

멜라토닌과 수면

김지현* · 이향운

이화여자 대학교 의과대학 이화의료원 신경과

Melatonin and human sleep

Jee Hyun Kim, M.D. *, Hyang Woon Lee, M.D.

Departments of Neurology, Ewha Medical Center, College of Medicine, Ewha Womans University

Melatonin is a hormone produced in pineal gland. It has a circadian rhythm, which is driven by the suprachiasmatic nucleus. High levels of melatonin are present in the bloodstream during the normal time of sleep at night and low levels are present during the waking day. Bright light suppresses the secretion of melatonin. It is thought of as a neuroendocrine transducer of the light-dark cycle and may have a role in the biologic regulation of sleep and circadian rhythm. Many experiments and clinical trials of exogeneous melatonin suggest it has some effects for sleep promotion and chronobiotic effect (phase-shifting effect), especially in the person with decreased serum melatonin level and at that time when physiologically low serum level. Recently, melatonin is used for treatment of phase advancement in the patients with delayed sleep phase syndrome, entrainment of free-running circadian rhythm of totally blinded person, shift workers with sleep problems and overcoming jet lag. This article reviews recent knowledge of the function and clinical usefulness of melatonin.

Key Words : Melatonin, Pineal gland, Circadian rhythm, Sleep

서론

멜라토닌(melatonin)은 제3 뇌실의 후부에 위치한 송과체(pineal gland)에서 만들어지는 호르몬이다. 인간과 같은 포유류뿐만 아니라 조류, 어류, 양서류에서도 분비되는 호르몬으로 밤에 호르몬의 혈중농도가 오르므로 수면과 관계 있다고 생각하기 시작하였다. 그러나 주행성 동물뿐만 아니라 실제로 밤에 활동하는 야행성동물의 일부에서도 밤에 호르몬이 증가하는 주기를 보이므로 종에 따라서 멜라토닌의 역할의 차이가 있는 것으로 생각되어지고 있다.¹

멜라토닌이 처음 알려진 것은 멜라닌 색소들을 응집시킬 수 있는 성질 때문에 생기는 현상, 즉 소의 송과체를 갈아 물

에 타 개구리의 피부에 떨어뜨리자 개구리의 피부색이 열리는 것을 관찰했을 때였다.² 이후 1958년 예일대학교의 Lerner가 송과체에서 만드는 호르몬을 처음 분리하고 멜라토닌(melatonin)으로 이름을 붙였다.³ Julius Axelrod들이 멜라토닌이 세로토닌(serotonin)으로부터 합성되어짐을 밝혔고 멜라토닌의 분비에 일주기성 리듬이 있음을 알게 되었다.⁴⁻⁶ 이들은 1962년에 멜라토닌이 일종의 생물학적 시계의 역할을 한다는 가설을 제시하였다.⁴ 현재 포유류에서 멜라토닌은 낮의 길이에 따른 계절적인 기능을 위하여 낮의 길이에 대한 정보를 전달하는 기능을 하는 것으로 알고 있다.⁷ 체내의 멜라토닌 농도의 변화는 심부 체온과 함께 인간의 일주기성 리듬에 대한 정보를 제공한다. 최근에는 일부 일주기성 수면장애의 치료로 멜라토닌을 사용하고 있으며 멜라토닌의 복용효과에 대한 연구가 불면증과 일주기성 수면장애의 치료를 위해 지속되고 있다.

본 중설에서는 현재까지 알려진 멜라토닌의 기능과 임상에서의 적용에 대해 살펴보았다.

* Address of correspondence

Jee Hyun Kim, M.D.

