

Melatonine: fysiologische en pathofysiologische aspecten en mogelijke toepassingen

M.J.de Graaff, R.M.Buijs, J.B.L.Hoekstra, E.Fliers en F.Holleman

- Voor de toepassing van melatonine tekenen zich langzamerhand indicaties in de geneeskunde af.
- De door de glandula pinealis geproduceerde melatonine is een sturende factor in het dag-nachtritme van het lichaam.
- Melatonine speelt een voor de hand liggende rol bij het ontstaan van slaapstoornissen en jetlag en bij de behandeling daarvan; daarnaast is recent aangetoond dat de bloeddrukregulatie door melatonine gunstig beïnvloed wordt.
- Analog hieraan lijkt melatonine betrokken te zijn bij andere processen met een dag-nachtritme. Er is echter nog onvoldoende onderzoek naar de precieze effecten verricht.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1971-5

Melatonine wordt geproduceerd door de glandula pinealis (epifyse, pijnappelklier). Er zijn recente gegevens die aantonen dat melatonine een rol speelt bij uiteenlopende aandoeningen zoals slaapstoornissen, jetlag, hypertensie en diabetes. In dit artikel geven wij een overzicht van de actuele kennis over de fysiologische, pathofysiologische en mogelijk therapeutische rol van melatonine.

FYSIOLOGISCHE ROL VAN MELATONINE

Melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is het voornaamste product van de glandula pinealis. Dit neuro-endocriene orgaan ligt achter de derde hersenventrikel (figuur 1a). Via een aantal enzymatische stappen wordt uit tryptofaan serotonine, en uit serotonine vervolgens melatonine gesynthetiseerd.^{1 2}

Het dag-nachtritme van het lichaam wordt gestuurd vanuit de nucleus suprachiasmaticus (SCN), de in de hypothalamus gelegen 'centrale biologische klok'. Lichtprikkels bereiken vanuit de retina via de retinohypothalamische zenuwbaan de SCN, die via het sympathisch zenuwstelsel met de glandula pinealis verbonden is (zie figuur 1a).³ Met het vallen van de nacht neemt de noradrenerge stimulatie van de glandula pinealis vanuit de SCN toe, waardoor de productie

van melatonine stijgt; toename van de hoeveelheid licht leidt tot onderdrukking van de melatonineafgifte.³⁻⁵ Dit verklaart het duidelijke circadiaanse ritme in de plasmaspiegel van melatonine, met een scherpe piek na het invallen van de nacht en bijna niet detecteerbare spiegels overdag (zie figuur 1b).⁶⁻⁸

De nachtelijke melatoninepiek fungeert als een ijksignaal dat leidt tot een synchroon dag-nachtritme van de organen. Ook bij typische nachtdieren zoals ratten vertoont de melatonineafgifte een piek bij het vallen van de avond. Melatonine is dus een specifiek signaal van de nacht en niet van de slaap.^{9 10}

Receptoren voor melatonine zijn aangetoond in onder andere de darm, de lever, de hersenen en bloedvaten. Ook de SCN heeft melatoninereceptoren, waardoor een terugkoppeling van de glandula pinealis naar de SCN mogelijk is.¹¹

Kinderen jonger dan 3 maanden produceren geen melatonine en vertonen geen duidelijk dag-nachtritme. Na 3 maanden begint de melatonineproductie en in het eerste en het tweede levensjaar zijn de nachtelijke melatonineconcentraties het hoogst. Vervolgens nemen de concentraties af met het toenemen van de leeftijd.^{12 13}

Melatonine heeft reeds bij fysiologische concentraties sterke antioxidatieve eigenschappen. Daarom is wel gesuggereerd dat melatonine ook een rol speelt in de afweer tegen radicalen en hiermee in de afweer tegen kanker. De betekenis van deze eigenschappen in fysiologisch opzicht is echter onvoldoende duidelijk.¹⁴⁻¹⁸

