

Melatonine

Neurobiologische achtergronden en neuropsychiatrische toepassing bij kinderen

C. DEBRUYNE

ACHTERGROND De toepassing van melatonine voor medische doeleinden bij kinderen steunt op wetenschappelijk onderzoek naar de eigenschappen van het product en op ervaring door empirisch gebruik bij bepaalde populaties. De kennis kent een gestage groei en toetsing in onderzoeken bij kinderen.

DOEL De huidige kennis over de toepassing van melatonine in beeld brengen en de klinische relevantie belichten.

METHODE Literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases PsycINFO en PubMed met de zoektermen 'melatonin', 'child*' en 'adolescen*'.

RESULTATEN Melatonine is een vetoplosbaar neurohormoon dat, geproduceerd in het corpus pineale, via een feedbackcircuit een circadiane secretie vertoont. Het heeft verschillende neurobiologische werkingsmechanismen, met chronobiotische, hypnotische, anticonvulsieve, anxiolytische en antioxidatieve effecten. De literatuur is eensgezind over effectiviteit en kortetermijnveiligheid van het gebruik van melatonine met een chronobiotisch en hypnotisch doel, in geval van een gestoorde melatoninesecretie. Voor de indicatiestelling dient een vierentwintiguursprofiel gemaakt te worden. Hiermee kan men het moment van de nachtelijke stijging in de secretie vergelijken met de gewenste inslaaptijd. Er is nog onvoldoende kennis over de effecten bij langdurig gebruik en de interactie met de puberteitsontwikkeling. Over de rol bij stemmingsstoornissen is nog geen consensus bereikt. Recent is er ook meer interesse voor de werking bij paroxismale verschijnselen en de betrokken mechanismen.

CONCLUSIE Melatonine is een product dat zeker toepassingsmogelijkheden heeft, mits met een nauwkeurige indicatiestelling en op gecontroleerde manier toegediend. Vooralsnog blijft de plaats van melatonine binnen het kader van goed wetenschappelijk onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 107-117]

TREFWOORDEN adolescent, kind, melatonine, therapeutisch gebruik

Sinds een succesvolle behandeling van een kind met melatonine in 1991 door Palm e.a. (1997) werd beschreven, brengt de wetenschappelijke literatuur in toenemende mate publicaties over kinderen. De toepassing voor medische doeleinden steunde aanvankelijk op extrapolaties uit kennis over de karakteristieken van het product en op er-

varing met het empirische gebruik bij klinische populaties. Onderzoeken bevestigen sommige ervaringen en de toepassingsgebieden worden groter. Dit artikel beperkt zich tot het gebruik van melatonine bij kinderen in een neuropsychiatrisch perspectief. Daarbij wordt het volgende besproken: Wat is melatonine? Hoe werkt het? Hoe

veilig is het? En is er een plaats voor melatonine binnen het gamma van de ons bekende therapeutische middelen.

METHODE

In november 2004 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases PsycINFO en PubMed met de zoektermen 'melatonin', 'child*' en 'adolescen*'. Deze combinatie leverde 226 items op. De zoekactie naar 'melatonin' werd verfijnd met 'melatonin'/'therapeutic-use' en leverde 296 items op. Niet alle artikelen zijn in het overzicht opgenomen. Redenen hiervoor zijn: overlapping van de inhoud met andere artikelen, te exemplarische beschrijvingen in geval van casuïstiek, of toepassingsgebieden buiten de beoogde domeinen. Vooral artikelen in het Nederlands of het Engels waarin casuïstiek en onderzoeken bij kinderen worden beschreven zijn, samen met enkele overzichtsaikelen, in de literatuurlijst opgenomen.

RESULTATEN

Biochemie

Melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is een klein vetoplosbaar indolamine en kan vlot door de meeste membraanbarrières. Synthese gebeurt voornamelijk door het corpus pineale (epifyse). Kleinere hoeveelheden komen ook onafhankelijk voor in andere weefsels en hebben daar hoofdzakelijk een lokale functie. Ook voedsel kan een bron van melatonine bevatten en resulteren in een verhoging van het plasmagehalte (Jan, Freeman e.a. 1999).

