



**SCANDLAB**

# Comprehensive Melatonin Profile

Melatoninprofil

För att upptäcka den individuella cykliska dygnsrytmen av melatonin krävs ett verktyg som Comprehensive Melatonin Profile. Det gör det möjligt att undersöka hormondysfunktion, beteende- och sömnrubbnig. Det kan även innebära patologiska faktorer som berör flera sjukdomar. Analysen kan också användas som en indikator när det gäller den biologiska åldern i förhållande till den kronologiska åldern, ett sätt att bedöma kroppens naturliga skydd mot cellskada associerat med oxidativ stress.

Melatonin är huvudhormonet och nervämnet för kroppens årliga och dagliga biorytm. Det har en mycket omfattande biologisk effekt på de flesta funktioner vare sig de är autonom-, hormonell- eller beteendebetingade. Dess unika förmåga att passera alla kroppens barriärer gör att melatonin är som ett centrum av all fysiologisk funktion. Melatonin sammanstrålar de komplexa interaktionerna mellan hjärnan, kroppen och miljön.

Melatoninets rytm synkroniseras av ljus och påverkas starkt av dagens längd, belysning, elektromagnetiska fält, motion och andra faktorer. Melatoninrytmen påverkas också av åldrandet. Utsöndringen är högst under barndomen och minskar med åren. Eftersom melatonin har en stark regenerativ och integrativ effekt på kroppen, kan en sakta minskning med åren förklara varför åldrandet försvagar immunfunktionen och kan leda till cancer och till slut döden.

Melatonin påverkar även kroppens temperatur, cykeln som reglerar sömnen och vakentillståndet, kvinnliga fortplantningshormoner och hjärtkärlfunktionen. Därför kan en onormal utsöndring av melatonin leda till många degenerativa sjukdomar.

## Melatoninsyntesen

Melatonin är den främste substansen som talgkottkörteln utsöndrar som påverkar samarbetet mellan hypotalamus, talgkottkörteln och binjurarna vid klinisk sjukdom, serotonergiska systemet vid psykisk sjukdom och kroppens respons mot stress.

Melatonin synteseras från tryptofan i talgkottkörteln och följer stegen i bilden till höger.<sup>2</sup> Synteseringen sker mörkertid, när serotonin-N-acetyltransferas ökar. Varpå melatonin omvandlas och utsöndras till blodet och eventuellt även till cerebrospinalvätskan.<sup>3</sup> Ytliga vävnader synteseras också melatonin, t ex näthinnan och tarmen.<sup>4</sup>

## Åldrandet

Melatoninproduktion börjar vid cirka 3 månaders ålder och når sin topp mellan 1 och 3 år. Halterna minskar successivt under och efter puberteten och bara 80% produceras vid uppnådd vuxen ålder.<sup>5</sup>

## Dygnetts ljuscykel

Melatonin synteseras och utsöndras under dygnetts mörka timmar. Rytmen påverkas inifrån och pågår i nästan precis 24 timmar.<sup>6,7</sup> Ju längre natten är desto längre varar utsöndringen. Om man utsätts för 14 timmars mörker om dagen under en månads tid förlängs perioden av melatoninutsöndring. Är man däremot utsatt för 14 timmars ljus dagligen, minskar utsöndringsperioden till 10 timmar vilket kan resultera i en försämrad sömn och en relaterad temperatur-sänkning.<sup>8</sup>

