

Pregledni prispevek/Review article

CIRKADIANI RITMI IN DEPRESIJA

CIRCADIAN RHYTHMICITY AND DEPRESSION

Peter Pregelj

Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

Izvleček

Izhodišča

Depresija je najpogostejši psihiatrični sindrom, obravnavan na primarni ravni. Motnje v cirkadianih ritmih povezujejo z različnimi motnjami razpoloženja, vključno z depresivno epizodo. Motnje spanja so eden glavnih simptomov depresivne epizode, saj večina bolnikov s hudo depresivno epizodo poroča o težavah s spanjem. Pri ljudeh je za oblikovanje in uravnavanje cirkadianih ritmov odgovorna »biološka ura«. Nahaja se v suprakiazmalnem jedru sprednjega hipotalamusa in je funkcionalno povezana z melatonergičnim sistemom. Receptorji za melatonin tipa 1 in 2 so soudeleženi pri uravnavanju delovanja suprakiazmalnega jedra. Aktiviranje receptorjev tipa 1 uravnava amplitudo aktivnosti suprakiazmatičnega jedra, medtem ko receptorji tipa 2 uravnava zaostanek faze aktivnosti tega jedra. Na neurobiološki ravni je depresivna epizoda zapletena motnja razpoloženja, povezana z motnjami v delovanju različnih živčnih sistemov, vključno noradrenergičnega, serotonergičnega in dopaminergičnega ter različnih hormonskih sistemov.

Zaključki

Vedno več raziskav potrjuje, da so v patogenezo depresije vpletene motnje uravnavanja cirkadianih ritmov in melatonergičnega sistema. Znano je tudi, da klinično uporabljani antidepressivi vplivajo na melatonergični sistem, verjetno s spremembo razmerja med receptorji za melatonin tipa 1 in 2. S klinično uporabo spojin, kot je agomelatin, ki neposredno uravnava cirkadiane ritme, se odpirajo nove možnosti za zdravljenje depresivne epizode.

Ključne besede *stres; dopamin; serotonin; melatonin; spanje*

Abstract

Background

Depression is the most common psychiatric syndrome treated on the primary level. Abnormal patterns of circadian rhythms are associated with a large variety of affective disorders including depression. Sleep disruption is one of the major symptoms in depression, with majority of patients with major depression reporting difficulties with their sleep. In humans, the »biological clock« is the site of generation of entrainment of circadian rhythms. It is located in the suprachiasmatic nuclei of the anterior hypothalamus and is functionally interconnected with the melatonergic system. Melatonergic receptors type 1 and 2 participate in the regulation of the suprachiasmatic nucleus activity. When stimulated, receptors type 1 mediate the amplitude of the suprachiasmatic nucleus activity while receptors type 2 control phase shifting of the same activity. On the neurobiological level, depression is complex mood disorder that is also associated with the functional impairment of several central nervous systems including noradrenergic, serotonergic and dopaminergic transmitters and several hormonal systems.

Conclusions

There is a growing evidence that dysfunction in circadian rhythm regulation and melatonergic system function is involved in depression pathogenesis. It is known that clinically used antidepressants have influence on melatonergic system, probably through changed ratio between melatonergic type 1 and 2 receptors. With the clinical use of new compounds like agomelatine that directly regulates melatonergic system new opportunities in depression treatment emerged.