In het corpus pineale wordt melatonine gesynthetiseerd in de pinealocyten. De productie staat er onder noradrenerge controle via adrenerge receptoren. Ook andere receptoren kunnen de synthese beïnvloeden. De pinealocyten bevatten alle enzymen die nodig zijn voor de synthese, vanaf de circulerende vorm van het aminozuur tryptofaan tot het eindproduct melatonine (Miles & Philbrick 1988). Het gesynthetiseerde melatonine kan

slechts korte tijd gestapeld worden en komt vrij bij stimulatie door noradrenaline. Na secretie komt het voor in de liquor cerebrospinalis, het bloed, de urine en het speeksel. Door de grote lipofilie bereikt het in de hersenen spiegels die tot 10 keer hoger liggen dan de serumspiegels. In het hersenweefsel zijn twee types receptoren (ML-1 en ML-2) aangetoond.

Het melatonine wordt vooral via het plasma naar het doelorgaan vervoerd. Het is voor 70% gebonden aan plasma-albumine en heeft een halfwaardetijd van 30 tot 53 minuten. De metabolisering gebeurt voornamelijk door de lever. Door het P450-oxidase-enzymstelsel wordt melatonine gehydroxyleerd. Daarna wordt het geconjugeerd en via de urine en de feces geëxcreteerd. In de hersenen wordt een ander metaboliet gevormd. Soms komt ongemetaboliseerd melatonine voor in de urine met dezelfde concentratie als in het plasma.

Relevante neuroanatomie

Melatonine komt voor in verschillende hersengebieden. De receptoren met hoge affiniteit bevinden zich vooral in de hypothalamus, het striatum en de hippocampus. De hoogste concentraties melatonine worden aangetroffen in het corpus pineale, waar het geproduceerd wordt en van waaruit het de functies van het centraal zenuwstelsel beïnvloedt (Miles & Philbrick 1988). De melatonineproductie is gekoppeld aan het circadiane ritme van het licht. Het licht valt op de retina en veroorzaakt signaaltransductie via de tractus retinohypothalamicus naar de nucleus suprachiasmaticus (NS) van de anterieure hypothalamus, de nucleus paraventricularis en het laterale gebied van de hypothalamus. Daarnaast kan de lichtstimulus ook via het retinogeniculostriale visuele systeem de NS bereiken. Vanuit de hypothalamus gaat het signaal via het reticulair en het spinale systeem verder naar de cervicale ganglia, en ten slotte via de postganglionaire sympatische vezels naar het corpus pineale. Daar wordt het gebonden aan de β -adrenerge receptoren op de pinealocyt en dit leidt tot een inhibitie van de melatoninepro-

ductie. Melatonine heeft op zijn beurt een signaalwaarde voor de NS. Zowel de NS als het corpus pineale ontvangen nog bijkomende input van de hersenen (Jan, Freeman e.a. 1999).

Melatonineproductie volgens leeftijd

Intra-uterien wordt door de foetus geen melatonine geproduceerd. Via de placenta is er vrij transport waardoor de foetus dezelfde diurne melatoninevariaties ondergaat als de moeder. Post partum hebben moeder en pasgeborene identieke serumconcentraties. Het maternale melatonine verdwijnt daarna snel. Na een schijnbare afwezigheid tijdens de eerste 3 levensmaanden start de productie langzaam op en kent daarna een stapsgewijze toename van de amplitude (Waldhauser e.a. 1993). Het maximum wordt bereikt op 1- tot 3-jarige leeftijd. Er is dus geen sprake van een circadiaan melatonineritme net na de geboorte.