STOORNISSEN IN DE MELATONINEHUISHOUDING EN MOGELIJKE INTERVENTIES

Slaapstoornissen en dag-nachtritme. Toediening van melatonine veroorzaakt slaperigheid en kan de slaapefficiëntie doen toenemen.^{19 20} Hoe groot deze effecten zijn, blijft onduide-

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

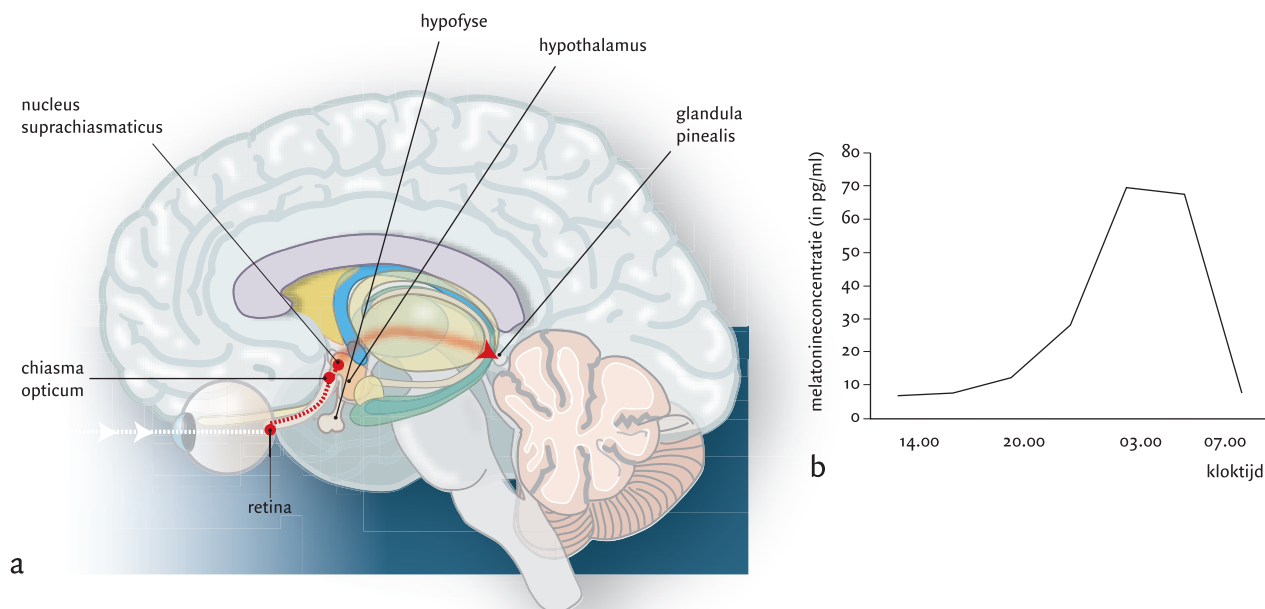
Afd. Inwendige Geneeskunde, F4-260: hr.M.J.de Graaff, coassistent; hr.prof.dr.J.B.L.Hoekstra, internist; hr.dr.F.Holleman, internist-endocrinoloog.

Afd. Endocrinologie en Metabolisme: hr.prof.dr.E.Fliers, internist-endocrinoloog.

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, werkgroep Hypothalamische Integratie Mechanismen, Amsterdam.

Hr.prof.dr.R.M.Buijs, neurobioloog.

Correspondentieadres: hr.dr.F.Holleman (f.holleman@amc.uva.nl).



FIGUUR 1. (a) Anatomische en fysiologische verbanden van de centrale biologische klok; (b) 24-uursprofiel van de plasmaconcentratie van melatonine.

lijk. De tot op heden verrichte onderzoeken verschillen sterk qua opzet, bestudeerde populatie, en omstandigheden. Daarnaast zijn er verschillende doses melatonine gebruikt, die deels fysiologische, deels farmacologische plasmaspiegels veroorzaakten (farmacologische spiegels krijgt men bij een dosis van ongeveer 0,3 mg).