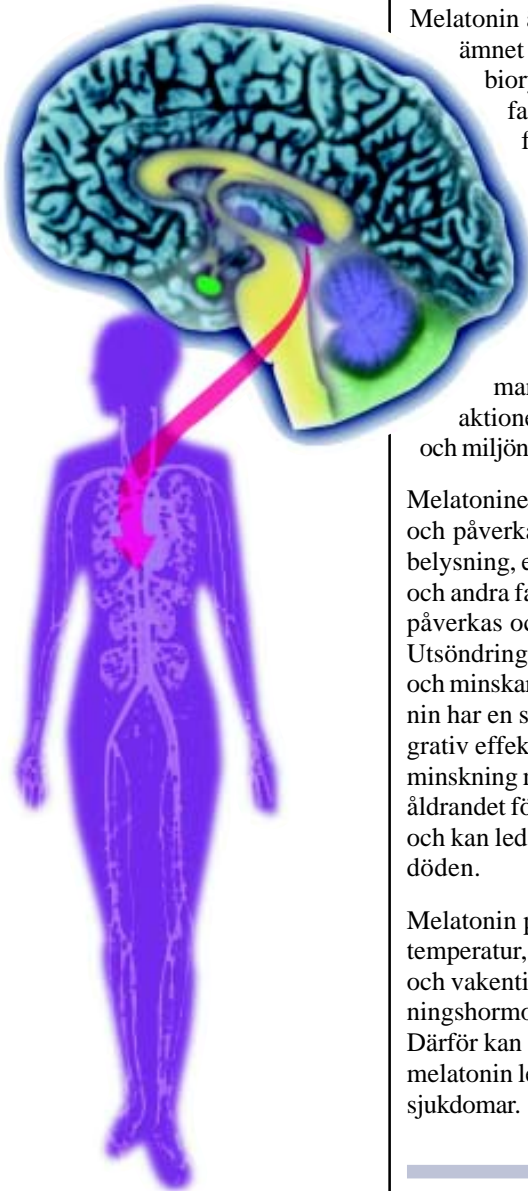
## Exponering för ljus

När ögats näthinna exponeras för ljus påverkar detta mängden serotonin som omvandlas till melatonin genom nervbanor som kopplar näthinnan till talgkottkörteln.<sup>9</sup> Synen måste fungera för metabolismen av serotonin till melatonin. Blinda människor har i regel en mindre cyklisk dygnsrytm.<sup>10,11</sup>

Exponering för ljus nattetid kan snabbt minska melatoninproduktion.<sup>12,13</sup> Ljusspektrat som har den kraftigaste effekten när det gäller att sänka melatoninutsöndringen är grön spektra ljus (540nm).<sup>14</sup> Ljusexponeringens effekt är mycket viktig när det gäller att förstå behandlingen av Seasonal Affective Disorder (SAD) och andra hälsoproblem.<sup>15</sup>

## Elektromagnetiska fält

Forskning med laboratorierättor har visat att elektromagnetiska fält kan påverka tallkottkörtelfunktionen och utsöndringsmönstren när det gäller melatonin.<sup>16-19</sup> En studie visade hur personer som använde elektriska filter fick signifikant påverkan av tallkottkörtel-funktionen.<sup>20</sup> En intressant studie visade sambandet mellan elektromagnetiska fält, tallkottkörtel-



funktionen och bröstcancer. Man fann att en högre incidens av bröstcancer i industriländer kan vara orsakad av en ökning av LAN (light-at-night) och elektromagnetiska fält som försämrar melatoninproduktionen.<sup>21</sup> Många moderna miljöer, exempelvis datortäta arbetsmiljöer eller bostäder nära högspänningsledningar, kan ge ökad exponering för elektromagnetiska fält.<sup>22,23</sup>

### Årstidspåverkan

Årstiderna kan påverka melatoninutsöndringsmönstret genom att öka eller sänka hastigheten av utsöndringsfasen.<sup>24,25</sup> Det är osäkert hur detta sker, men de faktorer som spelar roll är temperatur, dygnslängd och årstid.<sup>26</sup>

