμηνορρυσιακής φάσης του κύκλου και αποδράμει σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Προβάλλει κυρίως με καταθλιπτικά συμπτώματα και συζητείται η συνάφειά της με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ενώ με την εποχική συναισθηματική διαταραχή συχνά μοιράζεται τα άτυπα καταθλιπτικά συμπτώματα. Σειρά μελετών έδειξε την ύπαρξη διαταραχών τόσο του ρυθμού πρωιμότερη λήξη και βραχύτερη διάρκεια της εκκριτικής φάσης - όσο και της συνολικής έκκρισης της μελατονίνης, η οποία βρίσκεται μειωμένη. Έχει επίσης αναφερθεί θετική κλινική απάντηση στη φωτοθεραπεία σε ασθενή με ΠΔΔ που εμφάνιζε εποχικά χαρακτηριστικά και έχει διαπιστωθεί ότι θεραπείες που μειώνουν την έκκριση μελατονίνης (π.χ. χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων) έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα με την έκθεση σε ισχυρό φως. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση της ύπαρξης διαταραχής του μηχανισμού που ευθύνεται για το σιρκαδιανό ρυθμό έκκρισης της μελατονίνης στην ΠΔΔ, με τους σιρκαδιανούς ταλαντωτές να εμφανίζονται ταυτόχρονα προωθημένοι και μικρότερου εύρους, γεγονός που συμβαδίζει με την υπόθεση της "προώθησης φάσης" στις συναισθηματικές διαταραχές και την ικανοποιητική ανταπόκριση της ΠΔΔ σε θεραπευτικούς χειρισμούς, όπως η φωτοθεραπεία. Εν τούτοις, η

συμμετοχή της μελατονίνης στην εκδήλωση της διαταραχής έχει αμφισβητηθεί από μελέτες που δεν διαπιστώνουν διαφορές στην απέκκριση της 6-σουλφατοξυμελατονίνης των ούρων (βασικού μεταβολίτη της μελατονίνης) μεταξύ γυναικών που έπασχαν από ΠΔΔ και υγιών μαρτύρων κατά τις διάφορες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Σχιζοφρένεια

Σε χρόνιους και παρανοειδείς σχιζοφρενείς έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα μελατονίνης πλάσματος. Επιπλέον, σε χρόνιους σχιζοφρενείς δεν παρατηρείται η φυσιολογική ημερήσια διακύμανση των επιπέδων μελατονίνης έτσι, ώστε τα πρωινά επίπεδα της ορμόνης να μη διαφέρουν από τα επίπεδα του μεσονυκτίου ή να διαπιστώνεται σημαντική μετατόπιση της εκκριτικής φάσης της ορμόνης σε σχέση με τα υγιή άτομα. Οι παρατηρήσεις αυτές βασίζονται σε μελέτες με δείγματα ασθενών που είτε ήσαν ελεύθεροι νευροληπτικής αγωγής είτε ελάμβαναν ποικίλου τύπου νευροληπτικά. Συνεπώς, η πιθανότητα επίδρασης των νευροληπτικών φαρμάκων στα αποτελέσματα δεν μπορεί να αποκλεισθεί, εφόσον υπάρχουν αναφορές ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων νευροληπτικών για διάστημα αρκετών εβδομάδων δεν επηρέασε την έκκριση της μελατονίνης, καθώς και άλλες που αναφέρουν αύξηση της μελατονίνης μετά από τη χορήγησή τους. Τέλος, υπάρχουν μελέτες όπου δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στη μελατονίνη μεταξύ σχιζοφρενών και φυσιολογικών ατόμων.

Η μειωμένη έως και απουσία νυκτερινή αιχμή της μελατονίνης σε ομάδες σχιζοφρενών έχει συσχετισθεί με την παράλληλη αύξηση της έκκρισης της κορτιζόλης. Ως δείκτης της σχέσης των ορμονών αυτών έχει χρησιμοποιηθεί ο λόγος κορτιζόλης / μελατονίνης που έχει βρεθεί μειωμένος στους σχιζοφρενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι τα παθολογικά επίπεδα μελατονίνης μπορεί να οφείλονται σε συνυπάρχουσα υπερδραστηριότητα του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδικού άξονα, φαινόμενο που είχε περιγραφεί αρχικά στην κατάθλιψη και είχε θεωρηθεί ως ειδικό εύρημα της νόσου.

Η σημασία των ευρημάτων αυτών για την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας δεν έχει διευκρινισθεί. Κατά καιρούς διατυπώθηκαν ενδιαφέρουσες συσχετίσεις που αφορούν την επίφυση, τη μελατονίνη και την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Μεταξύ άλλων, αναφέρουμε την υπόθεση που διατυπώθηκε εξαιτίας της χημικής ομοιότητας της μελατονίνης με την ψυχομιμητική αλκαλοειδή ουσία χαρμίνη (harmine) και τα παράγωγά της και υποστηρίζει ότι η εκτροπή του μεταβολισμού της μελατονίνης προς παθογόνες ενώσεις λόγω διαταραχής της δράσης του ενζύμου HIOMT, σχετίζεται αιτιοπαθογενετικώς με τη νόσο. Υπέρ της απόψεως αυτής συνηγορεί η διαπίστωση σε νεκροτομικό υλικό ότι η δράση της HIOMT στην επίφυση είναι σημαντικά μειωμένη σε ελεύθερους φαρμάκων σχιζοφρενείς, σε αντίθεση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε νευροληπτική αγωγή. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν εκσεσημασμένη σκλήρυνση-γλοίωση της επίφυσης που πιθανώς συνοδεύεται με μειωμένη παραγωγή μελατονίνης ή παραγωγή παθογόνων ενώσεων, ενώ η χορήγηση εκχυλισμάτων επιφύσεων οδηγεί σε ύφεση της ψυχωσικής συμπτωματολογίας. Στο πλαίσιο αυτό, προτάθηκε η άποψη ότι η μειωμένη έκκριση μελατονίνης ενδέχεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου σε υποομάδα σχιζοφρενικών ασθενών με χαρακτηριστικά την εγκεφαλική ατροφία, την αύξηση του μεγέθους των κοιλιών του εγκεφάλου, την ελλειμματική γνωστική και ψυχοσεξουαλική ωρίμανση, την πρώιμη έναρξη της νόσου, την παρουσία αρνητικού τύπου συμπτωματολογίας, τη σχετικά κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με νευροληπτικά και την επιρρέπεια στην εκδήλωση εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων.