Fysiologisch is een aantal verschijnselen goed te verklaren. Melatonine maakt slaperig wanneer deze stof toegediend wordt op tijdstippen waarop men normaliter wakker is. Dit is het acute effect van melatonine. Laag-farmacologische of zelfs fysiologische doses zijn voldoende voor het verkrijgen van dit effect.¹⁹ Wanneer melatonine wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers vlak na het invallen van de duisternis, dat wil zeggen op het fysiologische moment, heeft het middel geen duidelijk aanvullend effect.²¹ Patiënten die aan slapeloosheid lijden, ervaren bij eenzelfde onderzoeksopzet echter wel een verbetering van hun nachtrust.²⁰

Melatonine is in vergelijking met placebo effectief bij het bevorderen van het inslapen. De stof bekort de inslaaptijd en verbetert het doorslapen en de ervaren slaapkwaliteit zonder de slaapopbouw te veranderen.²² Farmacologische concentraties hebben geen beter effect en geven het risico op verschuivingen in het dag-nachtritme.²³

Op oudere leeftijd treden meer slaapstoornissen op. Bij ouderen met slaapstoornissen blijken verstoorde melatonineritmen vaker voor te komen dan bij hun goed slapende leeftijdsgenoten. Herstel van het ritme door toediening

van melatonine verbeterde de slaap van degenen die gewoonlijk een slechte nachtrust hadden, terwijl de toch al goed slapende controlepersonen geen baat hadden bij deze behandeling.²⁴⁻²⁶ Uit studies blijkt dat met het ouder worden de neuropeptidenproducerende neuronen in de SCN hun circadiaanse ritme verliezen; dit zou kunnen verklaren waarom ouderen meer slaapstoornissen hebben.²⁷

De manier waarop melatonine slaap induceert, is grotendeels onduidelijk, maar de stof onderdrukt via de melatoninereceptor in de SCN de neurale activiteit vanuit dit gebied.²⁸ De SCN is tijdens de dag actief bij de mens en het remmen ervan draagt bij tot de inductie van slaperigheid.²²⁻²⁹

Dat licht een essentieel signaal is voor de afstemming op dag en nacht blijkt uit bevindingen bij blinden die geen lichtperceptie hebben. Zij blijken vaak een vrijlopend, door de SCN gegenereerd dag-nachtritme te hebben met een cyclus van ongeveer 25 h, zodat hun ritme per dag verschuift. Deze patiënten blijken overdag korte tijd te slapen op de momenten dat zij een melatoninepiek doormaken. Daarnaast komen er in deze patiëntengroep relatief veel slaapstoornissen voor. Met een goed getimede melatoninebehandeling blijken blinden vlot een goed dag-nachtritme te kunnen krijgen.³⁰⁻³⁴

Tijdzoneverkeer. Bij tijdzoneverkeer treden door de snelle verschuiving van het lichtsignaal synchronisatiestoornissen op: jetlag. De verstoorde synchronisatie uit zich in moeheid overdag, slaapstoornissen, verminderd psychisch functioneren en verminderd welbevinden.

De effectiviteit van melatonine bij jetlag was onderwerp van een cochrane-meta-analyse.³⁵ In 8 van de 10 studies waarin melatonine met placebo werd vergeleken, had melatonine – oraal ingenomen wanneer het tijd was om naar bed te gaan op de plaats van bestemming – een gunstige invloed op de symptomen. Hierbij lijken doses tussen 0,5 en 5 mg effectief; de hogere doses hadden een gunstiger effect op de slaapkwaliteit. Doses hoger dan 5 mg hadden geen additioneel nut.