Ewha Medical Center, College of Medicine, Ewha Womans University 911-1, Mokdong, Yangcheon-Ku, Seoul, 158-710, Korea
Tel: 02-2650-2763 Fax: 02-2650-2652
E-mail: fever26@paran.com

1. 멜라토닌의 생성 및 분비의 조절

멜라토닌, 즉 N-acetyl-5-methoxytryptamine은 주로 송과체에서 생산되며 망막과 장에서도 일부 생성되나 이들의 의미는 아직 알려져 있지 않다. 매우 지용성인 호르몬이며 대사는 주로 간에서 되며 주요한 대사물은 6-sulphatoxy-melatonin으로 소변으로 배설된다. 이는 혈중 멜라토닌의 농도와 일치한다. 멜라토닌의 반감기는 30분에서 53분이다.⁹

멜라토닌의 합성과정은 Figure 1에서 보는 것처럼 tryptophan 으로부터 tryptophan hydroxylase에 의하여 5-hydroxytryptophan이 되고 이 것이 aromatic aminoacid decarboxylase에 의하여 세로토닌이 되는 과정으로 시작한다. 세로토닌은 멜라토닌 합성과정 중 rate-limiting 효소인 N-acetyl transferase(N-AT)에 의하여 N-acetyl serotonin이 된 후 다시 HIOMT(hydroxyindole O-methyltransferase)에 의해 멜라토닌이 된다.^{4,5} 쥐의 송과체를 배양한 실험 및 쥐의 생체내 실험에서 에피네프린, 노어에피네프린, isoproterenol과 같은 교감성 아민(sympathomimetic amine)을 투여시 멜라토닌의 합성이 증가되고 세로토닌을 직접 투여시

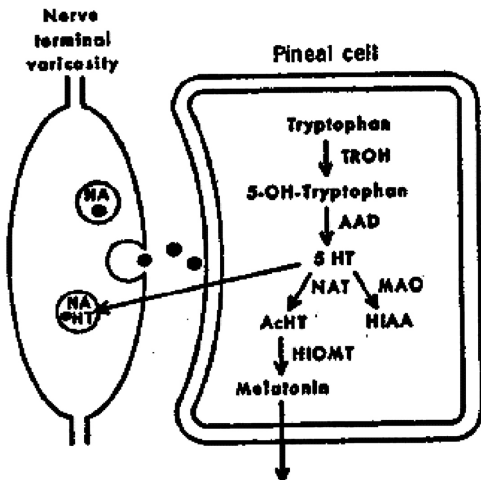


Figure 1. The synthesis of melatonin in pineal cell. In the biosynthesis of melatonin, tryptophan is first converted by tryptophan hydroxylase to 5-hydroxytryptophan, which is decarboxylated to serotonin (5 HT) by aromatic aminoacid decarboxylase. The synthesis of melatonin from serotonin is catalyzed by N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase. Pineal gland is innervated by sympathetic nerve and synthesis of melatonin is controlled by noradrenaline (TROH, tryptophan hydroxylase; AAD, aromatic aminoacid decarboxylase; 5 HT, serotonin; NAT, serotonin N-acetyltransferase; MAO, monoamine oxidase; AchT, N-acetyl serotonin; HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; HIOMT, hydroxyindole O-methyltransferase; NA:noradrenaline) (Julius Axelrod, The pineal gland: A neurochemical transducer. Science. 1974;184:1341-1348).

변화가 없었다. propranolol과 같은 베타수용체 차단제를 투여시 멜라토닌의 합성이 억제되었으나 알파수용체 차단제는 억제 효과가 없어 송과체에서의 멜라토닌의 합성은 교감신경에 의한 베타수용체의 자극으로 인한 것이며 이는 속도 조절효소인 N-AT의 합성의 변화에 따른 것으로 밝혀졌다.⁴ 송과체 내에서 멜라토닌을 만드는 전구물질인 세로토닌은 멜라토닌과 N-AT와는 정반대의 일주기성 리듬을 가지게 된다.