Τέλος, η χορήγηση μεγάλων δόσεων μελατονίνης δοκιμάστηκε πρόσφατα στη θεραπεία χρόνιων σχιζοφρενών με όψιμη δυσκίνησια από νευροληπτικά φάρμακα με ενθαρρυντικά κατ' αρχήν αποτελέσματα. Πιθανολογείται ότι ο υπεύθυνος μηχανισμός δράσης της μελατονίνης είναι η ισχυρή αντιοξειδωτική δράση της, ο περιορισμός της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο ραβδωτό σώμα και απελευθέρωση ντοπαμίνης από τον υποθάλαμο.

Ψυχογενής ανορεξία – Βουλιμία

Στις διαταραχές της πρόσληψης τροφής έχουν αναφερθεί φυσιολογικά, μειωμένα ή υψηλότερα επίπεδα μελατονίνης σε σχέση με τα φυσιολογικά. Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις μεταξύ των ερευνητών αποδίδονται στην πολυπλοκότητα των παραγόντων που συμμετέχουν στη διαμόρφωση της κλινικής και παρακλινικής (μεταβολικής) εικόνας των διαταραχών αυτών και στην επίδρασή τους στην έκκριση της μελατονίνης. Παράγοντες που

πιθανότατα ευθύνονται για τα αποκλίνοντα αποτελέσματα είναι: η συχνότατη παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με διαταραχές διατροφής και η παρουσία ή απουσία διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, απισχνάνσεως, εμέτων, καθαρτικών συνηθειών, διαιτητικών παρεκτροπών (κυρίως της τρυπτοφάνης). Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η κατάθλιψη και η υποθαλαμική αμηνόρροια συνοδεύονται από αντίθετες μεταβολές στο προφίλ έκκρισης της μελατονίνης. Γυναίκες με λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια που σχετίζεται με stress και με μειωμένες εκκριτικές αιχμές της LH, παρουσιάζουν σημαντική αύξηση των νυκτερινών επιπέδων μελατονίνης και καθυστέρηση φάσης στο ρυθμό της. Αντίθετα, γυναίκες με κατάθλιψη παρουσιάζουν μείωση της νυκτερινής εκκριτικής αιχμής της μελατονίνης. Εξάλλου, διαιτητικοί παράγοντες, όπως ο περιορισμός ή η αύξηση της πρόσληψης τρυπτοφάνης - πρόδρομης ουσίας της σεροτονίνης και συνεπώς της μελατονίνης - και άλλων απαραίτητων αμινοξέων, παράγοντες εποχικότητας, καθώς και η μειωμένη πρόσληψη θερμίδων μπορούν να τροποποιήσουν (να αυξήσουν ή να μειώσουν) τα επίπεδα της μελατονίνης και των μεταβολιτών της.

Αποσκοπώντας στη διερεύνηση του βαθμού συμμετοχής των παραγόντων αυτών στη διαταραχή της έκκρισης της μελατονίνης, η ομάδα των Kennedy και συν. σε σειρά μελετών διαπίστωσε ότι κυρίως η παρουσία ή μη κατάθλιψης καθορίζει τα επίπεδα μελατονίνης στους ασθενείς με διαταραχές της διατροφής. Εφόσον συνυπάρχει κατάθλιψη, τα επίπεδα ανιχνεύονται κατά πολύ χαμηλότερα του φυσιολογικού. Στην αντίθετη περίπτωση, οι τιμές δεν αποκλίνουν του φυσιολογικού. Επίσης, διαπίστωσαν ότι δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα η απόλυτη τιμή του σωματικού βάρους του ασθενούς, αλλά ο εκουσίως αυτεπιβαλλόμενος έντονος και απότομος περιορισμός λήψης τροφής, καθώς και οι συνυπάρχουσες βουλιμικές και καθαρτικές συμπεριφορές. Στις περιπτώσεις αυτές, οι τιμές της μελατονίνης ανευρίσκονται κατά πολύ υψηλότερες του φυσιολογικού και ο ρυθμός έκκρισής της διαταραγμένος. Τέλος, στην περίπτωση της ψυχογενούς ανορεξίας, λόγω της διαπιστωμένης αναστολής του παράγοντα GnRH από την μελατονίνη, έχει προταθεί ότι η διαταραχή στην έκκριση της μελατονίνης μπορεί να είναι δευτερογενής και να οφείλεται σε πρωτογενή δυσλειτουργία του υποθαλαμικού ελέγχου της δραστηριότητας της GnRH που συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή μελατονίνης.

