

Fysiologische functie van melatonine bij de mens

Inleiding

Marijke C.M. Gordijn, PhD
Chrono@Work B.V.
& *Chronobiologie Universiteit Groningen*



university of
groningen

A horizontal rainbow bar above the text.
Chrono@Work B.V.

Wat is

MELATONINE

Melatonine ontdekt in 1958

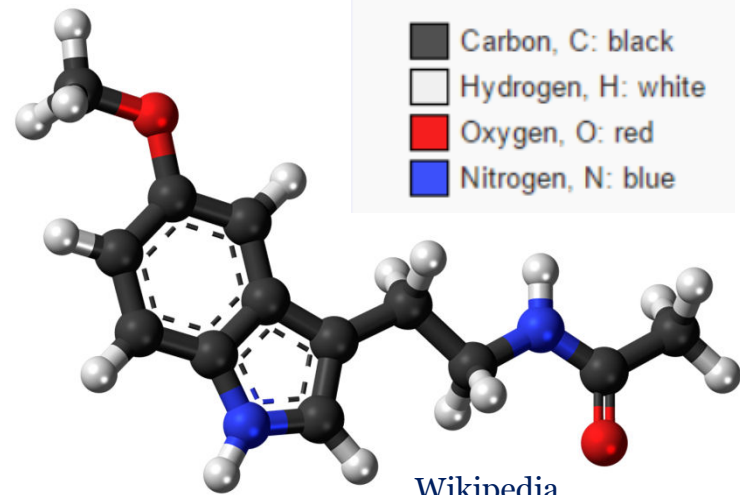
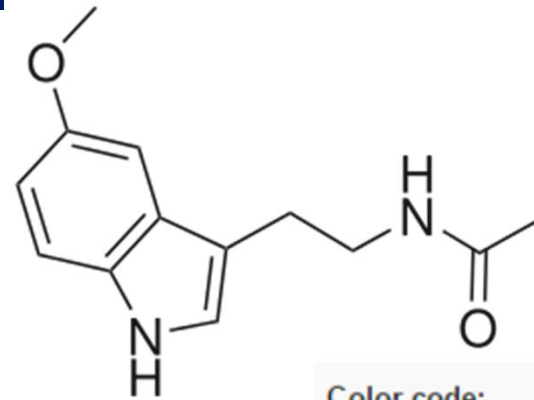
Hormoon

Pijnappelklier/ epifyse

Maar ook...darm, retina..



Aaron B. Lerner, dermatoloog



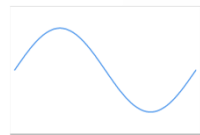
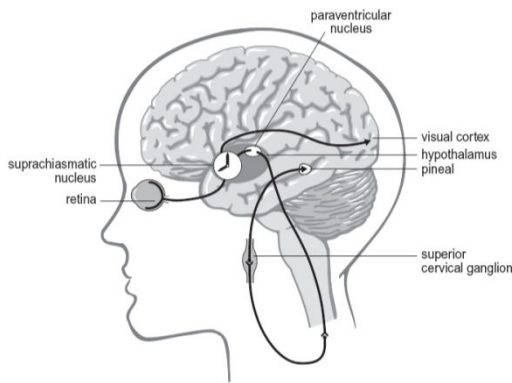
Melatonine synthese

klok



pijnappelklier

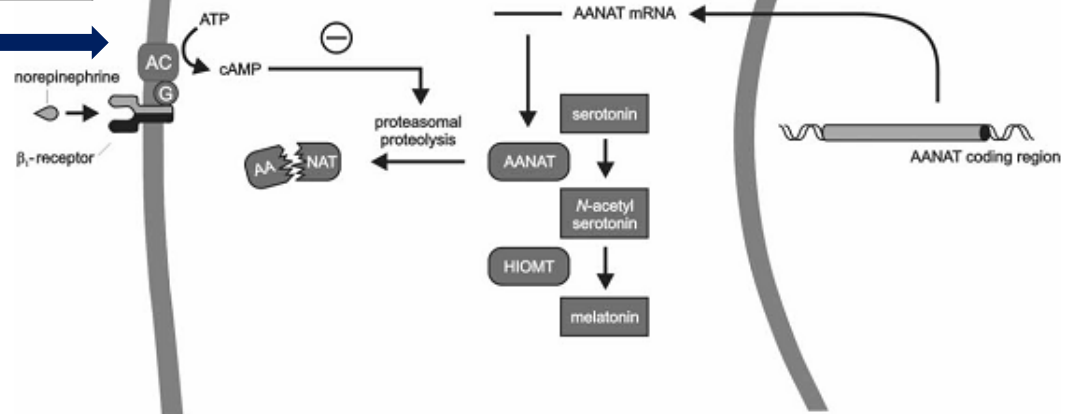
In het donker



CYTOSOL

UNGULATES, PRIMATES
WO-MAN

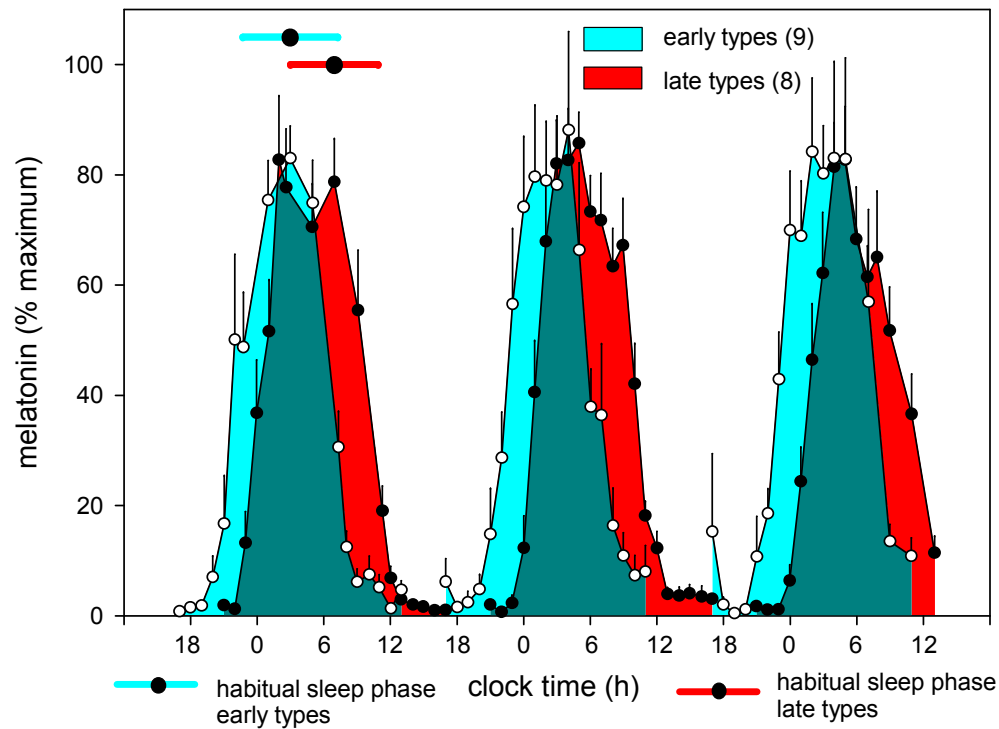
NUCLEUS



Klok in Nucleus
Suprachiasmaticus
(SCN)