Als de maximumwaarde bereikt is, is er een gestage afname van het nachtelijk serummelatonine tijdens de kinder- en jeugdijaren. Deze omgekeerde relatie tot de leeftijd begint in de vroege kinderjaren en deze dalende tendens houdt aan tot op hoogbejaarde leeftijd (Attanasio e.a. 1985). De waarden dalen scherp in de periode van kind tot adolescent, op hoge leeftijd is de daling matiger. De eerste daling wordt verklaard door een constante hormoonproductie in een steeds groter wordend distributievolume (Griefahn e.a. 2003). De daling op hoge leeftijd wordt toegeschreven aan een mogelijke degeneratie van het corpus pineale, resulterend in nog nauwelijks te detecteren plasmaniveaus waarin alle ritmiciteit zoek blijkt (Waldhauser e.a. 1993).

Chronobiologisch model van de secretie

De melatoninesecretie door het corpus pineale vertoont een circadiaan verloop en heeft feedback met de NS. Overdag ligt deze secretie laag. Zodra de inhiberende invloed van het licht wegvalt, gaat het corpus pineale ten gevolge van β -adrenerge stimulatie melatonine vormen. De se-

cretie bereikt een piekwaarde tussen 24.00 uur en 3.00 uur. Deze curve is per individu constant voor de maximale en gemiddelde productie per 24 uur en voor het karakter van de schommeling. Dit circadiane ritme vinden we terug in tal van fysiologische processen waarvan de regulering wordt toegeschreven aan de NS.

Deze biologische klok heeft een spontane ritmiciteit van meer dan 24 uur (Jan e.a. 1994). De aanpassing van ons endogene ritme aan de vierentwintiguursindeling van de geofysische omgeving wordt gerealiseerd door de 'zeitgebers'. Deze factoren hebben een corrigerende werking op de NS. De belangrijkste zeitgeber is de afwisseling van licht en donker. Daarnaast zorgen nog tal van andere stimuli ervoor dat ons organisme registreert dat het avond wordt. Deze informatie wordt gemoduleerd en geïntegreerd in de prefrontale cortex. Stoornissen in dit proces zullen resulteren in een asynchroniciteit van ons endogene ritme met de structuur van dag en nacht, met als meest opvallende manifestatie een gestoorde slaapstructuur. Een storing kan te wijten zijn aan organisch hersenletsel, veranderingen in de omgeving, een verminderde melatonineproductie en neuropsychiatrische pathologie waardoor de interpretatie van de verschillende zeitgebers afwezig of inadequaat is (Jan, Freeman e.a. 1999).

Neurobiologische werkingsmechanismen

Chronobiotische werking Het chronobiotische effect wordt gerealiseerd door een faseverschuiving van het slaap-waakritme (Jan, Freeman e.a. 1999). Melatonine vindt hier zijn toepassing wanneer de biologische klok niet juist is afgestemd op de omgeving. Men ervaart voornamelijk problemen met inslapen op het gewenste uur en slaperigheid overdag.

Via polysomnografisch onderzoek is vastgesteld dat tijdens een normaal slaap-waakpatroon er spontane slaperigheid optreedt in de avonden, voorafgegaan door een periode van verhoogde waakzaamheid waarbinnen men zeer moeilijk inslaapt (Shochat e.a. 1998). Gelijktijdige meting

van plasmaspiegels toont aan dat de stijging in melatoninesecretie aanvangt tijdens deze alerte zone, ongeveer 100 minuten voor het slaperige gevoel. De secretie bereikt haar piekwaarden gedurende de nacht en daalt weer tegen de morgen. Deze curve vertoont interindividuele verschillen maar is per individu doorgaans vrij constant. Wanneer de endogene melatoninesecretie enkele uren achterloopt door een foute instelling van de NS, constateert men de neiging om later te slapen en te blijven doorslapen in de dag.