Key words *stress; dopamin; serotonin; melatonin; sleeping*

Uvod

Depresija je sindrom, ki se pojavlja v sklopu različnih psihičnih motenj. Depresivna epizoda se pri nekaterih bolnikih kot psihična motnja pojavlja samostojno ali pa v sklopu drugih motenj razpoloženja, kot sta ponavljajoča se depresivna motnja in bipolarna motnja razpoloženja, ali v sklopu shizofrenije po psihotični epizodi. Glede na jakost izraženosti depresije po Mednarodni klasifikaciji bolezni (10. revizija) ločimo blago, zmerno in hudo depresivno epizodo.¹ Po ameriški psihiatrični klasifikaciji (Diagnostic & Statistical Manual IV. revizija) pa delijo depresivne epizode v blage in hude oziroma t. i. veliko depresijo.² Depresija je najpogostejši psihiatrični sindrom, ki se obravnava na primarni ravni.³ Depresivne epizode se pri posamezniku pogosto ponavljajo po obdobjih evtimnega razpoloženja. Čeprav se je izboljšalo prepoznavanje depresije, pa velik delež bolnikov ni ustrezno obravnavan.⁴ Ena od ovir pri prepoznavanju depresije je njena heterogenost ter pogosto sopojavljanje z drugimi psihičnimi motnjami in telesnimi boleznimi.⁴ Izgleda, da je patofiziologija depresije zapletena in ne vključuje le osrednjega živčnega sistema, ampak vpliva tudi na druge sisteme, kot sta endokrini in imunski sistem.⁵ Vsekakor pa je osnovno mesto motnje v osrednjem živčnem sistemu z motnjami v delovanju sistemov z različnimi živčnimi prenašalci, ki so najverjetneje posledica spremenjenega obdelovanja podatkov v možganih.⁵ Zlasti pomembno vlogo igra odziv posameznika na stres, ki vključuje tudi spremembe v izločanju stresnih hormonov⁶ ter motnje cirkadianih ritmov.

Cirkadiani ritmi

Cirkadiani ritmi so ritmi, ki se pojavljajo v organizmu s periodo, ki približno sledi 24 uram. Pri ljudeh je biološka ura ali cirkadiani spodbujevalec mesto pojavljanja in uravnavanja cirkadianih ritmov.⁷ Nahaja se v suprakiazmalnem jedru v sprednjem hipotalamusu. Velika večina naših fizioloških funkcij je pod vplivom biološke ure. Biološka ura pa je pod vplivom dnevnih sprememb svetlobe.⁸ Spremembe fizioloških spremenljivk je mogoče uporabiti za sledenje faz cirkadianih ritmov. Ugotovili so, da močna svetloba v začetku biološke noči povzroči zakasnitev sistema, ki uravnava cirkadiane ritme, nasprotno pa močna svetloba v pozni fazi biološke noči povzroči prehitevanje sistema.^{9,10} Čeprav so zgodnje raziskave poudarjale uporabo zelo močne osvetlitve,¹¹⁻¹³ so pozneje ugotovili, da je biološka ura pri človeku občutljiva tudi na izpostavljenost človeka šibkejši osvetlitvi.^{14,15} Izgleda, da pri uravnavanju biološke ure sodeluje hormon melatonin. Osvetlitev oči ponoči tako povzroči, da se zmanjša izločanje melatonina iz česarike. Suprakiazmalno jedro je občutljivo na spremembe različnih živčnih prenašalcev in hormonov, vključno z melatoninom. V tem jedru so potrdili receptorje za melatonin.¹⁶

Melatonergični sistem

Številne raziskave so pokazale, da melatonin ni vpleten le v uravnavanje budnosti in spanja, ampak tudi v

uravnavanje drugih cirkadianih funkcij.¹⁷ Melatonin se ne tvori le v česariki, ampak tudi na primer v mrežnici, prebavni cevi, kostnem mozgu in limfocitih.^{18,19} Tvorbo melatonina uravnava aktivnost encima serotonininske N-acetil transferaze. Aktivnost tega encima se ponoči poveča od 30- do 70-krat. Tvorba melatonina se poveča ponoči pri vseh živalih, ne glede na to, ali so dejavne ponoči ali čez dan. Izgleda, da je povezava med izločanjem melatonina in »biološko uro« v suprakiazmalnem jedru obojestranska. Suprakiazmalno jedro vpliva na izločanje melatonina, hkrati pa melatonin, poleg drugih dejavnikov, povratno uravnava delovanje tega jedra. Melatonergični sistem je usklajen z dnevno-nočnim ritmom preko osvetljenosti mrežnice in vzdraženja retino-hipotalamične poti.^{18,19} Ugotovili so, da sproščanje noradrenalina ponoči aktivira adrenergične receptorje beta, ki so povezani z encimom adenilatno ciklazo. Ta poveča koncentracijo cikličnega AMP, kar povzroči povečano tvorbo in sproščanje melatonina.^{18,19} Pri posamezniku je dnevni vzorec sproščanja melatonina stalen, med posamezniki pa se vzorci sproščanja zelo razlikujejo.^{16,20}