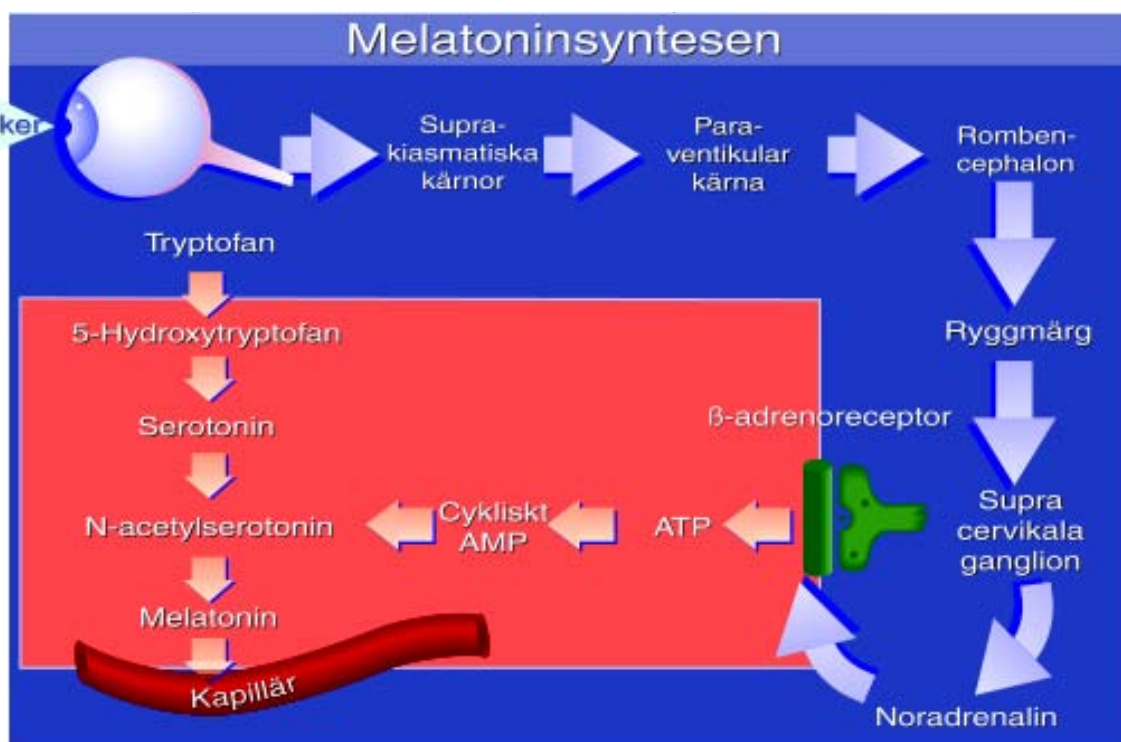
### Läkemedel

Antidepressiva läkemedel kan påverka melatonininsyntesen och -utsöndringen. Vissa monoamin oxidasbegränsande läkemedel verkar höja melatoninhalten i plasma medan deprenyl inte har den effekten.<sup>27-30</sup> Tricykliska antidepressiva medel som påverkar monoaminupptaget och betaadreceptorer utlöser en minskning av melatonin i plasma hos råttor. Detta sker inte hos människor som i stället kan visa ökad melatonin natttid.<sup>27,30</sup> Trots att tricykliska antidepressiva läkemedel och fluvoxamin är associerade med ökad melatoninutsöndring hos människor, sänker fluvoxamin eller Prozac melatoninhalten.<sup>31</sup>

En grupp forskare påstod att sömnrubbingar i samband med intag av inflammatoriska läkemedel som t ex magneacyl, ibuprofen och paracetamol kan bidra till en minskad prostaglandinproduktion som kan hämma melatoninutsöndringen.<sup>32,33,34</sup> Betablockerare och propranolol HCl (hos patienter med schizofreni) kan också minska melatoninutsöndringen kraftigt.<sup>35,36</sup>

### Motion

Forskningen antyder att motion på dagen kan öka melatoninhalten. Medan vissa studier visar att ökningen sker under eller



direkt efter motionsutövningen<sup>37-39</sup> antyder andra att det finns en fördröjd ökning som sker i andra delen av den mörka fasen.<sup>40</sup> En forskargrupp upptäckte att motion nattetid blockerar den nattliga melatoninökningen.<sup>41</sup> Och en unik schweitzisk studie visade hur en timmes daglig morgonpromenad påverkade melatoninutsöndringens början eller slut och visade sig vare två gånger så effektiv som ljusterapi när det gällde lindring av SAD-symtomen.<sup>42</sup>

## Melatoninets roll

### Sinnesstämning och beteende

Obalanser i melatoninfunktion har kopplats till flera problem med beteende och sinnesstämning. Genom att fastställa utsöndringsrytmen kan man lättare diagnostisera vilken typ av rubbning som orsaker symtomen.

Studier visar nedsatt melatoninutsöndring på natten hos personer som lider av depression.<sup>43-45</sup> Halterna var märkbart lägre hos personer som led av psykos.<sup>46</sup> Låga halter melatonin och en fördröjd utsöndring har kopplats med panikattacker.<sup>45</sup>

En fascinerande studie angående geomagnetiska stormar och depressioner utförd av engelska forskare upptäckte att manliga intagningar för depression ökade 36,2% under perioder av geomagnetisk aktivitet jämfört med normal aktivitet. De

föreslog att denna ökning orsakades av tidig utsöndring av melatonin enligt det normala mönstret.<sup>47</sup>

Personer som lider av SAD har i regel en hög melatoninutsöndring. Eftersom hel-spektrum ljus minskar hastigheten av melatoninutsöndringen, kan ljusterapi vara en effektiv behandling för personer med SAD.<sup>48-49</sup>

### Kroppstemperatur

Människors temperaturförändringar är starkt förknippade med melatonin. Starkaste exemplet är när den lägsta kroppstemperaturen korreleras med melatoninets högsta nivå.

Temperaturökningen som sker vid ägglösningen associeras med minskningen av melatoninutsöndring. Det är möjligt att det finns en koppling mellan dessa fenomen eftersom tillförsel av melatonin kan kraftigt sänka kroppstemperaturen hos människor.<sup>50</sup>

Effekten av melatonin på kroppstemperaturen är kanske en av nycklarna till dess förmåga att främja sömn.