멜라토닌의 일주기성 리듬은 주요한 일주기 페이스메이커(pacemaker)인 시상하부의 시교차상핵에 의해 생성되는 내인성 리듬이다. 양측 시교차상핵의 병변이나 상경부 신경절(superior cervical ganglion)을 제거한 후 송과체에서의 멜라토닌(혹은 세로토닌)의 일주기리듬이 없어졌다.^{4,7} 멜라토닌은 어두워지기 시작하면(저녁 7-8시)에 올라가기 시작하여 새벽 2시-4시경에 가장 높은 농도를 유지하다가 천천히 낮아지면서 깨어나서 낮에 가장 낮아진다(Figure 2).^{4,10}

역행성 축삭이동을 하는 pseudorabies virus를 쥐의 송과체에 주입하여 신경 경로를 시각적으로 보여준 실험에서 볼 수 있듯이 송과체와 시교차상핵은 신경경로(neural pathway)로 연결되어 있다.⁸ 시교차상핵은 시상하부의 실방핵(paraventricular nucleus)에 대해 GABA를 통한 억제를 하고 있다. 실방핵은 glutamate를 통하여 상부 흥수의 중간 가쪽 세포기둥(intermediolateral cell column)을 자극하고 여기에서 분비된 아세틸콜린은 상경부신경절을 다시 자극하여 교감신경을 통하여 노어에피네프린이 분비되어 송과체에서의 N-AT의 활성화로 멜라토닌 생성과 분비가 시작된다.^{7,9} 사람과 대부분의 주행성 동물들은 휴지-활동기(rest-active) 주기에 따라서 시교차상핵의 활동의 주기를 가지고 있다. 즉, 낮에는 시교차상핵 신경세포들이 활성화되면서 실

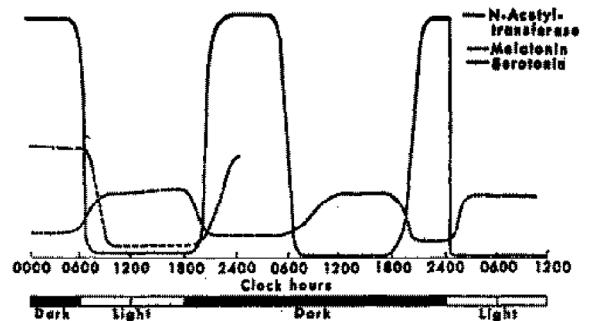


Figure 2. Circadian rhythms in pineal N-acetyltransferase, serotonin, and melatonin. Melatonin and N-acetyltransferase are decreased under influence of light in daytime and they increase after onset of darkness and pineal serotonin also has the circadian rhythm of 180° out of their phase (Julius Axelrod, The pineal gland:A neurochemical transducer. Science. 1974;184:1341-1348).

방핵 신경세포의 지속적인(tonic) 흥분도를 억제하여 멜라토닌의 생산이 억제된다 그러나 보통 자는 시간인 밤에는 시교차상핵 신경세포들의 활동이 저하되어 있어 실험핵에 대한 억제제가 약화되므로 멜라토닌의 생산이 증가된다.¹

이러한 멜라토닌의 일주기성 리듬을 조절하는 중요한 인자는 빛이다. 빛은 멜라토닌의 일 주기성 리듬을 만드는 것이 아니라 시교차상핵에 의해 생성되는 내인성 리듬을 entrain, 즉 강하게 동조화(synchronizing)시킨다. 이러한 내인성 리듬은 멜라토닌과 반대의 리듬을 가진 송과체내의 세로토닌의 24시간 주기 리듬이 지속적인 어둠속에서도 유지되는 것을 확인한 실험과 빛을 감지하지 못 하는 전맹환자에서도 멜라토닌의 리듬이 있는 것을 관찰한 것으로 알 수 있다.^{4,11} 시교차상핵은 낮에는 망막시상하부로(retinohypothalamic tract)을 통하여 빛의 정보를 받고 위에 설명한 경로를 통해 멜라토닌의 생산과 분비를 억제하게 되고 밤이 되면 멜라토닌의 생성과 분비가 촉진된다. 또한 정상적으로 멜라토닌의 분비가 증가하는 밤에 충분한 시간만큼 강한 빛을 쏘게 되면 멜라토닌의 분비가 억제된다. 낮에 어둡게 하고 밤에 빛을 쏘이게 되면 멜라토닌의 리듬이 반대로 된다.^{4,6} 나이가 든 경우 멜라토닌의 농도와 빛에 의한 멜라토닌의 분비의 억제가 감소한다.²⁶