Ackermann & Stehle 2006

melatonine ritme onafhankelijk van licht en donker



Gordijn unpubl

Melatonine receptoren in SCN

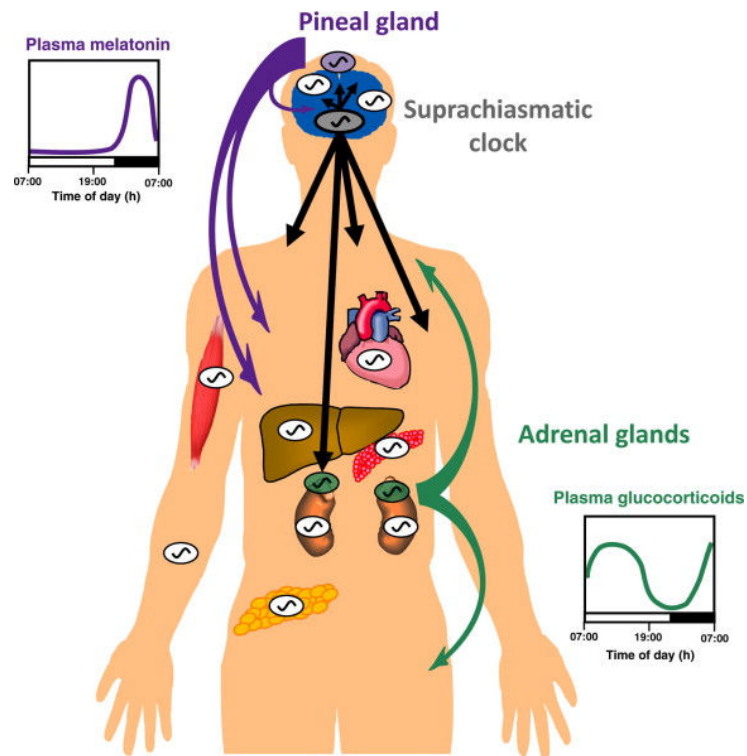
- MT1 en MT2 receptor
 - In vitro:
 - MT1 receptor remmend effect op neuronale activiteit SCN
 - MT2 receptor lage melatonine concentraties voor fase verschuivingen (ook MT1?)
 - In vivo
 - MT1 receptor rol bij fase verschuivingen

Dubocovich 2007

Functies bij de mens

- Slaap-waak regulatie
- Immuunsysteem
- Vrije radicalen vanger
- DNA reparatie
- Affiniteit met oestrogeen receptor