Διαταραχή πανικού

Η ομάδα των McIntyre και συν. διαπίστωσε αρχικά σημαντικά μειωμένα νυκτερινά επίπεδα μελατονίνης σε υψηλό ποσοστό ασθενών με διαταραχή πανικού, εύρημα που θεωρήθηκε ότι υποδηλώνει μειωμένη λειτουργικότητα (down-regulation) των β- και α₂-αδρενεργικών υποδοχέων ή διαταραχή της συμπαθητικής νευρομεταβίβασης σε ορισμένη υποομάδα ασθενών με διαταραχή πανικού. Σε μεταγενέστερη όμως μελέτη ασθενών που ήταν ελεύθεροι φαρμάκων βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα μελατονίνης από το φυσιολογικό κατά τις μεταμεσονύκτιες ώρες, καθώς και μετατόπιση της εκκριτικής αιχμής κατά 2 ώρες. Η απόκλιση των ευρημάτων τους αποδόθηκε στην κατασταλτική δράση της αλπραζολάμης στην έκκριση της μελατονίνης που ελάμβαναν οι ασθενείς στις αρχικές μελέτες. Μειωμένα ή και φυσιολογικά επίπεδα μελατονίνης έχουν αναφερθεί σε ακόμη δύο μελέτες. Η σπάνις των μελετών και τα αντιφατικά προς το παρόν ευρήματα δεν επιτρέπουν τη διατύπωση οριστικών συμπερασμάτων.

Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή

Από τις ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες προκύπτει ότι σε ελεύθερους φαρμάκων ιδιοψυχαναγκαστικούς ασθενείς είτε δεν διαπιστώνονται αποκλίσεις από το φυσιολογικό είτε παρατηρείται μείωση τόσο της μέγιστης όσο και της μέσης τιμής του 24ωρου ρυθμού της μελατονίνης του πλάσματος. Στη δεύτερη περίπτωση, παρατηρείται επίσης σημαντική μείωση της συνολικής έκκρισης μελατονίνης και καθυστέρηση δύο ωρών στην εμφάνιση της νυκτερινής αιχμής της, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι διαταραχές αυτές μάλιστα συσχετίζονται θετικά με τη βαρύτητα της ιδιοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας. Η ταυτόχρονη διαπίστωση αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης, που οφείλεται στην υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα, υποδηλώνει την πιθανότητα υπάρξεως κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της νοραδρενεργικής

νευρομεταβίβασης. Οι ορμονικές αυτές διαταραχές δεν υποχωρούν μετά από δίμηνη θεραπεία με φλουοξετίνη, παρά την καλή κλινική ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή.

Ανοϊκά σύνδρομα

Ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer εμφανίζουν συνολικά μειωμένη 24ωρη έκκριση μελατονίνης. Η πιθανότητα διαταραχής ή κατάργησης του ρυθμοί έκκρισης της μελατονίνης είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους ανόικους ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, παρότι η κατάργηση της ημερήσιας διακύμανσης δεν συσχετίζεται αναγκαστικά με αντίστοιχη κλινική συμπτωματολογία διαταραχής των βιορρυθμών του ασθενούς. Οι διαταραχές αυτές έχουν αποδοθεί στην καταστροφή των νευρώνων που εδράζονται στους υπερχιασματικούς πυρήνες και εφορεύουν τη ρυθμική έκκριση της μελατονίνης. Τα παραπάνω ευρήματα δύσκολα μπορούν να αξιολογηθούν, διότι πολλοί παράγοντες είναι δυνατόν να θεωρηθούν συνυπεύθυνοι και κυρίως η προχωρημένη ηλικία των ασθενών αυτή καθ' αυτή, η οποία αποτελεί καθοριστικό συντελεστή για τη μειωμένη έκκριση μελατονίνης.

Αλκοολισμός

Αναφέρεται ότι η αιθυλική αλκοόλη καταστέλλει την έκκριση μελατονίνης, τόσο μετά από άμεση κατανάλωσή της όσο και μετά από χρόνια κατάχρηση. Οι συνολικά μειωμένες συγκεντρώσεις μελατονίνης στα ούρα πρώην αλκοολικών εξακολουθούν να παραμένουν εξαιρετικά χαμηλές ακόμη και μετά δέκα ή περισσότερα χρόνια από τη διακοπή του αλκοόλ. Το ίδιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και σε αλκοολικούς με εγκαταστημένη συνδρομή Wernicke Korsakoff.

Μελατονίνη και ύπνος

Ο ρόλος της μελατονίνης στη φυσιολογία του ύπνου είναι επαρκώς τεκμηριωμένος. Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της έκκρισης της μελατονίνης και της πιθανότητας εμφάνισης του ύπνου ή της επιρρέπειας για ύπνο. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές ότι η εξωγενής χορήγηση μελατονίνης κατά τη διάρκεια της νύκτας, αλλ' ακόμη και κατά την ημέρα, αυξάνει την επιρρέπεια για ύπνο. Αντίθετα, η καταστολή της ενδογενούς μελατονίνης με φαρμακολογικούς χειρισμούς ή μετά από έκθεση σε ισχυρό φως μειώνει την επιρρέπεια για επέλευση του ύπνου.