멜라토닌은 시교차상핵에 주로 위치하는 멜라토닌 수용체를 통하여 직접 되먹임작용(feedback)을 하게 된다.^{9,10,12}

2. 멜라토닌 수용체와 멜라토닌의 작용기전

시교차상핵에 위치하는 멜라토닌 수용체는 높은 친화력을 가진 ML1과 낮은 친화력을 가진 ML2가 있다.¹¹ ML1에는 2개의 아형 Mella & Mellb이 알려져 있다.^{9-10,12} 이 두 아형의 수용체는 작용이 다른 것으로 알려져 있다. Mella에 멜라토닌이 붙게 되면 시상교차핵의 신경세포의 전기적인 활성도를 급성으로 억제한다.¹² 이 기전에 의해 아래에서 언급한대로 멜라토닌의 급성 수면유도의 효과를 설명할 수 있다. Mellb는 주로 위상변이(phase-shifting)효과를 가져오는 것으로 보고되어 있다.¹²

3. 멜라토닌의 수면에 대한 효과

멜라토닌과 수면의 관계는 자는 시간인 밤에 멜라토닌의 농도가 증가하는 사실과 함께 멜라토닌의 분비가 시작하는 시간과 저녁에 졸림의 시작이 일치함을 보여주는 보고들, 또한 유아가 멜라토닌의 주기적인 분비가 시작되는 3개월부터 밤잠이 공고해지고 수면-각성주기가 안정화되는 양상으로부

터 간접적으로 알 수 있다.¹³

수면에 대한 효과를 직접 보기 위하여 멜라토닌을 투여하는 무수한 임상 연구가 시행되었다. 다양한 용량과 시기, 정상군 또는 환자군 등 다양한 디자인의 임상연구들이므로 결과들이 항상 일치하는 것은 아니었다. 그러나 다양한 연구들을 정리해보면 공통적인 결론이 어느 정도 존재한다. 즉, 멜라토닌은 수면촉진의 효과와 위상변이의 효과가 있다.

1) 수면촉진의 효과 : 정상적인 각성시간인 낮에 투여한 경우

건강한 사람을 대상으로 하여 멜라토닌을 투여한 경우 투여 시간은 대개 정상적으로 깨어 있는 시간에 낮잠 자는 시간을 정해서 직전에 주거나 평소 자는 시간보다 몇 시간 전, 즉 멜라토닌의 혈중 농도가 오르기 시작하기 직전에 주었다.

정상적으로 내인성 멜라토닌의 혈중 농도가 낮은 낮에 멜라토닌을 주게 되면 한번 먹는 양에도 위약을 복용한 군에 비해 수면 잠복기가 짧아지고 주관적인 졸림증이 증가하며 시각적, 청각적 검사를 수행할 때 반응시간이 길어진다고 보고되어 있다.¹³

