

## 멜라토닌과 정신과 질환

### Melatonin in Psychiatric Disorders

이진성<sup>1,2</sup> · 김성곤<sup>1</sup> · 김지훈<sup>1</sup> · 정우영<sup>1</sup> · 박지훈<sup>1</sup>

Jin-Seong Lee<sup>1,2</sup>, Sung-Gon Kim<sup>1</sup>, Ji-Hoon Kim<sup>1</sup>, Woo-Young Jung<sup>1</sup>, Ji-Hoon Park<sup>1</sup>

#### ■ ABSTRACT

The secretion of melatonin exhibits a circadian rhythm entrained with the sleep-wake cycle. An alteration of this secretory rhythm has been found in various psychiatric disorders. This review summarizes the regulation of melatonin and its relationship to the circadian rhythm, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder, Alzheimer's disease and autism. The review also looks at the effect of melatonin and melatonin agonist on sleep and symptoms of depression, bipolar disorder and seasonal affective disorder. In Alzheimer's disease, the circadian rhythm alterations are associated with the change of melatonin levels and melatonin receptors. It has been reported that melatonin and melatonin synthetic enzyme levels decrease in autism spectrum disorder. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2015 ; 22(1) : 5-10**

**Key words:** Melatonin · Circadian rhythm · Depression · Bipolar disorder · Alzheimer's disease · Autism.

## 서 론

멜라토닌은 1958년 미국의 피부과 의사인 Lerner가 백반증 환자를 연구하던 중 우연히 발견되었다(Srinivasan 등 2006). 백반증 환자들이 피로감과 졸음을 호소하는 것을 관찰하고, 소의 송과샘(pineal gland)에서 멜라토닌을 추출하였다. 이후 연구들에서 멜라토닌이 포유류의 하루주기리듬(circadian rhythm)을 조절하는데 중요한 기능한다는 사실이 밝혀졌다(Lynch 등 1978 ; Weitzman 등 1978). 사람에게 멜라토닌을 투여하면 수면-각성 리듬이 변화하고, 졸음이 유발된다.

다양한 정신질환에서 수면-각성 리듬의 장애와 수면 관련 증상이 나타난다. 주요우울장애와 양극성 기분장애의 진단 기준에 수면 관련 증상이 포함되어 있을 만큼 흔하고 중요한 증상이다. 치매 환자들은 하루 중 특정 시간대에 정신, 행동 증상이 악화된다. 자폐증 환자에서도 수면-각성 리듬의 장애가 흔하다.

본 종설에서는 문헌 고찰을 통하여 수면-각성 리듬의 장애를 흔하게 볼 수 있는 정신질환(주요우울장애, 양극성 기분장애, 계절성 기분장애, 치매, 자폐증)에서 멜라토닌과 하루주기리듬의 관련성을 살펴 보고자 하였다.

## 본 론

### 1. 멜라토닌의 합성과 하루주기리듬

멜라토닌은 송과샘에서 합성된다. 트립토판(tryptophan)에서 세로토닌(serotonin)이 합성되고, N-아세틸-세로토닌(N-acetyl-serotonin)을 거쳐 멜라토닌이 합성된다. 여기에 작용하는 효소는 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, TPOH), N-아세틸기전달효소(aralkylamine N-acetyltransferase, AA-NAT), O-메틸기전달효소(hydroxyindole-O-methyl transferase, HIOMT)이다. 눈에 들어온 빛 자극은 망막시상하부(roretinohypothalamic tract), SCN, 위목신경절

Received: May 4, 2015 / Revised: June 8, 2015

Accepted: June 15, 2015

본 연구는 2014년도 양산부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

<sup>1</sup>양산부산대학교병원 정신건강의학과

Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

<sup>2</sup>양산부산대학교병원 의생명융합연구소

Research institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Corresponding author: Jin-Seong Lee, Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: 055) 360-2465, Fax: 055) 360-2153