Kroppstemperaturen följer en cyklisk dygnsrytm som ökar under dagen och minskar på natten. Denna variation är endast en grad, men denna lilla ändring har en dramatisk inverkan på sömnen. I allmänhet blir man tröttare vid en temperaturminskning. Stigande värme stimulerar till ett vaket tillstånd. Det har demonstrerats att man somnar fortare och sover längre när det är mörkt och kroppens temperatur är lägst.<sup>51</sup>

### Sömn

Personer som har svårt för att somna förrän in på de tidiga morgontimmarna sover ofta länge in på dagen. Detta tillstånd har behandlats med framgång genom att exponeras för starkt ljus tidigt på morgonen. 5 mg melatonin vid 23:00

har visat sig främja en signifikant bättre sömn.<sup>52</sup> En kombination av båda metoder har visat sig vara en effektiv behandling av melatoninbetingade sömnrubbingar.

Melatonin kan också öka sömnens längd<sup>53</sup> och är ett effektivt sätt att minska jetlag.<sup>54</sup>

En studie kontrollerade effekten av melatoninbehandling hos 100 barn som led av bl a nattblindhet, efterblivenhet, autism och sjukdomar av det centrala nervsystemet. Melatoninbehandlingen hade en positiv effekt hos 80% av dessa barn och ansågs vara en "säker, billig och väldigt effektiv behandling av sömnrubbing." I regel kan små doser av melatonin vara lika effektiva som större doser när det gäller att stimulera till och behålla en jämn sömn.<sup>56</sup> Personer med sömnrubbingar rekommenderas ofta benzodiazepiner. Även om dessa läkemedel kan vara mycket effektiva, särskilt när sömnrubbingen orsakas av oro, har de många negativa effekter bl a ångest, depression och minnesrubbing.<sup>57-59</sup> Melatonin främjar REM sömn och longvågs sömnmönster med få eller inga negativa effekter.

### Cancer

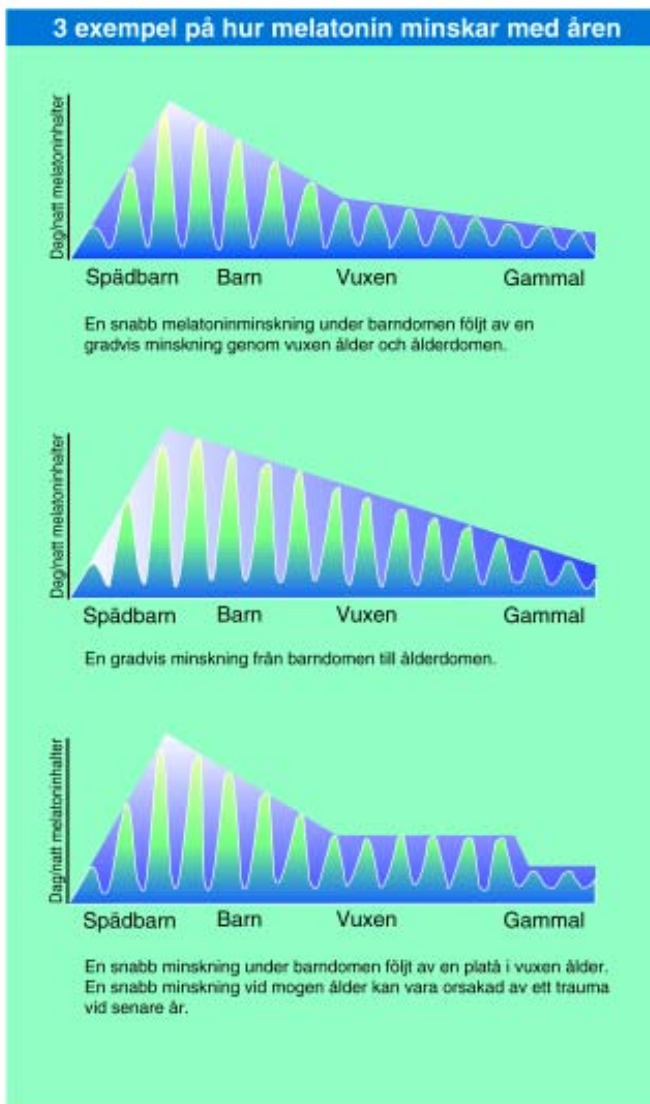
Det finns mycket bevis när det gäller användning av melatonin vid vissa typer av cancer, särskilt de som är hormonbetingade. Melatoninbehandling ökade överlevnadstiden markant och gav även en bättre livskvalitet hos personer med hjärnmetastaser.<sup>60</sup> När det användes efter cellgiftsbehandlingen (cisplatin) i behandling av NSC cancer i lungan, kunde melatonin förlänga livet hos personer med NSC metastaser i lungan.<sup>61</sup> På grund av dess cancerhämmande effekter och förmågan att hämma östrogenutsöndring, är melatonin framgångsrik i behandling av bröstcancer.<sup>62-67</sup>