0.1mg에서 80mg까지 다양한 용량으로 연구가 이루어졌는데 용량의존성에(dose-dependency)에 대해서는 연구에 따라 차이가 있었다. Wurtman등은 10mg, 20mg, 40mg, 80mg을 복용하였을 때는 각 용량간의 수면촉진효과에 차이가 없었으나 0.1mg, 0.3mg, 1mg, 10mg 을 복용하였을 때는 0.1mg 용량에서는 수면촉진효과가 매우 적어 이는 용량의존성이 있음을 보여주었다.¹³ 이것은 복용하는 멜라토닌이 생리적 용량(physiologic dose)이냐에 따라 연구결과가 차이가 있는 것으로 생각하고 있다. 즉, 정상적인 밤의 멜라토닌의 혈중 농도는 50~200pg/ml로, 적은 용량의 멜라토닌을 복용하여 생리적인 농도(physiologic concentration) 내의 범위로 멜라토닌이 증가하는 경우에는 수면촉진효과가 용량의존성을 가지게 된다. 그러나 약리학적인 용량(pharmacologic dose)의 멜라토닌을 복용하게 되면 이미 생리적인 농도이상에서는(>200pg/ml) 용량의존성이 없게 된다.¹³ 효과적인 멜라토닌의 용량은 정립되어 있지 않다. 그러나 0.5mg까지는 복용시 정상 범위내의 혈중 농도에 다 다르지만 그 이상의 경우는 농도를 뛰어넘게 된다. 대략 멜라토닌 0.5mg이 생리학적 용량과 약리학적 용량의 기준점(cutoff) 용량이다.⁹ 그러나 Hughes 등이 1mg, 10mg, 40mg의 멜라토닌의 복용 효과를 수면다원검사를 시행하여 비교한 결과 모든 용량에서 위약에 비해 수면잠복기는 짧아졌으나 전체수면시간의 증가와 수면 후 각성(Wakefulness after sleep onset :WASO)의 감소, 수면 구조상 2기 수면의 증가는 10mg과

40mg에서만 유의하게 보여 수면의 강화(consolidation)에
서는 오히려 약리학적 용량이 필요한 것으로 생각된다. 또한
이 연구에서는 10mg이나 40mg의 멜라토닌을 복용했을 때
에 체온의 감소가 함께 생겨 수면촉진효과가 체온의 감소에
의한 것으로 주장하였다.¹² 그러나 생리적 용량에서는 체온
에 대한 효과가 없어 이 기전으로만 설명할 수 없다.⁷

2) 수면 촉진의 효과 : 정상적인 수면시간인 밤에 투여한
경우

멜라토닌의 혈중농도가 올라가 있는 밤시간에 멜라토닌을
복용한 경우에 대해서는 낮에 복용했을 때와는 달리 매우 다
양한 결과가 제시되었다. 0.3mg 또는 1mg을 정상인에게 9
시에 준 경우 수면 잠복기를 줄이고 수면효율을 증가시킨다
고 한 보고도 있고,¹⁵ 1mg과 5mg을 10시 45분에 준 경우
는 큰 변화가 없다는 보고도 있다.¹⁶

혈중 멜라토닌 농도가 정상인 수면유지에 어려움이 있는
노인 불면증 환자에게 멜라토닌을 3주 준 연구에서는 큰 효
과가 없었다.⁹ 그러나 혈중 멜라토닌의 농도가 감소되어 있
는 불면증 환자에서는 멜라토닌이 수면 잠복기를 감소시키고
WASO를 감소시키며 수면효율을 증가시키는 효과가 있었
다.²⁵ 이때 특징적인 것은 낮에 한 번 주어 효과가 있었던 것
과는 달리 오랜 시간 복용할수록 수면촉진효과가 있는 것으
로 밝혀졌다. 또한 benzodiazepine계열의 수면제와는 달리
내성이 나타나지 않으며 carryover 효과(약을 끊어도 효과
가 지속되는 것)를 가진다.⁹