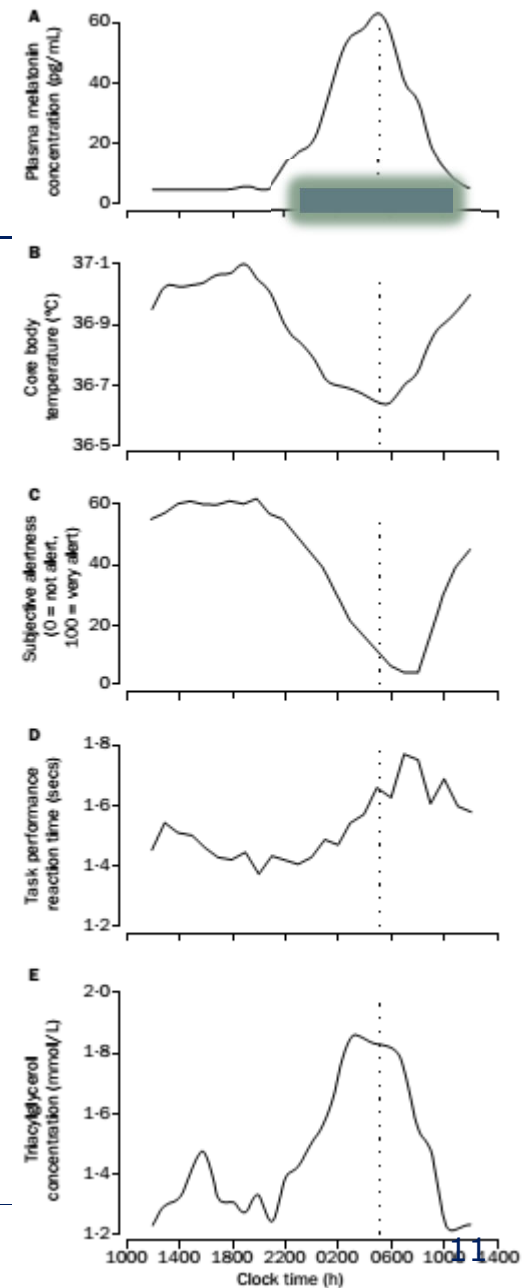
Focus op klok en slaap



FYSIOLOGISCH MELATONINE

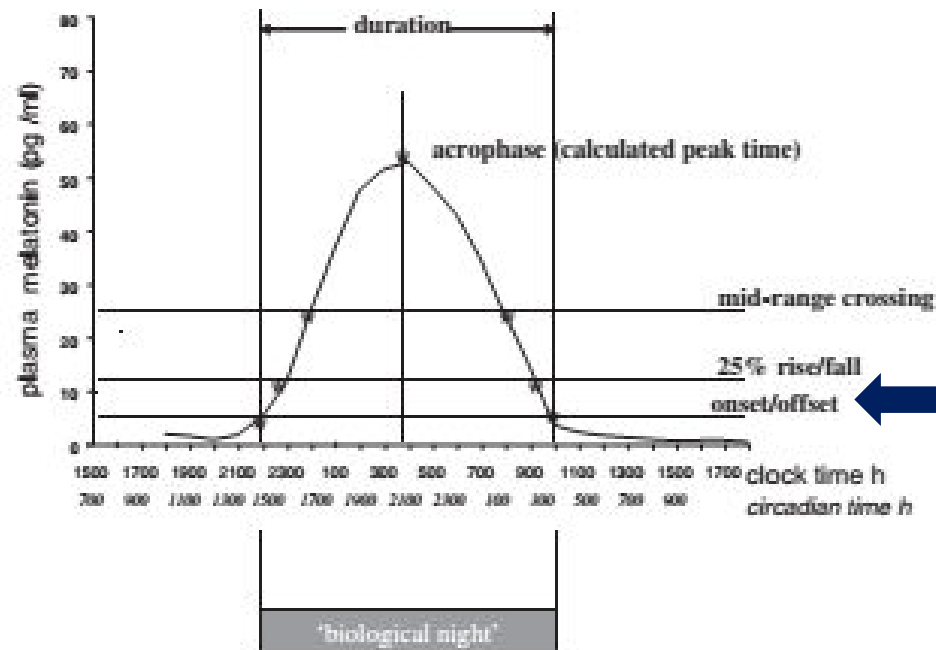
Biologische nacht

- Bij de mens:
 - minimum van lichaams-temperatuur
 - minimale alertheid/activiteit, maximale slaap
 - slecht functioneren
 - hoge triglyceride
- Bij nachtdieren
 - maximale temperatuur en activiteit, minimale slaap



Biologische nacht – dim light melatonin onset (DLMO)

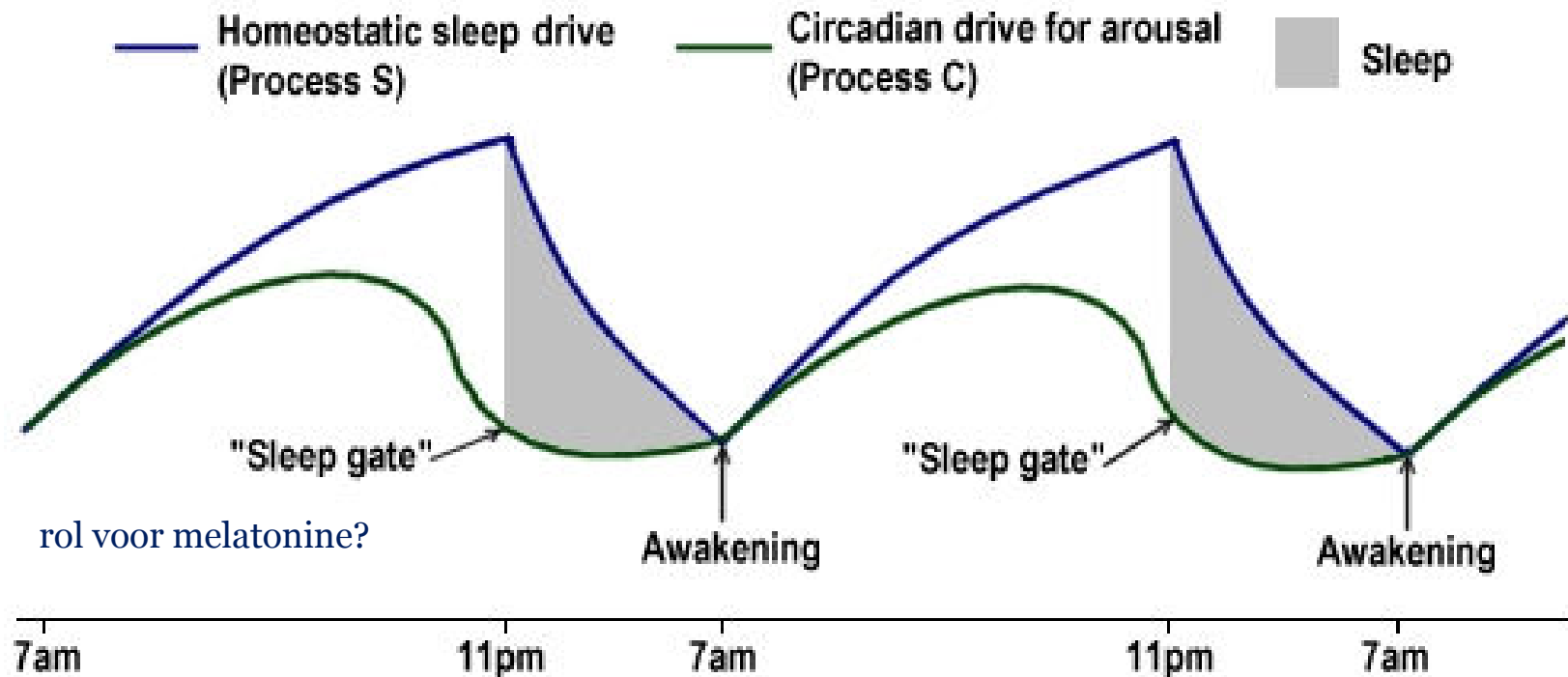
Melatonin (plasma, saliva), 6-sulphatoxymelatonin (urine)
phase markers