E-mail: leejs1756@gmail.com

(superior cervical ganglion)을 거쳐 노르에피네프린 시냅스로 송과샘에 이어진다. 노르에피네프린은  $\beta$  1-수용체를 통해 대부분 활성화되며, 세포 안의 cAMP 농도를 밤 사이에 상승시킨다. cAMP의 증가는 AA-NAT를 발현시키는데, AA-NAT 발현 정도는 하루주기리듬을 나타낸다. AA-NAT가 멜라토닌 합성의 최종적인 효소이며 합성 속도를 결정한다(Lee 등 2014). 멜라토닌은 송과샘에서 뇌척수액과 혈액으로 분비된다. 하루 중 어두운 위상 동안 분비가 최대에 달하고, 빛-어둠 자극에 따라 하루 24시간에 맞추어 동조된다. SCN 내의 멜라토닌 수용체 발현도 낮에는 감소하고 밤에는 증가한다. 멜라토닌 수용체 발현도 멜라토닌 합성과 함께 하루주기리듬을 나타낸다. 멜라토닌 수용체는 크게 3가지가 알려져 있다(Nosjean 등 2000 ; Dubocovich와 Markowska 2005 ; Pandi-Perumal 등 2008). 멜라토닌 수용체 1 (MT<sub>1</sub>)과 2 (MT<sub>2</sub>)는 멜라토닌이 직접 작용하는 수용체이며, 수용체 3 (MT<sub>3</sub>)은 항산화 효과를 보이는 효소이다. MT<sub>1</sub>과 MT<sub>2</sub>는 SCN 뿐만 아니라 간, 혈관, 심장, 신장, 혈소판 등 몸 전체에 분포하고 있다.

## 2. 주요우울장애

우울증은 여러 가지 수면의 문제를 동반한다. 입면과 수면 유지의 어려움, 수면 분절, 새벽에 일찍 깬, 낮 졸음과 같은 특징적인 증상 뿐만 아니라 야간 수면다원검사서 렘수면의 증가와 서파수면의 감소가 특징적이다(Murphy와 Peterson 2015). 많은 우울증 환자에서 기분 증상이 호전된 이후에도 불면증이 잔류 증상으로 남아있다. 불면증, 과수면증과 같은 수면 관련 증상은 주요우울장애와 양극성 기분장애 진단 기준의 하나로써 기분장애의 중요한 증상이다(American Psychiatric Association 2013). 이러한 수면 관련 증상은 하루주기리듬과 멜라토닌 변화와 서로 관련이 있을 것이다. 그러나 지금까지의 연구 결과들은 우울증의 정신병리와 멜라토닌 조절 혹은 하루주기리듬 변화를 일대일의 명확한 관계로 설명하지는 못하고 있다. 초기 연구는 멜라토닌 감소, 멜라토닌/코티졸 비 감소를 보고하였고(Wetterberg 1979), 우울증을 저멜라토닌 증후군으로 명명하면서 멜라토닌 분비 감소를 우울증의 생물학적 표지자로 주장하였다. 멜라토닌 농도의 감소는 중추신경계 노르에피네프린과 세로토닌의 감소에 기인할 가능성이 제시되었고(Arendt 1989), 멜라토닌 분비가 감소한 환자들은 정상 혹은 증가한 환자들에 비해 정신운동지체가 심하지 않고(Wahlund 등 1998), 자살 사고가 심하다고 보고되었다(Rao 등 1983). 그러나 후속 연구들의 결과는 일관되지는 않다(Srinivasan 등 2006). 폐경 후 우울증 환자들에서는 야간 멜라토닌 분비가 증가 되었고 분

비 증가 추세가 아침까지 연장되었다는 연구 결과가 있는데, 저자들은 분비의 증가와 연장이 환자들에서 햇빛 노출이 감소되어 있기 때문이라고 추정하였다(Parry 등 2008). 같은 우울증 진단이라도 다양한 정신병리와 아형이 존재하며, 멜라토닌 분비의 개인차가 크다는 점 등이 이러한 차이에 관여할 것이다.

멜라토닌 제제를 우울증 치료의 부가요법으로 사용하려는 시도가 오래 전부터 있어왔고, 최근 우리나라에도 MT<sub>1,2</sub>와 5-HT<sub>2c</sub>에 작용하는 아고멜라틴(agomelatine)이 시판되었다. 주요우울장애 환자 332명을 대상으로 벤라팍신 75~150 mg과 아고멜라틴 25~50 mg을 비교한 연구에서, 아고멜라틴은 벤라팍신과 동등한 항우울 효과, 더 우수한 주관적인 수면의 질 개선을 보였다(Lemoine 등 2007). 서트랄린 50~100 mg과 아고멜라틴 25~50 mg을 비교한 연구에서는, 아고멜라틴이 더 우수한 우울, 불안 증상의 개선과 내약성을 보였다(Kasper 등 2010). 아고멜라틴과 위약을 이중맹검 무작위대조로 비교한 연구들을 메타 분석한 연구에서도 유의한 효과가 있었고, 특히 해밀턴 우울척도(Hamilton depression rating scale) 점수가 25점 이상인 증상이 심한 환자에서 효과가 더욱 좋았다(Montgomery와 Kasper 2007).