### Immunfunktion

Melatonin stimulerar immunsystemets funktion och det är kanske detta som sker i dess förhållande till cancer.<sup>68</sup> En teori är att melatonin fungerar som en antistress hormon via hjärnans opioidsystem, vilket leder till en stimulering av immunsystemet.<sup>69,70</sup> Många forskare anser att T-cytokiner är huvudmedlarna av melatoninets immunologiska effekter.<sup>71,72</sup>

### MS

MS är den vanligaste av de sjukdomar där myelinskiktet skadas i det centrala nervsystemet. Sjukdomens kliniska



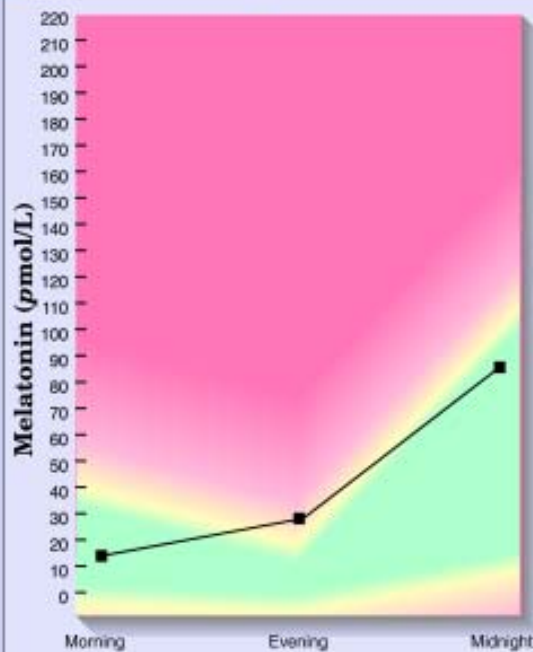


## Comprehensive Melatonin Profile

Great Smokies Diagnostic Laboratory<sup>SM</sup>

63 Zillicoa Street  
Asheville, NC 28801-1074

### Salivary Melatonin



### Melatonin Circadian Levels

Collection Time	Normal	Abnormal	Ref. Range (pmol/L)
Morning	15.0		(3.5-33)
Evening		29.0	(0-11.9)
Midnight	87.0		(16-100)

utveckling och prognos varierar, men de flesta patienter genomgår en sakta försämring av de neurologiska funktionerna. Man har nyligen upptäckt att talgkörteln spelar en viktig roll i utvecklingen av MS. När melatoninhalten minskar ökar symtomen.<sup>73,74,75</sup>

#### **Antioxidant aktivitet**

Fria radikaler, särskilt hydroxyl radikalen kan orsaka mycket cellskada. Melatonin har både vatten- och oljelösliga egenskaper. Detta innebär att melatonin är den enda kända naturliga antioxidanten som kan skydda alla delar utav cellen.

Eftersom melatonin har en unik förmåga att passera alla kroppsbarriärer, inklusive hjärnbarriären och livmoderkakan,<sup>76</sup> kan det sannolikt skydda varenda cell i kroppen.

Nyare studier föreslår att melatonin spelar en kritisk roll när det gäller att stoppa fri radikalaktivitet. Det bibehåller makromolekyler som DNA, protein och lipider från oxidativ skada.<sup>77,78</sup> Melatonin har visat sig vara starkare än glutation när det gäller att neutralisera hydroxyl radikaler och kan vara ett större skydd för cellmembranen än E-vitamin.<sup>79,80</sup> Det är 500 gånger mer effektiv än dimetyl sulfoxid, DMSO, när det gäller att skydda cellen från strålning.<sup>81</sup>

#### **Hjärtkärlsjukdom**

Låga halter av melatonin nattetid orsakar en ökad sympatikus funktion vilket tydligt ökar risken för hjärtkärlsjukdom. En studie upptäckte att patienter med hjärtkärlsjukdom hade 5 gånger mindre halter melatonin på natten än deras friska kontroller. Forskarna antog att den lägre melatoninhalten kan öka cirkulerande adrenalin och noradrenalin, som associeras med skador på kärlväggen. Aterogenisk upptag av LDL-kolesterol ökar med påverkan från dessa aminer till patologiska koncentrationer.<sup>82</sup>