DLMO

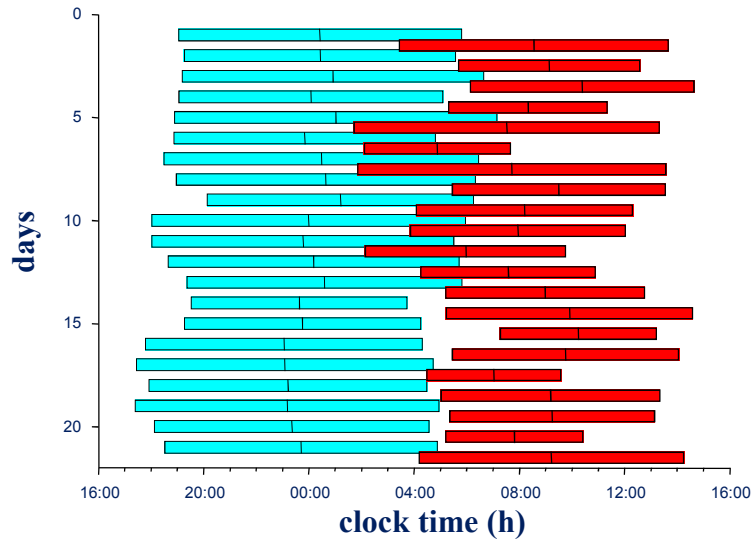
Arendt 2006

Twee processen model slaapregulatie

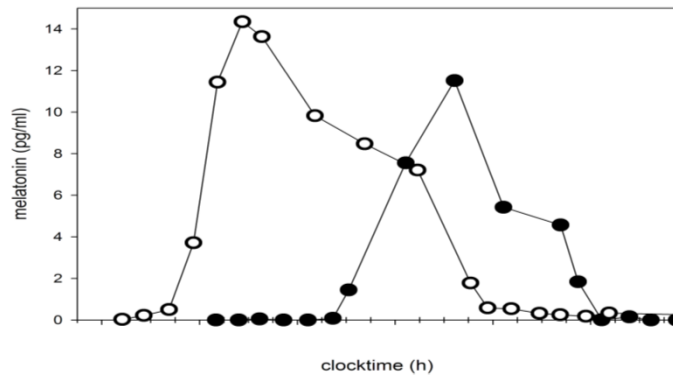


Timing slaap en melatonine

Slaap-waak ritme

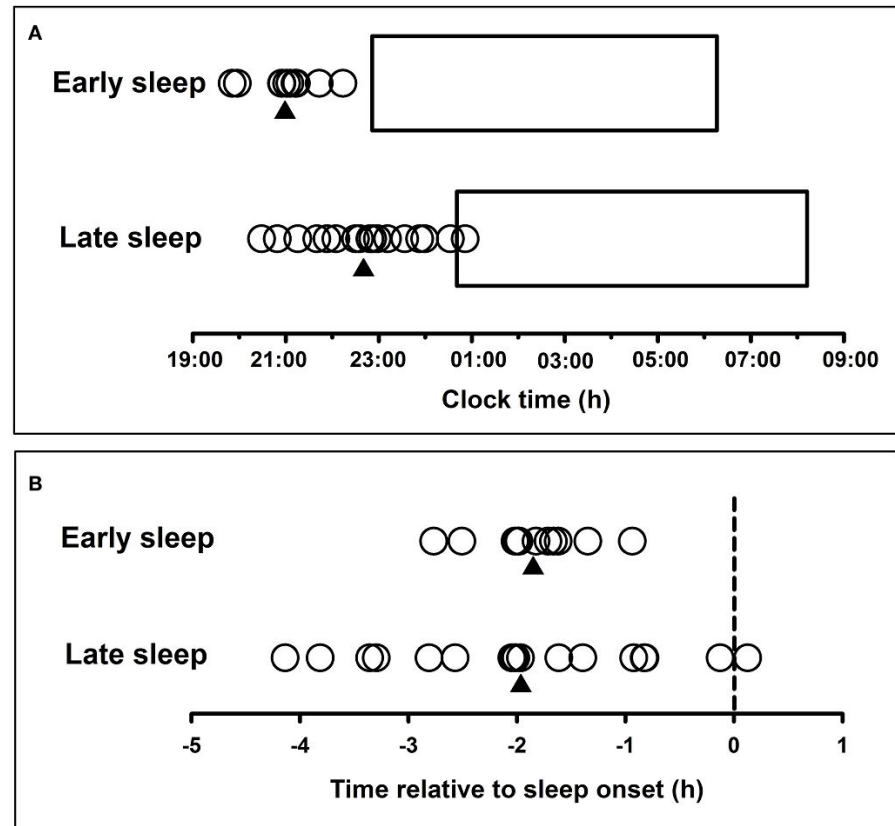


Melatonine ritme

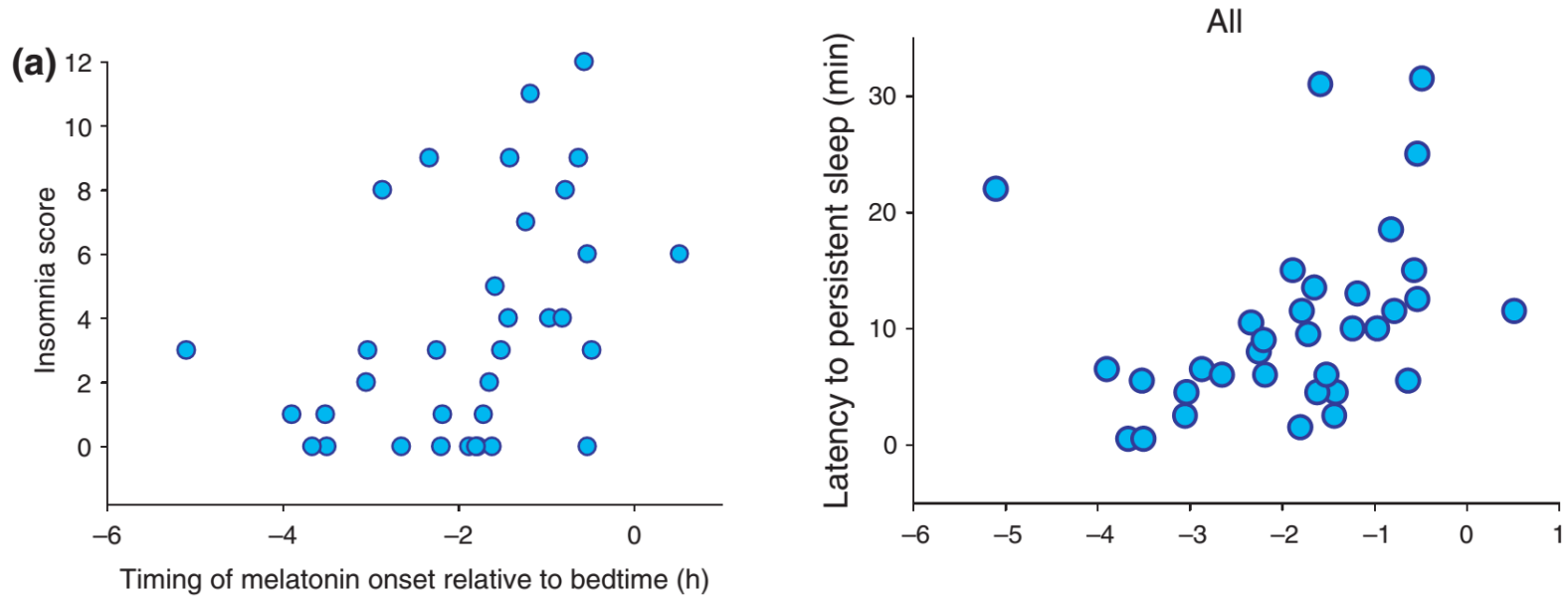


Fase hoek late/vroege slapers

- DLMO ~ 2 uur voor sleep onset
- Bij late slapers/ DSPS veel grotere variatie



Uit fase ~ slechte slaap



Samengevat

- Relatie tussen timing van melatonine en timing van slaap van belang voor slaapkwaliteit