## 3. 양극성 기분장애

양극성 기분장애의 특징적인 수면-각성 리듬의 변화와 경과의 삽화성 때문에 내인성 하루주기리듬의 조절 인자인 멜라토닌의 병태생리에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 다수의 연구에서 우울 삽화 기간 중 야간 멜라토닌의 분비가 감소된다고 보고되었다(Kennedy 등 1996 ; Nathan 등 1999 ; Srinivasan 등 2006). 조증 삽화에서 멜라토닌 분비의 위상이 전진된다고 하며(Kennedy 등 1989), 양극성 기분장애 환자에서 빛에 의한 멜라토닌 분비의 억제가 정상인에 비해 증가되어 있으며 이러한 빛에 대한 민감성이 양극성 기분장애의 생물학적 표지자라는 주장도 있지만(Lewy 등 1985), 빛에 의한 멜라토닌 분비 억제가 증가되어 있지 않다는 결과도 있다(Nurnberger 등 2000). 양극성 기분장애가 없는 쌍둥이를 대상으로 빛에 의한 멜라토닌 분비 억제 정도의 일치도를 본 연구에서는 일란성, 이란성, 쌍둥이가 아닌 피험자 순으로 억제 정도가 더 일치하는 결과를 보이는 점과 양극성 기분장애의 유전적 경향을 고려하면 빛에 의한 멜라토닌 분비 억제가 생물학적 표지자일 가능성은 있을 것으로 생각된다(Hallam 등 2006).

다수의 연구에서 시간 요법(chronotherapy)과 광치료(light therapy)가 양극성 기분장애의 치료에 효과적임이 보고되고 있는데, 아침에 광치료를 하면 재원 기간이 단축되고(Bene-

detti 등 2001), 아침 광치료와 더불어 암기(dark period)를 연장시키는 것이 효과적이라는 증례 보고가 있다(Wirz-Justice 등 1999). 수면박탈과 더불어 광치료를 하면 양극성 우울증이 빨리 호전되며(Colombo 등 2000 ; Benedetti 등 2007), 이러한 치료 효과는 세로토닌 전달체(serotonin transporter)의 긴 변이(long variant) 동형접합(homozygote)인 경우 더욱 두드러진다고 한다(Benedetti 등 2003). 조증 삽화에서 치료에 반응하지 않는 불면증상에 멜라토닌 부가 요법을 하면 불면증상과 함께 조증 증상도 완화된다고 한다(Bersani과 Garavini 2000). 그러나 멜라토닌 부가요법이 효과가 없다는 보고도 있다(Grunhaus 등 2001).

주요우울장애에서와 마찬가지로 양극성 우울증에서도 아고멜라틴을 항우울제로 사용해볼 수 있다. II형 양극성 기분장애의 우울 삽화 환자를 대상으로 아고멜라틴 25 mg을 발프로산 혹은 리튬에 부가요법으로 사용하여 효과를 관찰한 공개 임상연구에서 우울 증상과 수면의 질이 유의하게 개선되었다(Fornaro 등 2013). 반면 양극성 우울증에서 아고멜라틴에 의해 조증이 유발되었다는 증례 보고도 있다(Thorpe 등 2014). I형 양극성 기분장애의 우울 삽화에서 발프로산 혹은 리튬에 부가 요법으로 아고멜라틴과 위약을 이중맹검 무작위대조로 비교한 최근의 연구에서는 아고멜라틴은 위약과 차이를 보이지 않았다(Yatham 등 2015). 주요우울장애와는 달리 양극성 우울증에서 아고멜라틴의 효과는 추가적인 연구로 입증되어야 할 것이다.