Ενδεικτικά αναφέρομε ότι η εφάπαξ ή εβδομαδιαία χορήγηση μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας σε δόσεις 10-80 mg προκαλεί υπνηλία. Ο ακριβής χρόνος χορήγησής της φαίνεται να έχει σημασία, καθόσον ο μηχανισμός δράσης της χορηγούμενης μελατονίνης αφορά κυρίως τη μετατόπιση της φάσης της φυσιολογικά ενδογενώς εκκρινόμενης μελατονίνης. Έτσι, σε μελέτες μη αϋπνικών ατόμων, στα οποία η μελατονίνη χορηγήθηκε στις 17.00 h, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στον ύπνο. Αντίθετα, όταν η μελατονίνη χορηγήθηκε δύο ώρες πριν από την έναρξη του ύπνου ή πριν τη νυκτερινή κατάκλιση, ο ύπνος βελτιώθηκε σημαντικά. Σε ηλικιωμένα άτομα με αϋπνία, 2 mg μελατονίνης δύο ώρες πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση επί μία εβδομάδα μείωσαν σημαντικά τον λανθάνοντα χρόνο επέλευσης του ύπνου. Ο βραχύς χρόνος ημιζωής της μελατονίνης, περί τα 20 λεπτά, έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία εξαφάνιση της μελατονίνης από το πλάσμα, φαινόμενο που εξηγεί την έλλειψη αποτελεσματικότητάς της στη διατήρηση του ύπνου κατά τις προχωρημένες ώρες της νύκτας. Εν τούτοις, όταν μεγάλες δόσεις (π.χ. 80 mg) μελατονίνης χορηγήθηκαν σε άτομα που προσπαθούσαν να κοιμηθούν σε περιβάλλον δυνατού θορύβου, βελτιώθηκε σημαντικά η ικανότητα συντήρησης του ύπνου κατά τη διάρκεια της νύκτας. Παρόμοια αποτελέσματα - μείωση λανθάνοντος χρόνου επέλευσης του ύπνου και βελτίωση της ποιότητας και ικανότητας συντήρησης του ύπνου - διαπιστώθηκαν μετά από χορήγηση σκευασμάτων βραδείας αποδέσμευσης μελατονίνης των 2 mg σε ηλικιωμένους αϋπνικούς. Οι μηχανισμοί της υπναγωγού δράσης της μελατονίνης δεν έχουν διευκρινισθεί καθ' αρχήν ως υπεύθυνη θεωρείται η πτώση της θερμοκρασίας του σώματος που επάγεται από τη μελατονίνη, καθώς και οι GABA-εργικές ιδιότητές της.

Τέλος, αρκετές μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του εύρους της έκκρισης της μελατονίνης και της επάρκειας ή/και της ποσότητας του ύπνου. Παράλληλα,

έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα μελατονίνης σε ηλικιωμένους αϋπνικούς, συγκριτικά με μη αϋπνικούς μάρτυρες. Οι παρατηρήσεις αυτές, σε συνδυασμό με το δεδομένο ότι η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από σημαντική μείωση των επιπέδων μελατονίνης, οδήγησαν στην υπόθεση ότι τα χαμηλά επίπεδα μελατονίνης ενδεχομένως προδιαθέτουν τους ηλικιωμένους σε ύπνο μειωμένης διάρκειας και κακής ποιότητας.

Η κλινική χρησιμότητα της μελατονίνης στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου του τύπου της αϋπνίας προς το παρόν παραμένει περιορισμένη, καθόσον δεν έχει ακόμη καταδειχθεί πειστικά ότι η χορήγηση μελατονίνης βελτιώνει σημαντικά την αϋπνία, όπως αυτό επιτυγχάνεται με τα κλασσικά υπνωτικά φάρμακα. Εν τούτοις, επειδή δεν παρατηρούνται ουσιαστικές παρενέργειες στις συνήθως χρησιμοποιούμενες δόσεις (1-5 mg) και λόγω της αποτελεσματικότητάς της στην επαγωγή και συντήρηση του ύπνου και συνεπώς στη βελτίωση της ποιότητάς του, ενδείκνυται η χορήγησή της περίπου μία ώρα πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα,

Μελατονίνη και διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης

Η ομάδα των διαταραχών του ημερήσιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης περιλαμβάνει το σύνδρομο καθυστέρησης της φάσης του ύπνου (delayed sleep phase syndrome), το σύνδρομο αλλαγής χρονικής ζώνης (jet lag), τη διαταραχή του ύπνου από μεταβαλλόμενο ωράριο εργασίας (shift work) και άλλες διαταραχές του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η μόνιμη ή επαναλαμβανόμενη διαταραχή του ύπνου, η οποία οδηγεί σε υπερβολική υπνηλία ή αϋπνία και οφείλεται σε έλλειψη συγχρονισμού μεταξύ του προγράμματος ύπνου - εγρήγορσης που επιβάλλεται από τις ανάγκες του περιβάλλοντος και του ενδογενούς σιρκαδιανού ρυθμού του ατόμου. Διαταραχές αυτού του τύπου, αποκλεισμένων εκείνων που εμφανίζονται στα πλαίσια άλλης ψυχικής ή σωματικής νόσου, είναι συχνές σε ηλικιωμένα άτομα, σε διηπειρωτικά ταξίδια, στους εργαζόμενους με βάρδιες και στους τυφλούς.

Η χορήγηση μελατονίνης για βηματοδότηση και επανασυγχρονισμό του ενδογενούς βιορρυθμού αναφέρεται ότι έχει πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα στις καταστάσεις αυτές. Εκτός από τις υπναγωγές ιδιότητές της, που εκδηλώνονται περίπου μία ώρα μετά τη χορήγησή της, η μελατονίνη δρα και ως "χρονοβιοτική" ("chronobiotic") ουσία, δηλαδή επαναβηματοδοτεί τους αποσυγχρονισμένους ρυθμούς του οργανισμού διά μετατοπίσεως (phase shifting) της ενδογενούς εκκρίσεως της ίδιας, άλλων ορμονών και του ημερήσιου ρυθμού της θερμοκρασίας, δρώντας στο επίπεδο του σιρκαδιανού βηματοδότη.