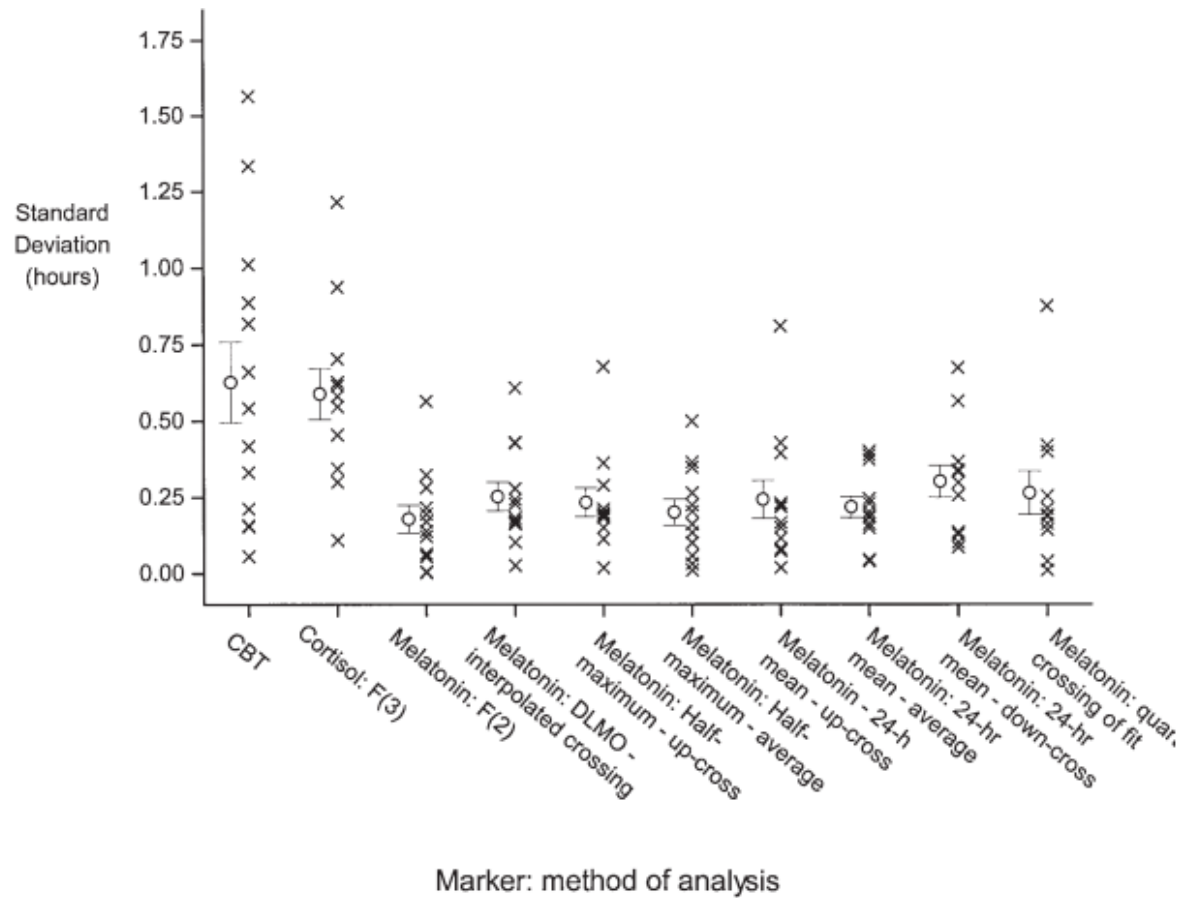
- Schatting dat 5-10% van de patienten met insomnia lijden aan vertraagd slaap fase syndroom



Melatonine vertelt het lichaam

HOE LAAT HET IS

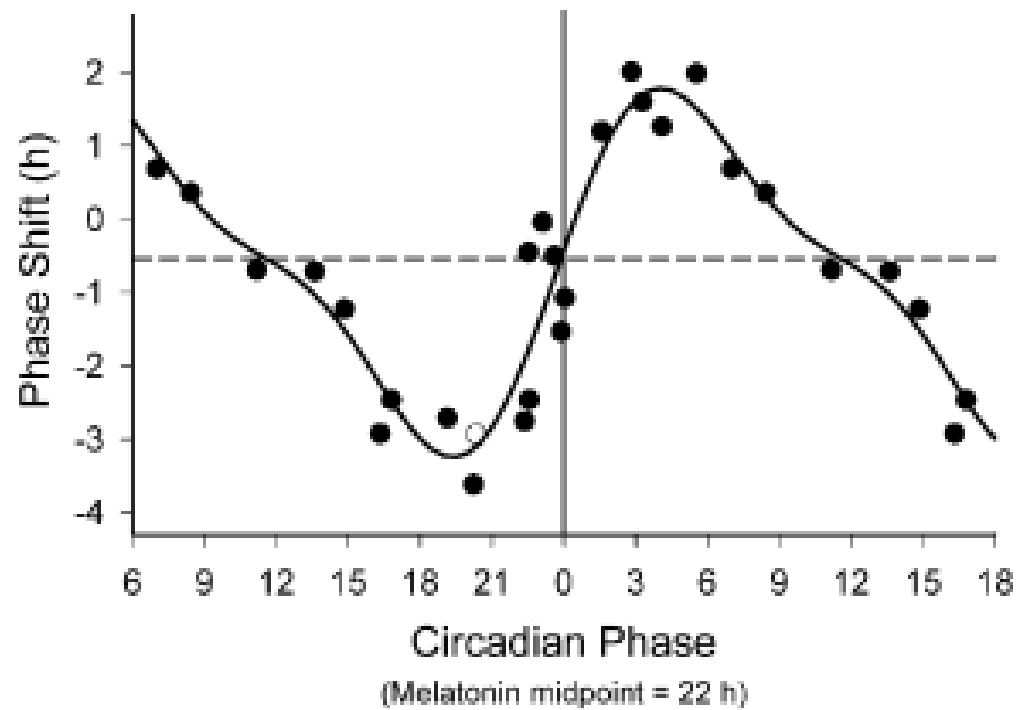
Melatonine meest robuuste marker



Melatonine = wijzer van de klok

Fase verschuivingen met licht afhankelijk van timing gemeten t.o.v. melatonine ritme

PRC voor licht



Samenvatting

- ❑ Ritme van melatonine is tijdsignaal van de biologische nacht
- ❑ Bij mensen: correlatie met optimale slaapfase
- ❑ Fasehoek melatonine en slaap bij circadiane ritme stoornissen onbekend
- ❑ Fase melatonine belangrijk voor timing en effect van behandeling met licht

FARMACOLOGISCH MELATONINE

Effecten op klok en/of slaap?