Geheel in overeenstemming met de fysiologische situatie had een preparaat met vertraagde afgifte minder effect, doordat een lagere en minder scherpe melatoninepiek bereikt werd. Ook het tijdstip van inname blijkt cruciaal voor het bereiken van een goed synchroniserend effect.³⁵ In een recentere meta-analyse wordt het effect van melatonine bevestigd, al behoeven het moment van inname en de optimale dosis nog verdere studie.³⁶

Seizoensgebonden stemmingsstoornissen. Het ligt voor de hand dat de lengte van de daglichtperiode een rol speelt in seizoensgebonden fenomenen. Inderdaad blijkt bij mensen de duur van de melatoninesecretie langer te worden in de winter. Lichttherapie is weliswaar effectief ter behandeling van seizoensgebonden affectieve stoornissen zoals winterdepressie, maar heeft geen aantoonbaar effect op de melatoninespiegels. Onvoldoende blootstelling aan licht als extern signaal voor de biologische klok speelt wellicht een grotere rol bij het ontstaan van deze stoornissen dan de melatoninespiegels.^{37 38}

Ziekte van Alzheimer. Uit histologische studies is bekend dat er bij patiënten met de ziekte van Alzheimer een degeneratie van de SCN optreedt die deels specifiek is voor de ziekte.^{39 40} Daarnaast is gebleken dat deze patiënten frequent een verstoord melatonineritme vertonen.⁴¹ Het wekt dan ook geen verwondering dat bij hen veelvuldig verstoringen van het slaap-waakritme optreden.

Ook bij deze patiënten leidt toepassing van melatonine, al dan niet in combinatie met lichttherapie, tot verbetering van het slaap-waakritme.⁴²⁻⁴⁴ Daarnaast treedt er een vermindering op van symptomen van deze ziekte zoals nachtelijke agitatie ('sundowning') en delier. Bij vroege stadia van de ziekte van Alzheimer is zelfs een lichte cognitieve verbetering beschreven bij melatoninesuppletie.^{45 46} Het is echter de vraag of die verbetering te verklaren is door de suppletie van de melatonine zelf of door de betere nachtrust.

Hypertensie. Ook in de bloeddrukregulatie is er een duidelijk dag-nachtritme, met een nachtelijke daling van de bloeddruk. Bij patiënten met hypertensie treedt er een verstoring van dit ritme op; ten gevolge van veranderingen in de autonome regulatie verdwijnt de nachtelijke bloeddrukdaling.^{47 48} In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd het effect van 2,5 mg melatonine op dit cardiovasculaire regelmechanisme onderzocht bij 16 onbehandelde mannen met essentiële hypertensie.

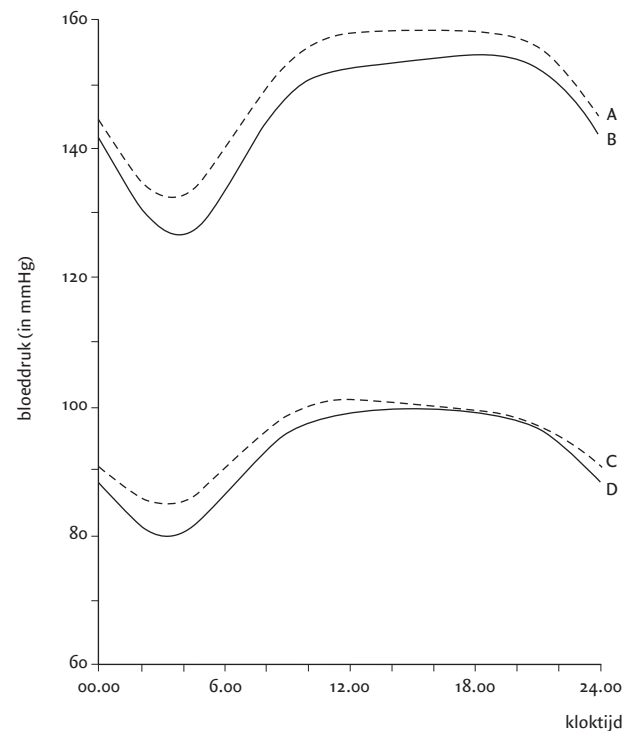
Vóór, tijdens en na de medicatieperioden werd een ambulante 36-uursbloeddrukmeting verricht. Tevens hielden de patiënten een slaapdagboek bij. De slaapkwaliteit werd gemeten met behulp van actigrafie, dat wil zeggen bewegingsmeting door een meter om de pols, in dit geval voor nachtelijke bewegingsregistratie.