#### 4. 계절성 기분장애

계절성 기분장애는 미국 정신장애 진단 및 통계 편람 5판(diagnostic and statistical manual for mental disorders, DSM-5)에서 주요우울장애와 양극성 기분장애의 특정형(specifier)에 분류되는데 반복적인 삽화가 일년 중 특정 시기에 발생한다(American Psychiatric Association 2013). 대개 우울 삽화는 가을이나 겨울에 발생하여 특정 시기에 관해가 된다. 겨울에 시작되는 계절성 우울증에서는 특징적으로 체중 증가, 수면 증가, 성욕 감소, 활동량 감소가 나타나는데, 광주기성을 보여 동면을 하는 동물과 증상이 유사하고 동면을 하는 동물에서 멜라토닌이 중요한 역할을 하는 점을 고려하면, 멜라토닌이 계절성 우울증과도 관련이 있을 것으로 추정할 수 있다(Bartness Goldman 1989). 즉 겨울에 생기는 우울증이 광치료에 반응하고 겨울에는 일조량이 줄어든다는 상호 관련성은 멜라토닌이 병태 생리에 관여함을 시사한다.

멜라토닌 분비의 위상은 계절성 우울증에서 변화한다. 겨울에 발생한 우울증 환자와 정상인 모두에서 겨울에 일조량

이 감소하면 야간 멜라토닌 분비 기간이 길어지지만, 우울증 환자에서 더 연장된다고 한다(Wehr 등 2001). 계절성 기분장애에서 멜라토닌 분비 시작점(dim light melatonin onset, DLMO)이 더 늦게 시작된다는 연구 결과(Sack 등 1990)와, 광치료를 할 경우 저녁 보다는 아침에 할 때 더 효과가 좋다는 보고가 있다(Eastman 등 1998 ; Terman 등 2001). 그러나 모든 환자가 아침 광치료에 효과적이지는 않고 하루주기리듬이 진진 혹은 지연된 경우에 따라 치료 시점을 정하는 정하는 것이 바람직하다(Lewy 등 2006). 위상을 지연시키려면 저녁에 광치료, 아침에 멜라토닌 투여, 반대로 위상을 전진시키려면 저녁에 멜라토닌, 아침에 광치료를 하는 것이 좋다(Lewy 2007).

계절성 우울증의 동물 실험에서 멜라토닌의 투여 후 SCN의 시계 유전자(clock gene) 발현의 진폭 증가, 등쪽 솔기핵(dorsal raphe nucleus)의 세로토닌 유전자 발현, 우울증상의 호전이 관찰되었다(Nagy 등 2015). 사람을 대상으로 한 이중맹검 무작위대조시험 결과는 아직 없지만 아고멜라틴이 계절성 기분장애에 효과가 있다고 보고되었다(Pjrek 등 2007 ; Quera-Salva 등 2011).

#### 5. 알츠하이머병

노화에 따라 수면의 질은 떨어진다. 총수면시간과 깊은 잠은 감소하고, 얇은 잠인 1, 2단계의 비렘수면은 증가하고, 수면 중 각성의 빈도가 늘어나 전반적인 수면의 질이 떨어진다(Ancoli-Israel 2005). 특히 알츠하이머병에서는 이런 수면의 질 저하가 더욱 두드러진다(van Someren 등 1996). 노화에 따른 수면의 질 저하는 노인에서 흔히 동반되는 신체 질환과 정신질환에 의해 더욱 심해진다(Ancoli-Israel 등 2008). 치매 환자들은 “sundowning”을 흔히 보이는데, 저녁이나 밤에 각성과 행동 증상이 더 악화되는 양상을 보여 하루주기리듬에 따라 증상의 기복이 있다(Skene과 Swaab 2003).

멜라토닌은 노화에 따라 하루 중 분비가 감소하고, 알츠하이머병에서는 그 감소폭이 더 크다고 보고되었다(Ferrari 등 2000 ; Luboshitzky 등 2001). 송과샘은 노화가 진행됨에 따라 석회화가 진행되는데, 알츠하이머병 환자에서 석회화되지 않은 건강한 조직의 부피가 더 감소되고, 결국 송과샘이 멜라토닌을 분비할 수 있는 능력이 저하된다(Mahlberg 등 2008). 알츠하이머병 환자의 송과샘은 시계 유전자의 진동이 감소되었고, SCN과 송과샘의 연결 정도와 SCN 자체의 기능도 떨어져 있다고 보고되었다(Wu 등 2006).