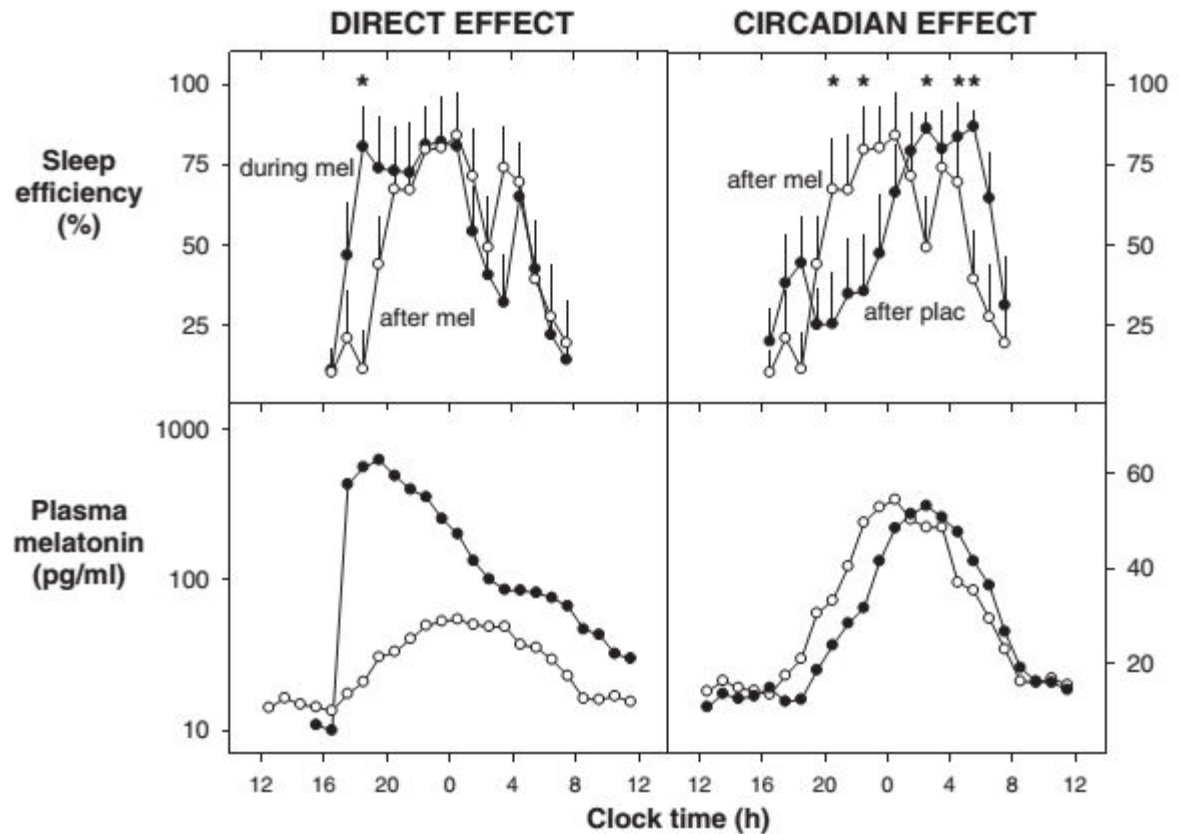
Dosis: 1.5 mg

Tijd: 16:00u

Duur: 8 dagen

Effect:

- Fase verschuiving
- Geen effect of slaapduur



Arendt 2005

Effecten op klok – PRC melatonine

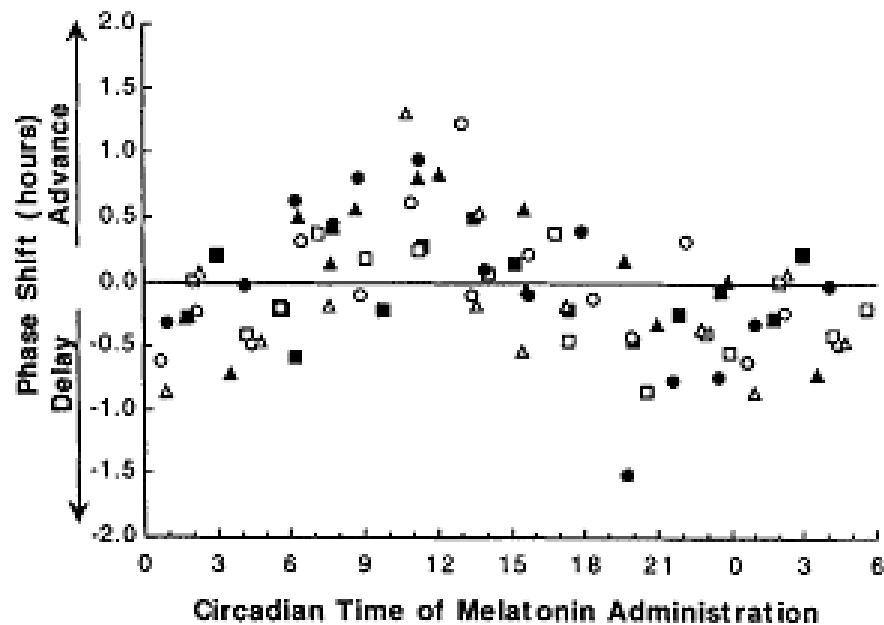
Dosis: 0.5 mg

Tijd: verschillend

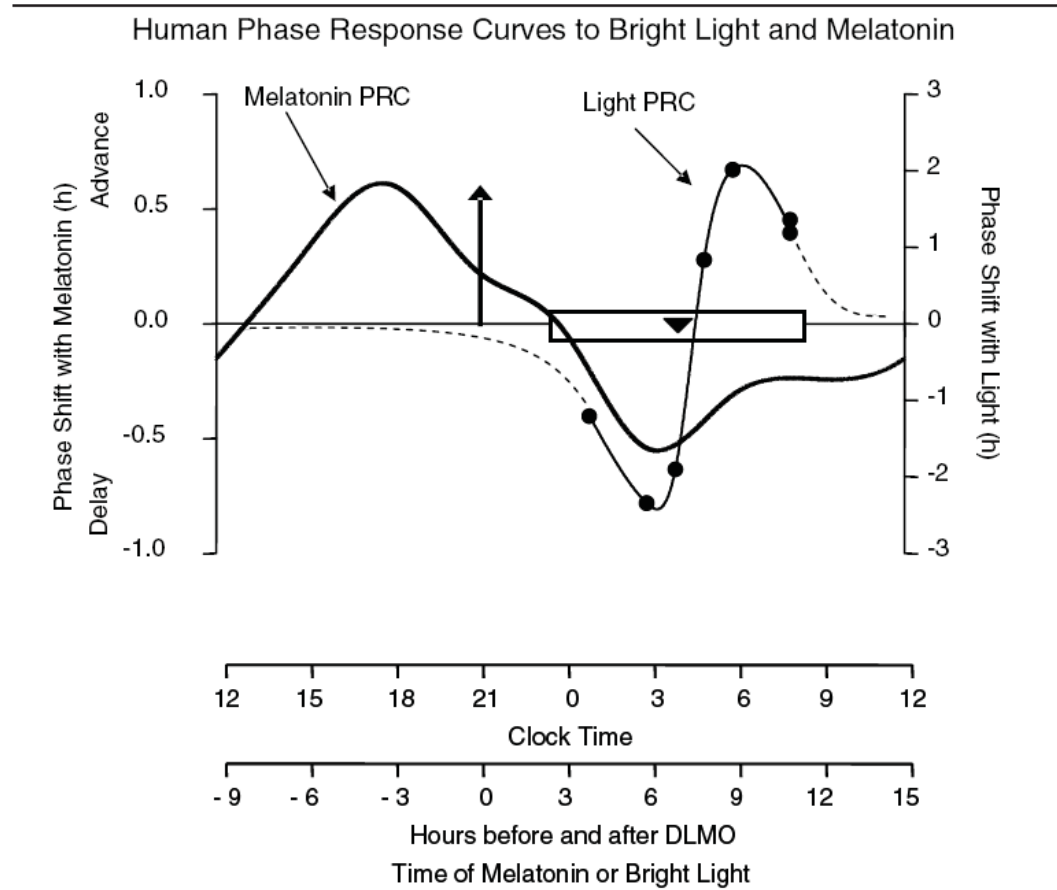
Duur: 4 dagen

Effect: fase
verschuivingen

Fase respons curve (PRC)



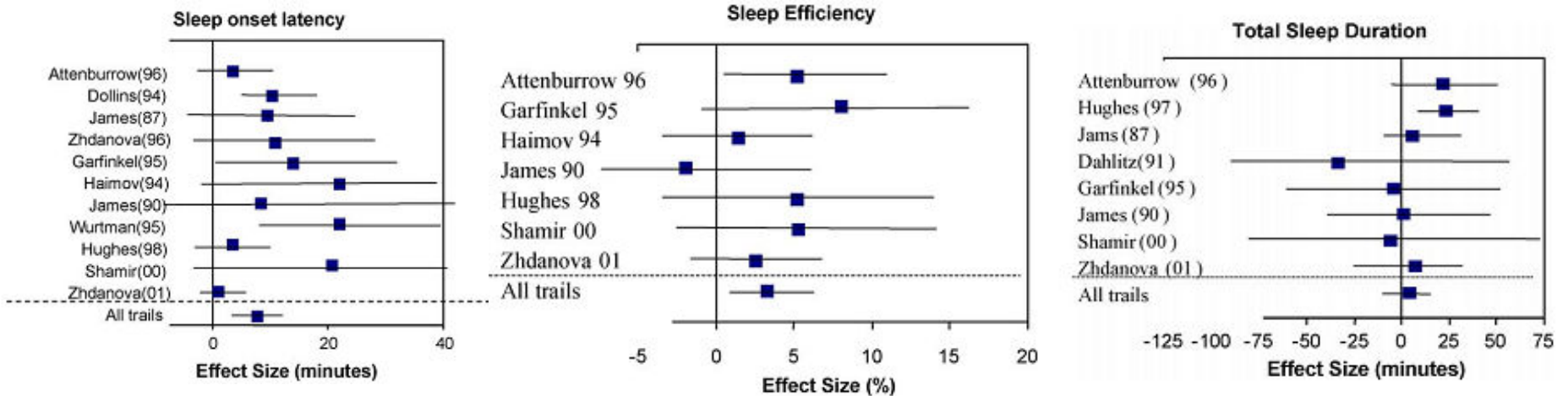
PRC melatonine en licht



Melatonine effecten op slaap

META-ANALYSE

Melatonine voor de slaap



Gezonde personen en slaapstoornissen

Brzezinski et al 2005

Grootte van de effecten

Table 3. Results for Efficacy and Safety Outcomes: Melatonin Versus Placebo

Outcome	Number of Studies	Melatonin Group, <i>n</i>	Placebo Group, <i>n</i>	Summary Measure	Point Estimate	95% Confidence Interval
Efficacy						
Sleep onset latency	14	218	207	WMD	- 11.7 min	- 18.2, - 5.2
Sleep efficiency	10	138	138	WMD	2.5%	- 0.2, 5.2
Sleep quality	2	20	20	SMD	0.5	- 0.1, 1.1
Wakefulness after sleep onset	6	88	88	WMD	- 8.2 min	- 28.2, 11.9
Total sleep time	13	202	207	WMD	9.6 min	- 4.7, 23.9
Percentage time in REM sleep	3	45	45	WMD	0.4 min	- 1.2, 2.0
Safety						
Headaches	9	138	143	RD	0.0	- 0.05, 0.06
Dizziness	8	116	124	RD	0.01	- 0.04, 0.06
Nausea	8	116	124	RD	- 0.02	- 0.06, 0.03
Drowsiness	8	128	125	RD	0.01	- 0.04, 0.05