Na chronische toediening van melatonine daalde de nachtelijke bloeddruk met 6 mmHg systolisch en 4 mmHg diastolisch (figuur 2). Een eenmalige gift melatonine had geen effect. De effecten van melatonine op de bloeddruk waren in deze studie onafhankelijk van de effecten op de slaapkwaliteit.⁴⁹

BIJWERKINGEN VAN BEHANDELING MET MELATONINE

Melatonine is zonder recept verkrijgbaar; wel is de dosis in Nederland beperkt tot 0,1 mg per tablet, terwijl zoals gezegd pas van farmacologische doses gesproken kan worden vanaf ongeveer 0,3 mg.

Als acute bijwerking wordt op dit moment alleen een verlaging van de lichaamstemperatuur beschreven.⁵⁰⁻⁵³ De effecten van chronisch gebruik zijn niet systematisch on-



FIGUUR 2. De 24-uursbloeddrukcurven (systolisch (A, B); diastolisch (C, D)) van patiënten met essentiële hypertensie tijdens behandeling met placebo (A, C) of met melatonine (B, D) (op basis van een eerdere publicatie).⁴⁹

derzocht. Omdat de glandula pinealis en melatonine een rol spelen bij de seizoensgebonden reproductieve functie van knaagdieren wordt wel een effect op de hypofyse-gonadeas verondersteld. Behoudens een verminderde secretie van luteïniserend hormoon (LH) bij gebruik van zeer hoge doses melatonine (300 mg) gedurende 4 maanden is er bij mensen echter weinig effect aangetoond.^{54 55} Vanwege de beperkte hoeveelheid klinisch onderzoek lijkt enige terughoudendheid met betrekking tot chronisch gebruik van dergelijke hoge doses echter op zijn plaats.⁵⁶

CONCLUSIE

Melatonine zal zich mogelijk in de reguliere geneeskunde een plaats verwerven. Er is een duidelijke rol weggelegd voor melatonine bij allerlei slaapproblemen, hoewel de precieze indicaties en doseringen nog moeten worden uitgezocht.

De recent gerapporteerde effecten van melatonine bij hypertensie vormen een belangrijke eerste aanzet tot het doorgronden van centrale cardiovasculaire regelmechanismen. In toenemende mate wordt duidelijk dat melatonine ook bij andere ziekten een rol speelt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 mei 2006