Melatonin je soudeležan pri uravnavanju različnih fizioloških funkcij, kot so: uravnavanje spanja,^{21,22} uravnavanje krvnega tlaka,^{23,24} uravnavanje imunskega sistema,^{25,26} odstranjevanje prostih radikalov,²⁷ zaviranje tumorske rasti,²⁸ uravnavanje delovanja mrežnice²⁹ ter uravnavanje človekovega razpoloženja in vedenja.³⁰ Melatonin večinoma deluje preko aktiviranja membranskih receptorjev za melatonin tipa 1 in 2, ki so povezani z beljakovino G,³¹⁻³³ in jedrnih receptorjev, imenovanih RZR/ROR.³⁴ Ugotovili so, da receptorji tipa 1 uravnavajo amplitudo ritma suprakiazmalnega jedra, receptorji tipa 2 pa zaostanek faze ritma suprakiazmalnega jedra.³⁵

Stres in cirkadiani ritmi

Suprakiazmalno jedro se, podobno kot druge strukture osrednjega živčevja, razvija intrauterino, ostaja pa nezrelo tudi še po rojstvu, kar nakazuje možnost, da vplivajo dejavniki okolja na sam razvoj. V poporodnem obdobju bi tako dejavniki, ki sicer utegnejo vplivati na razvoj osrednjega živčevja, lahko povzročili trajne spremembe v delovanju suprakiazmalnega jedra. Med najpomembnejše dejavnike uvrščajo materino skrb za otroka pred in po rojstvu, ki je lahko ovirana zaradi slabe prehranjenosti, stresa in psihoaktivnih snovi.³⁶ Ugotovili so na primer, da je telesna teža otroka ob rojstvu povezana z izločanjem melatonina v odrasli dobi.³⁷ Tudi predklinični poskusi so dokazali vpliv stresa in slabe prehranjenosti samic glodalcev na spremembe vzorca spanja potomcev, ki so sicer značilni za bolnike z depresijo.³⁶ Pri potomcih samic, izpostavljenih stresu, niso opazili le sprememb spanja, ampak tudi spremenjen vedenjski in hormonski odgovor na stres v odrasli dobi.³⁸⁻⁴⁰ Izgleda, da so v ta odgovor vpleteni epigenetski dejavniki.

Melatonin in depresija

Znano je, da je med depresivno epizodo moteno delovanje živčnih sistemov z različnimi živčnimi prena-

šalci. Ugotovili so, da so med trajanjem depresivne epizode najbolj moteni sistemi s serotoninom, noradrenalinom in dopaminom. Sprva so ugotovljene nižane ravni melatonina pri bolnikih z depresijo razlagali z zmanjšano ravni noradrenalina in serotonina.⁴¹ Novejše raziskave kažejo na bolj zapleteno vlogo melatonina v patofiziologiji depresije. Nekatere raziskave tako ugotavljajo povečano raven melatonina pri bolnikih z depresivno epizodo, druge pa znižano raven,⁴²⁻⁴⁶ kar nakazuje, da so nevrobiološki dejavniki pri posameznih bolnikih z depresivno epizodo različni. Tako naj bi glede na spremembe v delovanju živčnih sistemov obstajali dve glavni skupini bolnikov z depresijo: tisti z zmanjšanim delovanjem dopaminergičnega sistema in drugi z zmanjšanjem delovanjem dopaminergičnega in serotonergičnega živčnega sistema. Slednji naj bi imeli hujšo obliko depresije, bili bolj impulzivni in imeli večje tveganje za samomorilno vedenje.⁴⁷ Izgleda tudi, da sta dopaminergični in melatonergični sistem povezana. Melatoninski receptorji in receptorji za dopamin tipa 1 se pojavljajo v istih področjih možganov in v istih nevronih. Melatonin vpliva na sproščanje in metabolizem dopamina ter na povečanje afinitete dopaminskih receptorjev tipa 1 in 2 za dopamin.⁴⁸ Tudi klinično opisujejo različno izražanje depresivne epizode pri bolnikih z zmanjšanjem izločanja melatonina v primerjavi z bolniki, ki imajo normalno ali povečano izločanje melatonina.⁴⁹ Ugotovili so tudi spremembe v cirkadianem izločanju melatonina pri bolnikih z depresivno epizodo. Tako so v nekaterih raziskavah ugotovili premik faze naprej, pri drugih pa obratno premik faze nazaj.^{50,51,43} kar verjetno zopet kaže na nevrobiološko raznolikost bolnikov z depresivno epizodo.