Μελατονίνη και ψυχοφαρμακολογία

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Γενικά, η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων προκαλεί αύξηση των επιπέδων της μελατονίνης, φαινόμενο που συμβαδίζει με την υπόθεση της νοραδρενεργικής ανεπάρκειας στη μείζονα κατάθλιψη. Ειδικότερα, από τα αντικαταθλιπτικά, η οξεία χορήγηση δεσιπραμίνης - σχετικά εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης προκαλεί αύξηση της μελατονίνης σε υγιείς μάρτυρες. Το ίδιο αποτέλεσμα έχει η αγωγή με δεσιπραμίνη σε καταθλιπτικούς ασθενείς, χωρίς όμως να υπάρχει απόλυτη συμφωνία. Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα των μελετών χορήγησης ιμιπραμίνης ή χλωριμιπραμίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Υπάρχουν αναφορές για αυξημένα, αμετάβλητα ή μειωμένα επίπεδα μελατονίνης. Από τα τεταρτοκυκλικά αντικαταθλιπτικά, η μαπροτιλίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης της νορεπινερίνης) και η μιανσερίνη (α_2 αδρενεργικός και σεροτονινεργικός ανταγωνιστής) φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν τη μελατονίνη, ενώ η βουπροπιόνη (μονοκυκλικό αντικαταθλιπτικό) αυξάνει τα επίπεδά της σε καταθλιπτικούς ασθενείς.

Από τους αναστολείς της μονο-αμινοξειδάσης (MAO-I), η κλοργυλίνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων της μελατονίνης σε φυσιολογικούς μάρτυρες και σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Η φενελζίνη και η τρανυλοκυπρομίνη αυξάνουν τα ημερήσια επίπεδα μελατονίνης, ενώ η Ι-δεπρενύλη, η παργυλίνη και η ιπρινδόλη δεν επηρεάζουν τα επίπεδα μελατονίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Επίσης, η βροφαρομίνη αυξάνει τα επίπεδα μελατονίνης σε φυσιολογικά άτομα, ενώ η μοκλοβεμίδη δεν φαίνεται να επιδρά μετά από εφάπαξ χορήγηση. Συνοψίζοντας, διαπιστώνεται ότι οι περισσότεροι MAO-A αναστολείς προκαλούν αύξηση των

συγκεντρώσεων της μελατονίνης. Ως υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται είτε η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του υποστρώματος της μελατονίνης, δηλαδή η σεροτονίνη, είτε η ενδοκυττάρια αύξηση της νορεπινεφρίνης είτε και τα δύο.

Παρότι η σεροτονίνη αποτελεί πρόδρομη ουσία της μελατονίνης, ο ρυθμιστικός ρόλος της στη βιοσύνθεση της μελατονίνης δεν έχει ακόμη επαρκώς διευκρινισθεί στον άνθρωπο. Έτσι, υπάρχουν περιορισμένα και αντικρουόμενα αποτελέσματα, αναφορικά με την επίδραση των αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης στην έκκριση της μελατονίνης. Η φλουβοξαμίνη έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή ότι δεν επηρεάζει τα επίπεδα μελατονίνης σε υγιείς εθελοντές. Αντίθετα, η φλουοξετίνη είτε προκαλεί σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων μελατονίνης σε καταθλιπτικούς με εποχική συναισθηματική διαταραχή και σε υγιείς μάρτυρες είτε δεν μεταβάλλει τα επίπεδά της σε υγιείς, ενώ η εφάπαξ χορήγηση παροξετίνης δεν επηρεάζει τα επίπεδα μελατονίνης. Τέλος, όπως προκύπτει από μελέτες αποκλειστικά σε πειραματόζωα, τα άλατα του λιθίου τροποποιούν τη μελατονίνη, είτε μειώνοντας τη συγκέντρωσή της στον αμφιβληστροειδή, τον υποθάλαμο, την επίφυση και το πλάσμα είτε αυξάνοντάς την.

Βενζοδιαζεπίνες

Υποδοχείς του συμπλέγματος GABA-βενζοδιαζεπινών έχουν εντοπισθεί στην επίφυση του ανθρώπου, χωρίς όμως να είναι γνωστή η φυσιολογική τους σημασία για την έκκριση της μελατονίνης. Έχει αναφερθεί μείωση των νυκτερινών επιπέδων μελατονίνης σε υγιείς μετά από εφάπαξ χορήγηση διαζεπάμης $10\mu\text{l}$ και αλπραζολάμης $5\mu\text{l}$ και μετά επανειλημμένη χορήγηση φλουνιτραζεπάμης. Εν τούτοις, η χορήγηση τριαζολάμης και η ζολπιδέμη, ένα μη βενζοδιαζεπινικό υπνωτικό, δεν τροποποιεί την έκκριση μελατονίνης.

Άλλα φάρμακα και ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η έκκριση μελατονίνης μειώνεται ή και αναστέλλεται πλήρως μετά από χορήγηση β_1 -αδρενεργικών αναστολέων, όπως η ατενολόλη και η προπρανολόλη π.χ. η εφάπαξ χορήγηση 100 mg ατενολόλης κατά τις απογευματινές ώρες προκαλεί θεαματική καταστολή της νυκτερινής έκκρισης μελατονίνης. Ο α_2 -αδρενεργικός αγωνιστής κλονιδίνη χορηγούμενος σε υγιείς έχει αναφερθεί είτε ότι προκαλεί σχετική μείωση 10% είτε ότι αφήνει αμετάβλητα τα επίπεδα μελατονίνης του πλάσματος.