Primaire slaapstoornissen – slaap latentie

Insomnia -7.2 min

Delayed sleep phase syndroom -38.8 min

Buscemi et al 2005

Klein effect melatonine op EEG

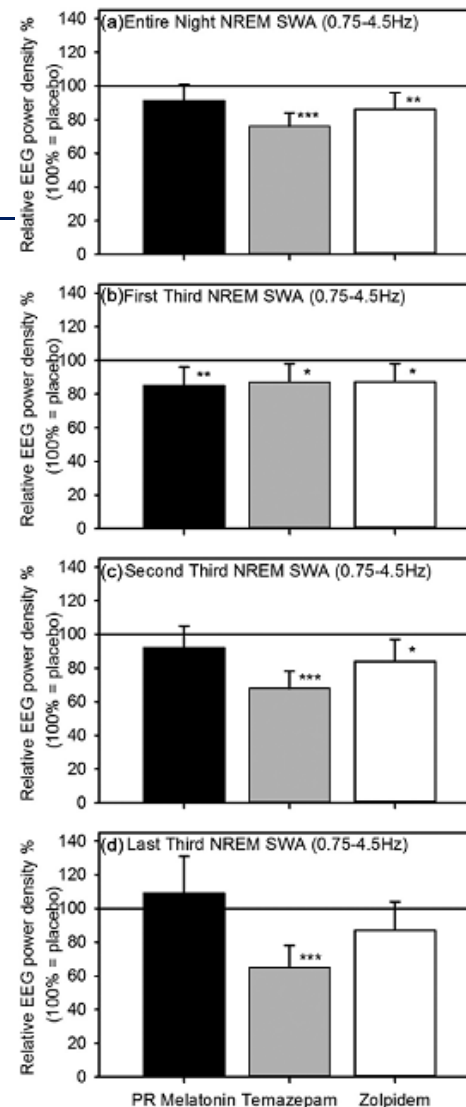
Dosis: 2 mg prolonged release

Tijd: 21:00

Duur: 1 dag

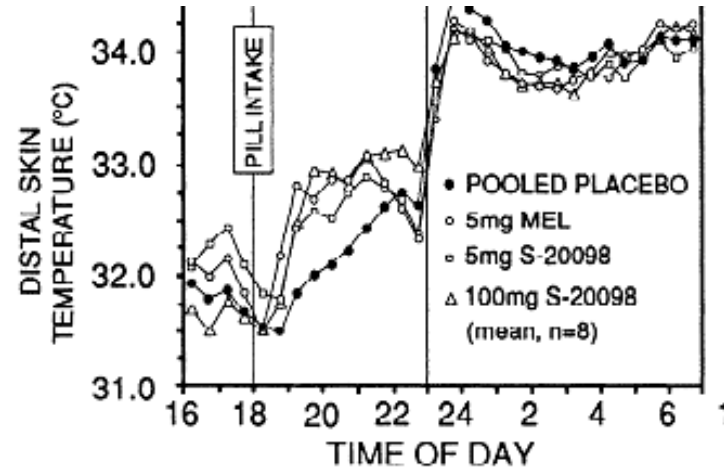
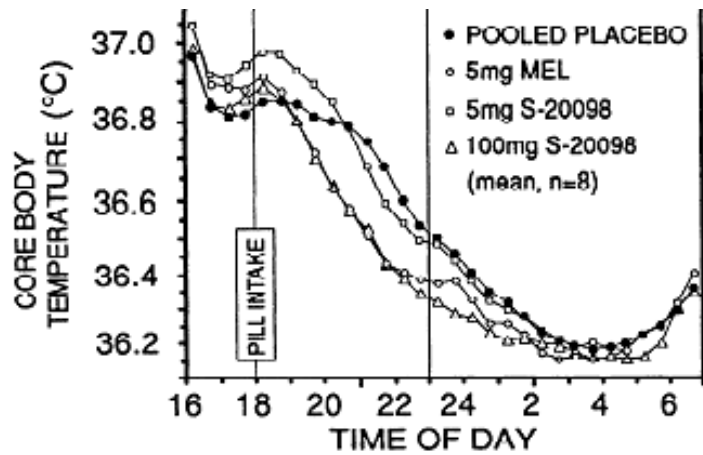
Effect: reductie Slow wave activity begin van de nacht

Gezonde deelnemers 55-64 jaar



Mechanisme effect op slaap latentie?


□ temperatuur -vasodilatatie



— POOLED PLACEBO
— MELATONIN (5mg)
- - S-20098 (5mg)
..... S-20098(100mg)

Krauchi et al 1997

Samengevat

- Endogene wijzer van de klok
 - Zeitgeber voor de klok (fase verschuivingen kleiner dan met licht)
 - Minimale effecten op slaap homeostase / slaap kwaliteit
 - Verlaagt kerntemperatuur – kleine invloed op slaap latentie
- 

Chronobiology

Domien Beersma
Roelof Hut
Menno Gerkema
Serge Daan
Thomas Kantermann

Munich

Till Roenneberg
Martha Merrow

Current group members

Moniek Geerdink
Renske Lok
Tom Woelders
Emma Wams
Giulia Zerbin

Past group members

Melanie Rüger
Andrei Zavada
Marina Giménez
Maan van de Werken

Chrono@Work

Marijke Gordijn
Pauline Bollen
Marina Giménez
Wouter Lansink



PHILIPS



MediluX



~ 6000 samples / jaar

marijke.gordijn@chronoatwork.nl

Chrono @Work B.V.



university of
groningen

Table 1. Some Miscellaneous Factors Influencing Human Melatonin Secretion

<i>Factor</i>	<i>Effect(s) on Melatonin</i>	<i>Comment</i>	<i>Reference(s)</i>
Posture	↑ Standing (night)	Controversial	*Nathan et al., 1998; Voultsios et al., 1997
Exercise	↑ Phase shifts	Hard exercise	Buxton et al., 2003
β-adrenoceptor-A	↓ Synthesis	Antihypertensives	*
5HT UI	↑ Fluvoxamine	Metabolic effect	*Hartter et al., 2001
NE UI	↑ Change in timing	Antidepressants	*
MAOAI	↑ May change phase	Antidepressants	*
α-adrenoceptor-A	↓ alpha-1, ↑ alpha-2		*
Benzodiazepines	Variable ↓ Diazepam, alprazolam	GABA mechanisms	Mann et al., 1996; Monteleone et al., 1989; Monteleone et al., 1997; Niles, 1991
Testosterone	↓?	Treatment	*Luboshitzky et al., 1997
OC	↑		Kostoglou-Athanassiou et al., 1998; Wright and Badia, 1999
Estradiol	↓? Not clear		*Okatani et al., 2000
Menstrual cycle	Inconsistent	↑ Amenorrhea	*Laughlin et al., 1991
Smoking	Possible changes ↑↓?		Tarquini et al., 1994
Alcohol	↓	Dose dependent	Ekman et al., 1993
Caffeine	↑	Delays clearance (exogenous)	Hartter et al., 2003; Shilo et al., 2002; Wright et al., 1997
Aspirin, Ibuprofen	↓		Murphy et al., 1996
Chlorpromazine	↑	Metabolic effect	*
Benserazide	Possible phase change, Parkinson patients	Aromatic amino-acid decarboxylase-I	*

*Most references prior to 1995 can be found in Arendt (1995). A recent review addresses mostly animal in vivo and in vitro effects (Simonneaux and Ribelayga, 2003). A = antagonist; U = uptake; I = inhibitor; MAO = monoamine oxidase; OC = oral contraceptives; 5HT = 5-hydroxytryptamine; ↑ = increase; ↓ = decrease.

Arendt 2006