Vpliv zdravil na melatonergični sistem

Ugotovili so, da antidepresivi vplivajo na izločanje melatonina pri bolnikih z depresivno epizodo. Pri bolniki, ki so prejeli tri tedne dezmetilimipramin, so opazili povečano dnevno amplitudo sproščanja melatonina.⁵² Podobno je tudi imipramin po štirih tednih povečal sproščanje melatonina pri bolnikih z depresijo.⁵³ Podobne rezultate so pridobili tudi v raziskavah z dezipraminom⁵⁴ in bupropionom.⁵⁵ Zanimiv je podoben učinek različnih antidepresivov na izražanje receptorjev za melatonin. Dezipramin in klomipramin v hipokampusu zvečata sintezo mRNA za melatoninske receptorje tipa 1.⁵⁶ Obratno pa fluoksetin, dezipramin in klomipramin znižajo sintezo mRNA za melatoninske receptorje tipa 2.⁵⁶ Izgleda, da endogeni melatonin pripomore k antidepresivnemu učinku v odvisnosti od izražanja lastnih receptorjev. Doslej uporabljeni antidepresivi posredno spreminijo razmerje med melatoninskimi receptorji tipa 1 in 2 ter omogočijo endogenemu melatoninu, da izboljša antidepresivni učinek.⁵⁶ Nasprotno pa visoki odmerki melatonina (5–10 mg/dan 100-krat višja plazemska koncentracija od običajne) ne delujejo antidepresivno, saj zaradi specifične internalizacije receptorjev privedejo do zmanjšanja števila receptorjev za melatonin.⁵⁷⁻⁵⁹ Podobno tudi remelteon, ki specifič-

no veže receptorje za melatonin v suprakiazmalnem jedru, ne vpliva na odpravljanje depresije in se uporablja za odpravljanje nekaterih motenj spanja.⁵⁸ Zanimivo je delovanje agomelatina. Deluje hkrati na serotonergični in melatonergični sistem in je od omejenih spojin edina, katere antidepresiven učinek je bil dokazan v številnih kliničnih raziskavah.⁶⁰⁻⁶² Antidepresivni učinek je povezan z mehanizmom delovanja tega antidepresiva na receptorski ravni. Agomelatin deluje kot agonist za melatoninske receptorje tipa 1 in 2 ter kot antagonist za serotoninske receptorje tipa 2C.⁶³

Zaključki

Verjetno se bolniki z depresivno epizodo na nevrobiološki ravni med seboj razlikujejo. Morda bo v prihodnje, z izboljšanjem klasifikacije psihičnih motenj, mogoče razlikovati med bolniki z depresijo glede na nevrobiološko motnjo. V sedanji klinični praksi je mogoče po neuspelem zdravljenju z enim antidepresivom poskusiti z antidepresivom, ki ima drugačen mehanizem delovanja. Z vstopom zdravil, ki neposredno delujejo na melatonergični sistem, bo v prihodnje mogoče pomagati skupini bolnikov z depresijo, pri katerih je nevrobiološka osnova za razvoj psihične motnje nepravilno delovanje živčnih sistemov, ki uravnava cirkadiane ritme.

Literatura

1. Philipp M, Maier W, Delmo CD. The concept of major depression. I. Descriptive comparison of six competing operational definitions including ICD-10 and DSM-III-R. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 258–65.
2. Parker G. Through a glass darkly: the disutility of the DSM nosology of depressive disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 879–86.
3. Remick RA. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and *Can Med Assoc J* 2002; 167: 1253–60.
4. Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 189–206.
5. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 241–6.
6. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
7. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 647–76.
8. Zeitzer JM, Khalsa SB, Boivin DB, Duffy JF, Shanahan TL, Kronauer RE, Czeisler CA. Temporal dynamics of late-night photic stimulation of the human circadian timing system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R839–44.
9. Jewett ME, Kronauer RE, and Czeisler CA. Phase-amplitude resetting of the human circadian pacemaker via bright light: a further analysis. *J Biol Rhythms* 1994; 9: 295–314.
10. Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase-response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003; 549: 945–52.
11. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC: Carnegie Institution; 1919.
12. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sánchez R, Ríos CD, et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 1986; 233: 667–71.
13. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989; 244: 1328–33.