Η επίδραση των αντιψυχωσικών φαρμάκων στην έκκριση μελατονίνης δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Αναφέρεται ότι οι φαινοθειαζίνες μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό της μελατονίνης, μετατοπίζοντας τη φάση ή μεταβάλλοντας το εύρος έκκρισής της. 108 Εν τούτοις, σε σχετική μελέτη σε σχιζοφρενείς ασθενείς μετά από Θεραπεία δέκα εβδομάδων με αντιψυχωσικά φάρμακα δεν διαπιστώθηκε ουσιαστική μεταβολή στην έκκριση μελατονίνης.

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της 24ωρης και της ημερήσιας απέκκρισης 6-σουλφατοξυ-μελατονίνης (μεταβολίτης της μελατονίνης) μετά από συνεδρίες ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη. Η μείωση μάλιστα αυτή συσχετιζόταν θετικά με την κλινική βελτίωση.

Συμπερασματικά σχόλια

Η μελατονίνη συντίθεται στην επίφυση αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύκτας και εκκρίνεται ρυθμικά, συγχρονιζόμενη με τον 24ωρο κύκλο φωτός-σκότους. Τα επίπεδα της ορμόνης καθορίζονται κυρίως από το νοραδρενεργικό και σεροτονινεργικό σύστημα και υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται στενά με τη δραστηριότητα του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικού άξονα. Τα χαρακτηριστικά αυτά, παράλληλα με τη χρησιμότητα της μελατονίνης ως δείκτη του ενδογενούς βιορρυθμού του οργανισμού, προσφέρονται για τη διερεύνηση των νευροδιαβιαστικών μεταβολών που παρατηρούνται στις διάφορες ψυχικές διαταραχές. Στο πλαίσιο αυτό έχουν μελετηθεί τόσο οι μεταβολές της έκκρισης όσο και του 24ωρου ρυθμού της μελατονίνης, οι οποίες συχνά έχει βρεθεί να αποκλίνουν από το φυσιολογικό στην πλειονότητα των ψυχικών νοσημάτων. Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στις συναισθηματικές διαταραχές και στις διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης, όπου τα ευρήματα είναι σταθερότερα.

Προς το παρόν, δεν έχει καταστεί δυνατή κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της μελατονίνης και συγκεκριμένης νευροψυχικής διαταραχής. Πιθανώς, οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό να αποτελούν επιφαινόμενο της υποκείμενης νευροδιαβιβαστικής δυσλειτουργίας. Εν τούτοις, θα ήταν χρήσιμη η διερεύνηση της συμμετοχής της μελατονίνης στις διάφορες ψυχοπαθολογικές διαταραχές, καθόσον ενδέχεται να προκύψουν ενδιαφέροντα στοιχεία σχετικά με τους υπεύθυνους βιολογικούς μηχανισμούς τους και σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις να χρησιμεύσει στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klein DC. The mammalian melatonin rhythm generating system. In: Wetterberg L (ed): Light and Biological Rhythms in Man. Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo, 1993:55-71.
2. Foulkes NS, Whitmore D, Sassone-Corsi P. Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Biol Cell* 1998, 89:487-494.
3. Touitou Y, Arendt J, Pevet P (eds). Melatonin and the Pineal Gland - From Basic Science to Clinical Application, Elsevier Science Publ., Amsterdam, 1993.
4. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: The Mel1 b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:8734-8738.
5. Fraschini F, Demartini G, Esposti D, Scaglione F. Melatonin involvement in immunity and cancer. *Biol Signals Recept* 1998, 7:61-72.
6. Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds): Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, 1995:911-920.
7. Wehr @, Wirz-Justice @, Goodwin F, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979, 206:710-713.
8. Wetterberg L, Beck-Friis J, Aperia @, Pettersson U. Melatonin/ cortisol ratio in depression. *Lancet* 1979, ii:1361.
9. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren @, @n Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 1985, 10:173-186.
10. Claustrat @, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. @ chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psych@try* 1984, 19:1215-1228.
11. Beck-Friis J, Kjellman BF, et a@. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a @w melatonin syndrome. *Acta Psych@t Scand* 1985, 71:319-330.
12. Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjellman BF, Ljunggren LG. Circadian rhythms in melatonin and cortisol secretion in depression. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1984, 39:197-205.
13. Checkley SA, Park SBG. The psychopharmacology of the human pineal. *J Psychopharmacol* 1987, 1:109-125.
14. Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos @, @n Knorring L, Eberhard G, Yuwiler @. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocr@nology* 1999, 24:209-226.
15. Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA. @ comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psych@try* 1988, 152:260-265.
16. Rubin RT, Heist @, McGeoy SS, Hanada @, Lesser @. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. @. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psych@try* 1992, 49:558-567.
17. Paparrigopoulos @, Psarros C, Bergiannaki JD, Varsou @, Dafni U, Stefanis C. Melatonin response to clonidine administration in depression: indication of presynaptic a2- adrenoceptor dysfunction. *J Affect D@sorders* 2001, 65:307-313.
18. Steiner @; Brown GM, Goldman S. Nocturnal melatonin and cortisol secretion in newly admitted psychiatric inpatients. Implications for affective disorders. *Eur Arch Psych@try Clin Neurosci* 1990, 240:21-27.
19. Branchey L, Weinberg U, Branchey @, Linkowski @, Mendlewicz J. Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1982, 8:225-232.
20. Nair @, Hariharasubramanian @, Pilapil C. Circadian rhythm of plasma melatonin and cortisol in endogenous depression. @n: Brown GM, Wainwright SD (eds): Advances in the Biosciences, 1985, 53:339-345.