알츠하이머 치매나 파킨슨씨병 환자에게 멜라토닌을 준 경
우 통계적으로 유의하지 않았지만 총 수면시간을 증가시키는
경향이 있었다.^{17,18}

3) 수면위상의 변화

지연성 수면위상 증후군환자에서는 멜라토닌이 수면위상
을 전진시키는 것으로 알려져 있다.^{19-21,23} 초저녁에 주는 멜
라토닌은 밤에 생기는 내인성 멜라토닌의 증가를 일찍 일어
나게 만든다. 5mg의 멜라토닌을 9시경 매일 4주 동안 복용
한 경우 위약에 비해 잠드는 시간과 기상시간을 전진시키는
효과를 보였다.²¹ 또한 한번의 멜라토닌의 복용으로도 다음
날의 용량의존성을 보이면서 수면위상이 전진되는 효과도 관
찰되었다.²³ 멜라토닌을 복용하는 시간을 새벽부터 저녁까지
점점 앞당기게 되면 수면위상을 전진시키는데 더 도움이 된
다고 한 보고도 있으며 잠자기 5시간, 3시간, 1시간 전에 각
각 0.5mg의 적은 용량을 3번을 연속으로 주는 것을 제시한
논문도 있었다.¹⁹ 또한 아침에 광치료를 같이 하는 경우 수면
위상을 정상으로 회복시키는데 도움이 된다.

Dim light melatonin onset(DLMO)은 널리 사용되는
민을 만한 일주기리듬의 지표로 혈장이나 침의 멜라토닌으로
쉽게 측정할 수 있다. 저녁 때 30분이나 한 시간 간격으로
채취하면 어느 기준점 이상으로 오르기 시작하는 점을 찾을
수 있고 그 점이 바로 DLMO이다. 멜라토닌의 생산 및 분비
가 빛에 의해 억제되는 것을 방지하기 위하여 정해진 빛 조
건에서 검사를 시행한다(낮:250~300lux, 밤:<50lux).

멜라토닌의 투여 시간과 수면위상의 변화에 대한 관계는
위상-반응-curve에 따라 결정되는데 멜라토닌의 농도가 가
장 올라간 시점, 즉, 심부체온이 가장 낮은 시간을 기준으로
하여 직전과 직후를 포함하여 멜라토닌의 농도가 감소하는
시기(이른 아침)에 멜라토닌을 주는 경우는 위상을 지연시키
고 멜라토닌의 농도가 가장 낮을 때와 오르기 시작할 때 즉
DLMO에 주게 되면 위상을 지연시키는 것으로 알려져 있다
(Figure 3).²⁰ 그러나 지연성 수면위상증후군 환자에서는
여러 용량에서 모두 효과가 있는 반면에 전진성 수면위상증
후군 환자에서는 멜라토닌의 수면위상지연 효과는 논란의 여
지가 있다. 0.05~5mg을 한번 오전에 주었을 때 용량의존
성을 보이면서 위상이 지연된다고 한 보고도 있는 반면 5mg
을 준 다른 보고에서는 위상지연효과가 관찰되지 않았다.²²
약리학적인 용량을 아침에 복용한 경우 오후까지 멜라토닌의
농도가 지속되면서 위상지연효과와 위상전진효과가 서로 상
쇄되는 것으로 추정하고 있기도 하다.

위상변이의 효과와 함께 멜라토닌은 고정(entrainment)
의 효과를 가진다. 빛을 감지하지 못 하기 때문에 24시간 주

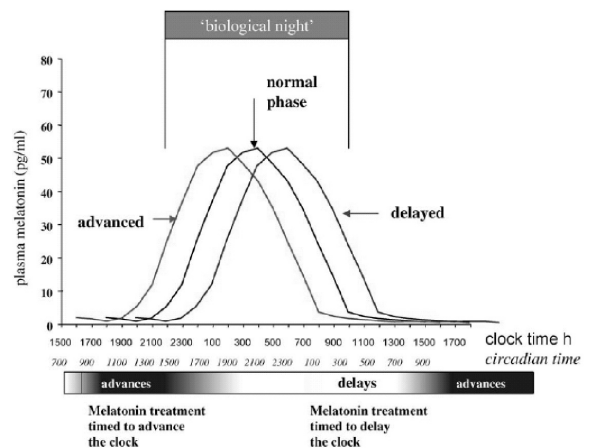


Figure 3. Diagram to illustrate the timing of melatonin treatment, relative to the endogenous melatonin rhythm, to induce phase advances or phase delays. The probability of obtaining advances or delays is maximum in the totally dark or the totally light sections of the bar, in grey areas individual differences are apparent (Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev 2005; 9:25-39).