Forskning med råttor visar att melatoninbehandling ökar HDL-kolesterol och främjar ett friskt förhållande mellan HDL och LDL. Man tror att detta sker som resultat av dess kolesterolrenande mekanismer.<sup>83</sup> Specifika receptorer för iodomelatonin har upptäckts i hjärtat och lungor hos flera djur.<sup>84</sup> Melatonin verkar i tillägg kunna hindra blodplättssamling vilket spelar en viktig roll i utvecklingen av hjärtkärlsjukdom.<sup>85</sup>

#### **Ägglossning och graviditet**

Melatonin har nyligen väckt intresse som ett preventivmedel. Forskare har etablerat en negativ korrelation mellan melatonin

och sexsteroider, oberoende gonadotropinaktiviteten.<sup>86</sup> Ökad utsöndring av melatonin under vintern verkar hämma eller begränsa reproduktion vintertid.<sup>87</sup> Det har föreslagits att en melatonin/ äggstockssteroid preventivmedel kunde hämma ägglossningen hos kvinnor och ett sådant preventivmedel genomgår fas III kliniska prövningar.<sup>88</sup> Användning av ett sådant preventivmedel kan minska risken för bröstcancer.<sup>89</sup>

En markant ökning av melatoninhalten har upptäckts hos kvinnor under gulkroppsfasen av ägglossningen.<sup>90</sup>

Melatonin orsakade inga skador på embryon vid studier med djur och det antyder att melatonin inte är skadligt att inta under graviditeten.<sup>91</sup>

## **Melatoninets rytm**

#### **Utvärdering**

Melatoninutsöndring är lägre på dagen än på natten då den är högst hos de flesta friska personer vid ca 2:00 - 3:00. Denna cykliska dygnsrytm innebär att melatonin är för närvarande bästa markören för en störd cykliska dygnsrytm. Literaturen demonstrerar hur analys av saliven gör det möjligt att effektivt kartlägga cykliska dygnsrytm.<sup>92-95</sup> Great Smokies Laboratory erbjuder deras kunder ett säkert, ekonomiskt sätt att kolla talgkörteltfunktionen och melatoninutsöndringen. Bilden som visas tas fram med hjälp av tre salivprov som tas på morgonen, kvällen och vid midnatt.

#### **Klinisk behandling**

När diagnosen har fastställts kan resultaten användas för att verkställa en framgångsrik behandling. Melatoninterapi har visat sig vara effektiv i behandling av PMS, sömnrubbingar, trötthet och beteenderubbingar. Personer med sömnproblem och orolig sömncyklar märker ofta en markant förbättring efter omsorgsfull melatoninterapi. Äggstocksproblem som kommer av obalanserad utsöndring av östrogen och progesteron kan också återfå en mer naturlig balans med melatoninterapi. En dos melatonin på kvällen är oftast den mest effektiva behandlingen. Comprehensive Melatonin Profile ger läkaren/terapeuten värdefull information som kan styra behandlingens gång. Onormalt höga halter kan behandlas genom exponering för starkt ljus på morgonen,

särskilt personer som drabbas av SAD. Motion anses också viktig när det gäller en framgångsrik behandling av melatonin obalans eftersom motion öker eller sänker melatoninhalten beroende på tiden på dagen då motionen utövas.

## Relaterade tester

Det kan rekommenderas att analysen kompletteras med en bentäthetsanalys,<sup>96</sup> Adrenocortex Stress Profile,<sup>98-101</sup> Comprehensive Male Hormone Profile, Comprehensive Female Hormone Profile.<sup>102,103</sup>