21. Brown R, Kocsis JH, Caroff F, Amsterdam J, Winokur @, Stokes @@, Frazer @. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry* 1985, 142:811-816.
22. Demitrack @@, Lewy AJ, Reus VI. Pineal-adrenal interactions: The effect of acute pharmacological blockade @f nocturnal melatonin secretion. *Psych Res* 1990, 32:183-189.
23. Kellner @, Yassouridis @, Manz @, Steiger @, Holsboer F, Wiedemann @. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers - @ potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 1997, 65:284-290.
24. Holsboer F. Neuroendocrinology of Mood Disorders. @n: Bloom FE, Kupfer DJ (eds): Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, 1994:957.
25. Wetterberg L, Iselius L, Lindsten J. Genetic regulation of melatonin excretion in urine. @ preliminary report. *C@@@n Genet* 1983, 24:403-406.
26. Kennedy SH, Tighe S, McVey G, Brown GM. Melatonin and cortisol "switches" during mania, depression, and euthymia in a drug-free bipolar patient. *J Nerv Ment D@s* 1989, 177: 300-303.
27. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski @, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psych@atry Res* 1996, 63:219-222.
28. Home JA, Donlan J, Arendt J. Green light attenuates melatonin output and sleepiness during sleep deprivation. *Sleep* 1991, 14:233-240.
29. Lewy AJ, Wehr @@, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal @@. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981, i:383-384.
30. Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr @@. Supersensitivity to light possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psych@atry* 1985, 142:725-727.
31. Nurnberger JI Jr, et a@. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:572-579.
32. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21:408-413.
33. Lam RW, Berkowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DF, Gillin JC. Melatonin suppression in b@polar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res* 1990, 33:129-134.
34. McIntyre @@, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989, 6:149-156.
35. Rosenthal @@, Sack DA, et a@. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psych@atry* 1984, 41:72-80.
36. Blehar MC, Rosenthal @@. Seasonal affective disorders and phototherapy. Report of a National Institute of Mental Health sponsored workshop. *Arch Gen Psych@atry* 1989, 46:469-474.
37. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM. The phase shift hypothesis for bright light's mechanism of action: Theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull* 1987, 23:349-353.
38. Skwerer RG, Duncan C, et al. The neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. *J Biol Rhythms* 1988, 3:155-172.
39. Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandiver R. Morning vs. evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:343-351.
40. Checkley SA, Murphy DGM, et al. Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993, 163:332-337.
41. Wirz-Justice A, Graw P, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatry Res* 1990, 24:129-137.
42. Rosenthal NE, Jacobsen FM, et al. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry* 1988, 145:52-56.
43. Kripke DF. Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998, 49:109-117.
44. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1985, 71:331-338.
45. Parry BL, Berga SL, Kripke DF, Klauber MR, Laughlin GA, Yen SSC, Gillin JC. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:1139-1146.
46. Parry BL, Rosenthal NE, James SP, Wehr TA. Atenolol in premenstrual syndrome: a test of the melatonin hypothesis. *Psychiatry Res* 1991, 37:131-138.
47. Parry BL, Rosenthal NE, Tamarkin L, Wehr TA. Treatment of a patient with seasonal premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1987, 144:762-766.

48. Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Sependa PA, Kripke DF, Gillin JC. Morning vs. evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1989, 146:1215-1217.
49. McIntyre IM, Morse C. Urinary 6-sulphatoxy melatonin levels within the menstrual cycle and in patients with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1990, 15:233-236.
50. Faget F, Claustrat B, et al. Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989, 25:499-501.
51. Monteleone P, Natale M, La Rocca A, Maj M. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology* 1997, 36:159-163.
52. Rao M, Gross L, Strebel G, Halaris B, Huber A, Braunig G, Marler PM. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994, 35:151-163.
53. Beckman H, Wetterberg L, Gattaz WF. Melatonin immunoreactivity in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and healthy controls. *Psychiatry Res* 1984, 11:107-110.
54. Monteleone P, Fuschino A, Nofre G, Maj M. Temporal relationship between melatonin and cortisol responses to nighttime physical stress in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1992, 17:81-86.
55. Eldred SH, Bell NW, Sherman LJ. A pilot study comparing the effects of pineal extract and a placebo in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 1961, 263:1330-1335.
56. Sandyk R, Kay RS. Pineal melatonin in schizophrenia: a review and hypothesis. *Schizophrenia Bull* 1990, 16:653-662.
57. Shamir E, Barak Y, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:1054-1055.
58. Mortola JF, Laughlin GA, Yen SSC. Melatonin rhythms in women with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:1540-1544.
59. Kennedy SH, Garfinkel PE, Parienti V, Costa D, Brown GM. Changes in melatonin levels but not cortisol are associated with depression in patients with eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:73-78.
60. Arendt J, Bhanu S, Franey C, Mattingly D. Plasma melatonin levels in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1992, 161: 361-364.
61. Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:242-244.
62. Kennedy SH. Melatonin disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eating Disorders* 1994, 16:257-265.
63. McIntyre IM, Marriott P, Jefferys D, Judd F, Norman T, Burrows G. Reduced plasma melatonin in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1986, 21:1438-1439.
64. McIntyre IM, Judd FK, Burrows GD, Armstrong SM, Norman TR. Plasma concentrations of melatonin in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1990, 147:462-464.
65. McIntyre IM, Burrows G, Norman T. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. *Biol Psychiatry* 1988, 24:105-108.
66. Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS. Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 1987, 12:321-331.
67. Bandelow B, Sengos G, et al. Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1997, 30:113-117.
68. Millet B, Touitou Y, et al. Plasma melatonin and cortisol in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship with axillary temperature, physical activity, and clinical symptoms. *Biol Psychiatry* 1998, 44:874-881.
69. Monteleone P, Catapano F, del Buono G, Maj M. Circadian rhythms of melatonin, cortisol and prolactin in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 89:411-415.
70. Monteleone P, Catapano F, Tortorella A, Di Martino S, Maj M. Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1995, 20: 763-770.
71. Nair NPV, Hariharasubramanian N, Pilapil C, Isaac I, Thavundayil JX. Plasma melatonin-an index of brain aging in humans. *Biol Psychiatry* 1986, 21:141-150
72. Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res* 1996, 717:154-159.
73. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985, 342:37-44.
74. Wetterberg L, Aperia B, Gorelick DA, Gwartzman HE, McGuire MT, Serafetinides EA, Yuwiler A. Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. *J Psychiatry Neurosci* 1992, 17:215-224.