기에 동조화될 수 없는 free running(비 24시간성) 일주기를 가진 전맹환자에서 멜라토닌을 일정한 시간, 즉 원하는 취침시간에 지속해서 주는 경우 24시간으로 주기를 고정할 수 있다는 것은 공통적으로 인정되는 사실이다.²⁴

최근 시차 때문에 생기는 불면증과 주간 졸림증등을 해결하기 위하여 광치료와 함께 멜라토닌의 투약이 활발히 연구되고 있다. 우리나라에서 미국으로 가는 것처럼 동쪽으로 비행하는 경우 가기 3-5일 전부터 미리 위상전진을 유도하는 시도가 이루어지고 있다. 즉 멜라토닌의 복용과 아침의 광치료를 함께 한 경우 위상전진이 되어 시차 증후군의 증상이 없었다는 최근 보고가 있다.²⁷ 또한 교대근무자들에게 역시 근무시간이 바뀌기 전에 먼저 수면위상의 변화를 유도하여 바뀐 근무시간에 제대로 적응할 수 있도록 하는 노력이 이루어지고 있다.²⁸

요 약

멜라토닌은 수면 촉진 효과와 위상변이의 효과가 있으므로 free running 일주기성 수면장애, 지연성 수면위상 증후군, 시차 증후군, 교대 근무 수면장애 등의 치료에 이용할 수 있다. 또한 정상 멜라토닌의 농도가 감소되어 있는 불면증 환자에서 효과가 있는 것으로 나타났다. 현재까지 정해져 있는 용량이나 기간 등의 확실한 프로토콜은 없다. 그러나 위의 질환에서 생리학적인 용량으로 써볼 수 있을 것으로 생각된다. 우리나라에서는 멜라토닌의 임상적인 적용에 대한 시도 및 연구가 전무한 실정으로 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCE

1. Zhdanova IV, Geiger DA, Schwagerl AL, Leclair OU, Killiany R, Taylor JA et al. Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates. *Physiol behav* 2002;75:523-529.
2. McCord CP, Allen FP. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 1917;23:207-224.
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightening melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.
4. Axelrod J. The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science* 1975;184:1341-1348.
5. Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science* 1960;131:1312-1313.
6. Snyder SH, Zweig M, Axelrod J, Fischer JE. Control of the circadian rhythm in serotonin content of the rat pineal gland. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 1964;301-304.

7. Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005;20:291-303.
8. Teclerariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol* 1999;406:171-182.
9. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2005;395-404.
10. Amnon Brzezinski. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336:186-195.
11. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 1995;332:6-11.
12. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK et al. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997;19:91-102.
13. Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: A sleep-promoting hormone. *Sleep* 1997;20:899-907.
14. Hughes RJ, Badia Pietro. Sleep promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in human. *Sleep* 1997;20:124-131.
15. Zhdanova IV, Wurtman Rt, Lynch HJ. Sleep inducing effects of low doses of melatonin injected in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:552-558.
16. James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacol* 1987;1:41-44.
17. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schagger K, Gamst A, Grundman M, Thomas R et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003; 26:893-901.
18. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in parkinson's disease. *Sleep Med* 2005;6:459-466.
19. Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, Uchiyama M, Shibui K, Kim K et al. Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry clin Neurosci* 2000;54:381-382.
20. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25-39.
21. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001;63:40-48.
22. Wirz-Justice A, Werth E, Renz C, Muller S, Krauchi K. No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration. *J Pineal Res* 2002;32:1-5.
23. Deacon S, Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res* 1995;688:77-85.
24. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh A, Bird AC, DeFrance R. Relationship between Melatonin rhythms and visual loss in the

- blind. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3763-3770.
25. Haimov I, Lavic P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18:598-602.
26. Herljevic M, Middleton B, Thapan K, Skene DJ. Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol* 2005;40:237-242.
27. Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ, Smigh MR, Fogg LF, Eastman CI. Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
28. Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. Bright light, dark, and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev* 2002;6:407-420.