## Referenser

- 1 Moller M. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. *Microsc Res Tech* 1992;21(3):188-204.
- 2 Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974;184: 1341-1348.
- 3 Reiter JR. The pineal gland. In: Becker KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and metabolism*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990:104-109.
- 4 Pang SF, Dubocovich ML, Brown GM. Melatonin receptors in peripheral tissues: a new area of melatonin research. *Biol Signals* 1993;2(4):177-80.
- 5 Waldhauser F, Ehrhart B, Forster E. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia* 1993;49:671-81.
- 6 Bojkowski C, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol* 1990;33: 435-444.
- 7 Wever RA. Characteristics of circadian rhythms in human functions; melatonin in humans. *J Neural Trans* 1986;(suppl 21): 323-374.
- 8 Wehr TA. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73: 1276-1280.
- 9 Kral A. The role of the pineal gland in circadian rhythms regulation. *Brastisl Lek Listy* 1994;95:295-303.
- 10 Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Meith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(1):127-34.
- 11 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(1):6-11.
- 12 Reiter RJ. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol* 1991;35(3):169-75.
- 13 McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989;6:149-56.
- 14 Reiter RJ. Action spectra, dose response relationships and temporal aspects of light's effects on the pineal gland; the medical and biological effects of light. *Ann NY Acad Sci* 1985;453:215-230.
- 15 Oren DA, Brainard GC, Johnston SH, Joseph-Vanderpool JR, Sorek E, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with green light and red light. *Am J Psychiatry* 1991;148(4):509-511.
- 16 Reiter RJ, Anderson LE, Buschbom RL, Wilson BW. Reduction of the nocturnal rise in pineal melatonin levels in rats exposed to 60-Hz electric fields in utero and for 23 days after birth. *Life Sci* 1988;42:2203-6.
- 17 Wilson BW, Chess EK, Anderson LE. 60-Hz electric-field effects on pineal melatonin rhythms: time course for onset and recovery. *Bioelectromagnetics* 1986;7:239-42.
- 18 Wilson BW, Anderson LE, Hilton DI, Phillips RD. Chronic exposure to 60-Hz electric fields: effects on pineal function in the rat. *Bioelectromagnetics* 1981;2:371-80.
- 19 Welker HA, Semm P, Willig RP, Commentz JC, Wiltshchko W, Vollrath L. Effects of an artificial magnetic field on serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content of the rat pineal gland. *Exp Brain Res* 1983;50:426-32.
- 20 Wilson BW, Wright CW, Morris JE, Buschbom RL, Brown DP, Miller DL, et al. Evidence for an effect of ELF electromagnetic fields on human pineal gland function. *J Pineal Res* 1990;9(4):259-69.
- 21 Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J* 1992;6(3):853-60.
- 22 Levallois P, Gauvin D, St-Laurent J, Gingras S, Deadman JE. Electric and magnetic field exposures for people living near a 735-kilovolt power line. *Environ Health Perspect* 1995;103(9):832-7.
- 23 Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, et al. Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1995;142(5):515-24.
- 24 Hofman MA, Skene DJ, Swaab DF. Effect of photoperiod on the diurnal melatonin and 5-methoxytryptophol rhythms in the human pineal gland. *Brain Res* 1995;671:254-260.
- 25 Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Alila A, Stenberg D, Johansson G. Twenty four hour rhythms in relation to the natural photoperiod: a field study in humans. *J Biol Rhythms* 1994;9:283-93.
- 26 Macintosh A. Melatonin: clinical monograph. *Quar Rev Nat Med* 1996; Spring:47-59.
- 27 Murphy DL, Garrick NA, Tamarkin L, Taylor PL, Markey SP. Effects of antidepressants and other psychotropic drugs on melatonin release and pineal gland function. *J Neural Transm Suppl* 1986;21:2291-309.