75. Wikner J, Andersson DEH, Wetterberg L, Rojdmarm S. Impaired melatonin secretion in patients with WernickeKorsakoff syndrome. *J Int Med* 1995, 237:571-575.
76. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* 1993, 15:1-12.
77. Tzischinsky O, Shlittner A, Lavie P. The association between nocturnal sleep gates and nocturnal onset of urinary aMT6s. *J Biol Rhythms* 1993, 8:199-209.
78. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:1824-1828.
79. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled release melatonin. *Lancet* 1995, 346:541-544.
80. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995, 18:598-603.
81. Reid K, van den Heuvel C, Dawson D. Day-time melatonin administration: Effects on core temperature and sleep onset latency. *J Sleep Res* 1996, 5:1-5.
82. Van den Heuvel CJ, Reid KJ, Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Physiol Behav* 1997, 61:795-802.
83. Dawson D, Encel N, Lushington K. Improving adaptation to simulated night shift: Timed bright light versus daytime melatonin administration. *Sleep* 1992, 17:11-21.
84. Nickelsen T, Demisch L, Demisch K, Demisch K, Radermacher B, Schoffling K. Influence of subchronic intake of melatonin at various time of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo controlled double-blind trial. *J Pineal Res* 1989, 6:325-334.
85. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology* 1990, 100:222-226.
86. Haimov I, Laudon M, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Br Med J* 1994, 309:167.
87. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Press Inc., Washington D.C., 1994.
88. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J* 1986, 292:1170.
89. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart ACW, Van Der Meer YG. Delayed sleep phase syndrome: a placebocontrolled crossover study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1998, 7:135-143.
90. Lewy AJ, Saeeduddin A, Latham-Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992, 9:380-392.
91. Checkley, SA, Palazidou, E. Melatonin and antidepressant drugs: Clinical pharmacology. In: Miles A, Philbrick DRS, Thompson C (eds): Melatonin: Clinical Perspectives. Oxford Medical Publications, Oxford, 1988:190-204.
92. Srinivasan V. Psychoactive drugs, pineal gland and affective disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 1989, 13:653-664.
93. Stewart JW, Halbreich U. Plasma melatonin levels in depressed patients before and after treatment with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 1989, 25:33-38.
94. Scheinin M, Koulu M, Vakkuri O, Vuorinen J, Zimmer RH. Moclobemide, an inhibitor of MAO-A, does not increase daytime plasma melatonin levels in normal humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 1990, 14:73-82.
95. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1994, 37:181-186.
96. Childs PA, Rodin I, et al. Effects of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry* 1995, 166:196-198.
97. Monteleone P, Orazio C, Natale M, Maj M. Lack of effect of short-term fluoxetine administration on nighttime plasma melatonin levels in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1994, 35:139-142.
98. Nathan PJ, Norman TR, Burrows GD. Nocturnal plasma melatonin concentrations in healthy volunteers: effect of single doses of d-fenfluramine, paroxetine, and ipsapirone. *J Pineal Res* 1996, 21:55-58.
99. Seggie J, Werstik ES. Lithium and melatonin rhythms: Implications for depression. In: Brown GM, Wainwright SD (eds). Advances in the Biosciences: The Pineal Gland: Endocrine Aspects. Pergamon Press, Oxford, 1985:333-338.
100. Lowenstein PR, Rosenstein R, Caputti E, Cardinali DP. Benzodiazepine binding sites in human pineal gland. *Eur J Pharmacol* 1984, 106:399-403.
101. Monteleone P, Forziati D, Orazio C, Maj M. Preliminary observations on the suppression of nocturnal plasma melatonin levels by short-term administration of diazepam in humans. *J Pineal Res* 1989, 6(3):253-258

102. Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Rother E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, 6:149-153.
103. Copinschi G, van Onderbergen A, et al. Effects of the shortacting benzodiazepine triazolam, taken at bedtime, on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal men. *Sleep* 1990, 13:232-244.
104. Copinschi G, Akseki E, et al. Effects of bedtime administration of zolpidem on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal women. *Sleep* 1995, 18:417-424.
105. Paparrigopoulos T. Melatonin response to atenolol administration in depression: indication of beta-adrenoceptor dysfunction in a subtype of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:440-445.
106. Lewy AJ, Siever LJ, Uhde TW, Markey SP. Clonidine reduces plasma melatonin levels. *J Pharm Pharmacol* 1986, 38:555-556.
107. Kennedy SH, Gnam W, Ralevski E, Brown GM. Melatonin responses to clonidine and yohimbine challenges. *J Psychiatry Neurosci* 1995, 20:297-304.
108. Smith JA, Barnes JL, Mee TJ. The effect of neuroleptic drugs on serum and cerebrospinal fluid melatonin concentrations in psychiatric patients. *J Pharmacol* 1979, 31:246-248.
109. Krahn LE, Gleber E, Rummans TA, Pileggi TS, Lucas DL, Li H. The effects of electroconvulsive therapy on melatonin. *J ECT* 2000, 16:391-398.1