14. Czeisler CA, Richardson GS, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. *Photochem Photobiol* 1981; 34: 239-47.
15. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000; 526: 695-702.
16. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 177-95.
17. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40: 911-25.
18. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 175-90.
19. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
20. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, Klerman EB, Shanahan TL, Dijk DJ, Czeisler CA. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 1999; 107: 432-6.
21. Monti JM, Alvarino F, Cardinali D, Savio I, Pintos A. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 28: 85-98.
22. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995; 346: 1491.
23. Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, Duckles SP. Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 67-9.
24. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192-7.
25. Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Pandi-Perumal SR. Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? *J Neuroimmunol* 2005; 158: 106-11.
26. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 167-79.
27. Reiter RJ, Tan DX, Maldonado MD. Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J Pineal Res* 2005; 39: 215-6.
28. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 113-32.
29. Dubocovich ML, Masana MI, Benloucif S. Molecular pharmacology and function of melatonin receptor subtypes. *Adv Exp Med Biol* 1999; 460: 181-90.
30. Srinivasan V. Melatonin, biological rhythm disorders and phototherapy. *Indian J Physiol Pharmacol* 1997; 41: 309-28.
31. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005; 27: 101-10.
32. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994; 13: 1177-85.
33. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slangenaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8734-8.
34. Wiesenberg I, Missbach M, Kahlen JP, Schröder M, Carlberg C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 327-33.
35. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007; 8(Suppl 3): 34-42.
36. Kennaway DJ. Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 398-402.
37. Kennaway DJ, Flanagan DE, Moore VM, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. The impact of fetal size and length of gestation on 6-sulphatoxymelatonin excretion in adult life. *J Pineal Res* 2001; 30: 188-92.
38. Maccari S, Piazza PV, Kabbaj M, Barbazanges A, Simon H, Le Moal M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci* 1995; 15: 110-6.
39. Vallée M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997; 17: 2626-36.
40. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 119-27.
41. Arendt J. Melatonin: a new probe in psychiatric investigation? *Br J Psychiatry* 1989; 155: 585-90.
42. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulphatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1-12.
43. Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 558-67.
44. Sekula LK, Lucke JF, Heist EK, Czambel RK, Rubin RT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XV: Mathematical modeling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Psychiatry Res* 1997; 69: 143-53.
45. 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: 1009-13.
46. Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA. A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 260-5.
47. 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: 138-51.
48. Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Akhisaroglu M, Dwivedi Y, et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136: 45-53.
49. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39: 367-82.
50. Wehr TA, Schwartz PJ, Turner EH, Feldman-Naim S, Drake CL, Rosenthal NE. Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci Lett* 1995; 194: 105-8.
51. Branchey L, Weinberg U, Branchey M, Linkowski P, Mendlewicz J. Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1982; 8: 225-32.
52. Thompson C, Mezey G, Corn T, Franey C, English J, Arendt J, Checkley SA. The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 389-93.
53. Hariharasubramanian N, Nair NP, Pilapil C, Isaac I, Quirion R. Effect of imipramine on the circadian rhythm of plasma melatonin in unipolar depression. *Chronobiol Int* 1986; 3: 65-9.
54. Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 406-10.
55. 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: 150-4.
56. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses* 2007; 69: 120-4.
57. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1119-21.
58. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 48-52.
59. Gerdin MJ, Masana MI, Ren D, Miller RJ, Dubocovich ML. Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 931-9.

60. Léo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonineric agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-47.
61. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-33.
62. Lemoine P, Guilleminault 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: 1723-32.
63. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonineric and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177: 448-58.

Prispelo 2008-07-22, sprejeto 2008-10-14