멜라토닌 수용체도 노화와 알츠하이머병에 의해 변화한다. 알츠하이머병에서 해마의 MT<sub>1</sub>은 증가하고 MT<sub>2</sub>는 감소

한다(Savaskan 등 2002 ; Savaskan 등 2005). MT<sub>1</sub> 유전자의 발현은 노화에 따라 감소하고 알츠하이머병에서는 더욱 감소한다(Wu 등 2007). 송과샘과 대뇌 피질의 MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>도 알츠하이머병에서 감소한다(Brunner 등 2006). 따라서 노화와 알츠하이머병에 의한 SCN의 변성에 의해 내인성 생체 시계로서의 기능이 저하되고 다른 시간 표지자(zeitgeber)들에 동조화하는 능력이 떨어진다고 추정할 수 있다(Wu과 Swaab 2007).

알츠하이머병에서 멜라토닌 투여가 하루주기리듬의 장애를 개선시킨다고 알려져 있다(Singer 등 2003). 알츠하이머병에서는 MT가 감소되었기 때문에 고용량의 멜라토닌 혹은 강한 멜라토닌 효현제가 필요하다는 주장도 있다(Singer 등 2003). 광치료와 멜라토닌을 병합해서 사용한 경우도 수면-각성 리듬의 개선에 효과적이다(Dowling 등 2008). 고용량의 멜라토닌은 항산화 효과가 있다고 알려져 있다. 퀴놀론 환원효소2 (quinolone reductase 2)가 억제되면 항산화 효과가 나타나는데 멜라토닌이 이런 기능을 한다는 실험실 연구 결과가 보고되었다(Delagrang과 Boutin 2006). 후속 연구가 필요하지만 멜라토닌 제제는 알츠하이머병에서 수면-각성 리듬을 안정화시키고 신경보호(neuroprotection) 효과를 가질 것으로 예상된다.

8

6. 자폐증

자폐증 스펙트럼 장애에서 멜라토닌 농도가 감소되었고, 이것이 수면-각성 리듬의 장애와 관련이 있다고 알려져 있다(Melke 등 2008). 자폐증은 멜라토닌 합성의 마지막 단계에 작용하는 효소의 유전적 다형태(genetic polymorphism)와 관련이 있다. 자폐증 환자와 부모에서 멜라토닌과 멜라토닌 합성 효소의 활성도가 저하되어 있으며, 신경발달의 특정 시기에 멜라토닌 혹은 멜라토닌 전구 물질의 부족이 자폐증과 같은 인지행동 증상을 유발한다는 주장이 있다(Melke 등 2008).

자폐증 환자를 대상으로 지속 분비형 멜라토닌 제제의 효과를 위약과 비교한 최근의 연구에서는, 총수면시간의 증가, 입면시간의 단축과 같이 수면의 질과 양을 개선시키는 효과가 있었다(Wirojanan 등 2009 ; Wright 등 2011 ; Cortesi 등 2012 ; Gringras 등 2012).

결론

멜라토닌의 합성과 분비는 하루주기리듬을 보이며 수면-각성 리듬을 조절한다. 다양한 정신과 질환에서 멜라토닌 분비의 이상이 관찰된다. 주요우울장애, 양극성 기분장

애, 계절성 기분장애에서 멜라토닌 합성과 분비에 이상 소견이 알려져 있고, 멜라토닌과 멜라토닌 효현제를 일차적인 항우울제 혹은 기분조절제의 부가 요법으로 사용할 수 있다. 알츠하이머병에서는 멜라토닌과 멜라토닌 수용체의 이상 소견이 발견되었다. 자폐증에서는 멜라토닌 농도의 저하와 멜라토닌 합성에 관여하는 효소의 유전적 다형태가 발견되며, 멜라토닌 투여가 수면 증상의 개선에 효과가 있다.

**중심 단어** : 멜라토닌 · 하루주기리듬 · 우울증 · 양극성 기분장애 · 알츠하이머병 · 자폐증.

REFERENCES

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing;2013.

Ancoli-Israel S. Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 9:24-30; quiz 42-23.

Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2008;16:279-286.

Arendt J. Melatonin: a new probe in psychiatric investigation? *Br J Psychiatry* 1989;155:585-590.

Bartness TJ, Goldman BD. Mammalian pineal melatonin: a clock for all seasons. *Experientia* 1989;45:939-945.

Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord* 2001;62:221-223.