- 28 Murphy DL, Tamarkin L, Sunderland T, Garrick NA, Cohen RM. Human plasma melatonin is elevated during treatment with the monoamine oxidase inhibitors clorgyline and tranlycypromine but not deprenyl. *Psychiatry Res* 1986;17(2):119-27.
- 29 Murphy DL, Garrick NA, Hill JL, Tamarkin L. Marked enhancement by clorgyline of nocturnal and daytime melatonin release in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1987;92(3):382-7.
- 30 Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6 hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):150-4.
- 31 Childs PA, Rodin I, Martin NJ, Allen NH, Plaskett L, Smythe PJ, Thompson C. Effect of fluoxetine on melatonin inpatients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry* 1995;166(2):196-8.
- 32 Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav* 1994;55(6):1063-6.
- 33 Surrall K, Smith JA, Bird H, Okala B, Othman H, Padwick DJ. Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. *J Pharm Pharmacol* 1987;39(10):840-3.
- 34 Ritta MN, Cardinali DP. Effect of indomethacin on monamine metabolism and melatonin synthesis in rat pineal gland. *Horm Res* 1980;12(6):305-12.
- 35 Rommel T, Demisch L. Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension. *J Neural Transm Gen Sect* 1994;95(1):39-48.
- 36 Hanssen T, Heyden T, Sundberg I, Alfredsson G, Nyback H, Wetterberg L. Propranolol in schizophrenia. Clinical, metabolic, and pharmacological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(6):685-90.
- 37 Ronkainen H, Vakkuri O, Kauppila A. Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(8):827-9.
- 38 Theron JJ, Oostuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers. *S Afr Med J* 1984;66(22):838-41.
- 39 Bullen BA, Skrinar GS, McArthur JW, Carr DB. Exercise effect upon plasma melatonin levels in women: possible physiological significance. *Can J Appl Sport Sci* 1982;7(2):90-97.
- 40 Monteleone P, Maj M, Franza F, Fusco R, Kemali D. The human pineal gland responds to stress-induced sympathetic activation in the second half of the dark phase: preliminary evidence. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;92(1):25-32.
- 41 Monteleone P, Maj M, Fusco M, Orazzo C, Kemali D. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sci* 1990;47(22):1989-95.
- 42 Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, Sand L. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996;37:109-20.
- 43 Arendt J. Melatonin—a new probe in psychiatric investigation? *Br J Psychiatry* 1989;155:585-590.
- 44 Brown RP, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes P, Frazer A. Depressed mood and reality disturbance correlate with decreased nocturnal melatonin in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(3):272-5.
- 45 McIntyre IM, Judd FK, Marriott PM, Burrows GD, Norman TR. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9(2):159-164.
- 46 Shafii M, MacMillan DR, Key MP, Derrick AM, Kaufman N, Nahinsky ID. Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(11): 1009-13.
- 47 Kay RW. Geomagnetic storms: association with incidence of depression as measured by hospital admission. *Br J Psychiatry* 1994 164(3): 403-9.
- 48 Dahl K, Avery DH, Lewy AJ, Savage MV, Brengelmann GL, Larsen LH, et al. Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(1):60-6.
- 49 Danilenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, Ebbesson SO. Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Arch Med Res* 1994;53(3):137-145.
- 50 Badia P, Myers B, Murphey P. Melatonin and thermal regulation. *Melatonin: Biosynthesis, physiological effects and clinical applications*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1992.
- 51 Campbell SS, Broughton RJ. Rapid decline in body temperature before sleep. *Chronobiol Int* 1994;11(2):126-131.
- 52 Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337: 1121-1124.
- 53 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.
- 54 Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993;33: 526-530.
- 55 Jan EJ, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996;21(4):193-9.
- 56 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacology and Therapeutics* 1995;57:552-558.
- 57 Kales N. Benzodiazepene hypnotics and insomnia. *Hosp Practice* 25 1990;(suppl 3):7-21.
- 58 Carskadon MA, editor. *Encyclopedia of sleep and dreaming*. New York: Macmillan, 1993:703.

- 59 Carskadon MA editor. Encyclopedia of sleep and dreaming. New York: Macmillan, 1993:563.
- 60 Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Tancini G, Conti A, Maestroni G. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms. *Cancer* 1994;73(3):699-701.
- 61 Lissoni P, Barni S, and Ardizzoia, Paolorossi F, Crispino S, Tancini G, et. al. Randomized study with the pineal hormone melatonin vs supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology* 1992;49:336-339.
- 62 Tamarkin L, Almedia OF, Danforth DN Jr. Melatonin and malignant disease. *Ciba Found Symp* 1985;117:284-99.
- 63 Danforth DN Jr, Tamarkin L, Mulvihill JJ, Bagley CS, Lippman ME. Plasma melatonin and the hormone-dependency of human breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3(7):94-948.
- 64 Danforth DN Jr, Tamarkin L, Lippman ME. Melatonin increases oestrogen receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature* 1983;305:323-5.
- 65 Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, Lippman M. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science* 1982;216:1003-5.
- 66 Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer* 1995;72(6):1435-40.
- 97 Pierrefiche G, Laborit H. Oxygen free radicals, melatonin, and aging. *Exp Gerontol* 1995;30:213-227.
- 98 Soszynski P, Stowinska-Srzednicka J, Kasperlik-Zatuska A, Zgliczynski S. Decreased melatonin concentration in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1989;21:673-4.
- 99 Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women. *Eur J Endocrinol* 1995;133:691-5.
- 100 Levine ME, Milliron AN, Duffy LK. Diurnal and seasonal rhythms of melatonin, cortisol, and testosterone in interior Alaska. *Arctic Med Res* 1994;53:25-34.
- 101 Haus E, Nicolau GY, Ghinea E, Dumitriu L, Petrescu E, Sackett-Lundeen L. Stimulation of the secretion of dehydroepiandrosterone by melatonin in mouse adrenal in vitro. *Life Sci* 1996;58:263-7.
- 102 Yie SM, Brown GM. Effects of sex hormones on the pineal response to isoproterenol and on pineal beta-adrenergic receptors. *Neuroendocrinol* 1995;62:93-100.
- 103 Schulz P, Chardon F, Degli Agosti R, Schaad N, Rivest RW. Parallel nocturnal secretion of melatonin and testosterone in the plasma of normal men. *J Pineal Res* 1995;19:16-22.