Literatuur

- 1 Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2587.
- 2 Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science.* 1960;131:1312.
- 3 Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 1980;210:1267-9.
- 4 Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295:1070-3.
- 5 Stehle JH, Foulkes NS, Molina CA, Simonneaux V, Pevet P, Sassone-Corsi P. Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. *Nature.* 1993;365:314-20.
- 6 Kennaway DJ, Voultsios A. Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1013-5.
- 7 Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, von Knorring L, Eberhard G, Bratlid T, et al. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology.* 1999;24:209-26.
- 8 Follenius M, Weibel L, Brandenberger G. Distinct modes of melatonin secretion in normal men. *J Pineal Res.* 1995;18:135-40.
- 9 Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC. Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. *Endocrinology.* 1996;137:3033-45.
- 10 Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC. Melatonin synthesis: regulation of rat pineal serotonin N-acetyltransferase mRNA. *Faseb J.* 1996;10:2382.
- 11 Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int.* 1994;24:101-46.
- 12 Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24:119-25.
- 13 Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol.* 2004;39:1723-9.
- 14 Loffler M. Melatonin as antioxidant – use or misuse? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104:308-10.
- 15 Herrera J, Nava M, Romero F, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:750-7.
- 16 Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin – a novel action not requiring a receptor. *Neuro Endocrinol Lett.* 1993;15:103-16.
- 17 Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, et al. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett.* 1993;70:65-71.
- 18 Reiter RJ. The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage. *Neurochem Int.* 1995;27:453-60.
- 19 Shochat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin – the key to the gate of sleep. *Ann Med.* 1998;30:109-14.
- 20 Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet.* 1995;346:1491.
- 21 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep.* 1996;19:423-31.
- 22 Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9:41-50.
- 23 Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev.* 2005;9:51-65.
- 24 Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep.* 1995;18:598-603.
- 25 Hughes RJ, Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep.* 1997;20:124-31.
- 26 Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995;346:541-4.
- 27 Hofman MA, Swaab DF. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res.* 1994;651:134-42.
- 28 Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep.* 1997;20:908-15.
- 29 James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacology.* 1987;1:41-4.
- 30 Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:319-25.
- 31 Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3763-70.
- 32 Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms.* 1997;12:16-25.
- 33 Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med.* 1995;332:6-11.
- 34 Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 2000;343:1070-7.
- 35 Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2): CD001520.

- 36 Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(108):1-7.
- 37 Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, Turner EH, Schwartz PJ. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol*. 1995;269(1 Pt 2):R173-8.
- 38 Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:929-37.
- 39 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.
- 40 Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995;16:571-6.
- 41 Mirmiran M, Kok JH, Boer K, Wolf H. Perinatal development of human circadian rhythms: role of the foetal biological clock. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16:371-8.
- 42 Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia – a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000;31:65-76.
- 43 Brusco LI, Garcia-Bonacho M, Esquifino AI, Cardinali DP. Diurnal rhythms in norepinephrine and acetylcholine synthesis of sympathetic ganglia, heart and adrenals of aging rats: effect of melatonin. *J Auton Nerv Syst*. 1998;74:49-61.
- 44 Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett*. 2000;21:39-42.
- 45 Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Asayama K, Ito R, Endo S. Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:352-3.
- 46 Graf A, Wallner C, Schubert V, Willeit M, Wlk W, Fischer P, et al. The effects of light therapy on mini-mental state examination scores in demented patients. *Biol Psychiatry*. 2001;50:725-7.
- 47 Zeman M, Dulkova K, Bada V, Herichova I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci*. 2005;76:1795-803.
- 48 Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci*. 2001;88:181-6.
- 49 Scheer FAJL, Montfrans GA van, Someren EJW van, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004;43:192-7.
- 50 Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336:186-95.
- 51 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;91:1824-8.
- 52 Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Fioretti P. Effect of sex steroids on body temperature in postmenopausal women. Role of endogenous opioids. *Life Sci*. 1992;50:515-21.
- 53 Morgan L, Arendt J, Owens D, Folkard S, Hampton S, Deacon S, et al. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol*. 1998;157:443-51.
- 54 Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, Jong FH de, Drogendijk AC, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:108-17.
- 55 Webley GE, Leidenberger F. The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:323-8.
- 56 Lamberg L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA*. 1996;276:1011-4.

Abstract

Melatonin: physiological and pathophysiological aspects and possible applications

- The number of indications for the medical use of melatonin is slowly increasing.
- Melatonin is produced by the pineal gland and is a key signal in the circadian rhythm of the body.
- Melatonin plays an obvious role in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and jetlag. Recent research has also demonstrated its favourable effect on blood-pressure regulation.
- By analogy, melatonin may play a role in a variety of other circadian processes. However, research into the precise effects is still insufficient.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1971-5