Benedetti F, Colombo C, Serretti A, Lorenzi C, Pontiggia A, Barbini B, et al. Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry* 2003;54:687-692.

Benedetti F, Dallaspesza S, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression. *Chronobiol Int* 2007;24:921-937.

Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:185-191.

Brunner P, Sozer-Topcular N, Jockers R, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, et al. Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease. *Eur J Histochem* 2006;50:311-316.

Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000;95:43-53.

Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-709.

Delagrang P, Boutin JA. Therapeutic potential of melatonin ligands. *Chronobiol Int* 2006;23:413-418.

Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J, et al. Melatonin and bright-light treatment for

- rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:239-246.
- Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005;27:101-110.
- Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:883-889.
- Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, Pelanconi L, Cravello L, Fioravanti M, et al. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000;35:1239-1250.
- Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:243-251.
- Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
- Grunhaus L, Hirschman S, Dolberg OT, Schreiber S, Dannon PN. Coadministration of melatonin and fluoxetine does not improve the 3-month outcome following ECT. *J ECT* 2001;17:124-128.
- Hallam KT, Olver JS, Chambers V, Begg DP, McGrath C, Norman TR. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:867-875.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010;71:109-120.
- Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996;63:219-222.
- 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 Dis* 1989;177:300-303.
- Lee H, Cho CH, Kim L. Human circadian rhythms. *Sleep Med Psychophysiol* 2014;21:51-60.
- Lemoine P, Guillemainault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723-1732.
- Lewy AJ, Nurnberger JI Jr, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, et al. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985;142:725-727.
- Lewy AJ. Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:623-636.
- Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:7414-7419.
- Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int* 2001;18:513-524.
- Lynch HJ, Ozaki Y, Wurtman RJ. The measurement of melatonin in mammalian tissues and body fluids. *J Neural Transm Suppl* 1978:251-264.
- Mahlberg R, Walther S, Kalus P, Bohner G, Haedel S, Reischies FM, et al. Pineal calcification in Alzheimer's disease: an in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging* 2008;29:203-209.
- Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsater H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2008;13:90-98.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:283-291.
- Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin* 2015;10:17-23.
- Nagy AD, Iwamoto A, Kawai M, Goda R, Matsuo H, Otsuka T, et al. Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder. *Chronobiology International* 2015;32:447-457.
- Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:408-413.
- Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 2000;275:31311-31317.
- Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:572-579.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008;85:335-353.
- Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL, Lopez AM, Martinez LF, Nowakowski S, et al. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:54-60.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:575-579.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gall S, Laredo J, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252-262.
- Rao AV, Devi SP, Srinivasan V. Urinary melatonin in depression. *Indian J Psychiatry* 1983;25:167-172.
- 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.
- Savaskan E, Ayoub MA, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Meier F, et al. Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005;38:10-16.
- Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Brydon L, Jockers R, Ravid R, et al. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *J Pineal Res* 2002;32:59-62.
- Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003;26:893-901.
- Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2003;38:199-206.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:138-151.

- Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:69-75.
- Thorpe M, Pannell J, Nance M. Agomelatine-associated manic switch in bipolar depression: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:958-959.
- van Someren EJ, Hagebeuk EE, Lijzenga C, Scheltens P, de Rooij SE, Jonker C, et al. Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1996;40:259-270.
- Wahlund B, Grahn H, Saaf J, Wetterberg L. Affective disorder subtyped by psychomotor symptoms, monoamine oxidase, melatonin and cortisol: identification of patients with latent bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:215-224.
- Wehr TA, Duncan WC Jr, Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1108-1114.
- Weitzman ED, Weinberg U, D'Eletto R, Lynch H, Wurtman RJ, Czeisler C, et al. Studies of the 24 hour rhythm of melatonin in man. *J Neural Transm Suppl* 1978:325-337.
- Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. *Prog Brain Res* 1979;52:539-547.
- Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5:145-150.
- Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry* 1999;45:1075-1077.
- Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011;41:175-184.
- Wu YH, Fischer DF, Kalsbeek A, Garidou-Boof ML, van der Vliet J, van Heijningen C, et al. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "master clock". *FASEB J* 2006;20:1874-1876.
- Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007;8:623-636.
- Wu YH, Zhou JN, Van Heerikhuizen J, Jockers R, Swaab DF. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007;28:1239-1247.
- Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, Bourin M, de Bodinat C, Laredo J, et al. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2015 (DOI: 10.1192/bjp.bp.114.147587).