Doordat de endogene productie in een feedbacksysteem staat, is zij beïnvloedbaar door exogene toediening. Het chronobiotische gebruik van melatonine is gebaseerd op de vaststelling dat juist dit exogene melatonine een faseverschuiving veroorzaakt in de endogene productie en aldus als een belangrijke zeitgeber beschouwd kan worden. Het moment waarop de endogene melatoninesecretie van het betrokken individu op gang komt en een vastgelegde arbitraire waarde overschrijdt gebruikt men hierbij als referentiepunt. Deze faseverschuiving is vooral afhankelijk van het tijdstip van inname van exogeen melatonine ten opzichte van dit individuele referentiepunt: melatonine-inname in een periode tot 2 uur voor het referentiepunt verschuift de fase naar voren en inname in een periode vanaf 6 uur erna verlaat de fase. Hier-tussen ligt een zone van overlap en hierbuiten ligt een zone waarin exogene toediening weinig impact heeft. Deze zone correspondeert met de periode overdag waarop de secretie doorgaans het laagst is (Lewy e.a. 1992).

De essentie van dit werkingsmechanisme ligt dus in het verschuiven van de periode van de endogene melatoninesecretie. Er zijn dus bij het individu voldoende secretiemogelijkheden, maar het moment van secretie kan op enigerwijze gestoord zijn. Door exogeen toedienen op bepaalde tijdstippen kan een foute instelling gecorrigeerd worden.

Hypnotische werking Melatonine induceert slaap door het afzwakken van een door de NS gegenereerd activerend signaal (Jan, Freeman

e.a. 1999). Bij problemen met inslapen ondanks slaapbehoefte speelt een wisselwerking tussen twee krachten die verantwoordelijk zijn voor de slaapinductie (Shochat e.a. 1998). Het langzaam wegglijden in de slaap is slechts mogelijk dankzij een voldoende slaapbehoefte die zich opstapelt gedurende de dag en door het onderdrukken van een alertheidsignaal dat dit proces overdag antagoniseert. Dit alertheidsignaal van de NS zwakt 's avonds af onder invloed van de melatoninesecretie en laat de opgestapelde slaapbehoefte de overhand. Personen bij wie melatonine niet op tijd wordt geproduceerd blijven alert ondanks hun slaapschuld. Het effect van exogeen melatonine is dan ook 's avonds het grootst, als de slaapbehoefte voldoende groot is.

Anticonvulsieve en anxiolytische werking De anticonvulsieve werking van melatonine wordt gemedieerd door een aantal receptorsystemen: de ML(1)-receptoren, het GABA-erge systeem (gamma-aminoboterzuur) en het serotonerge systeem (Ray e.a. 2004). Via het effect op het GABA-erge systeem wordt ook een anxiolytische werking gesuggereerd met mogelijke toepassingen bij de angst- en stemmingstoornissen (Jan & Freeman 2004).

Antioxidatieve werking In-vitro-onderzoek en proefdieronderzoek toonde de werking van melatonine aan als buffer voor vrije radicalen, remmer van oxidantia en stimulator van anti-oxiderende enzymen (Maurizi 1997). Recent onderzoek bij kinderen met epilepsie toonde een verhoging van het glutathionreductase aan bij toevoeging van melatonine aan de anticonvulsieve therapie (Gupta, Gupta e.a. 2004). Men neemt daarom aan dat melatonine een neuroprotectief effect heeft en dus als therapie overwogen kan worden bij verhoogde oxidatieve stress, zoals epilepsie en wiegendood.

Onderzoek bij kinderen

Slaapstoornissen Palm e.a., die in 1991 hun eerste succesvolle gevalbeschrijving publiceerden, bundelden in 1997 de resultaten van melatoninebehandeling bij blinde geestelijk gehandicapte kinderen en jongvolwassenen (Palm e.a. 1997). Deze kinderen hebben een slaappatroon dat asynchroon is met het circadiane ritme; zij missen de visuele input om hun interne chronobiologie af te stemmen op hun omgeving. Daarenboven kunnen zij door hun mentale retardatie de ingewikkelde sociale signalen en omgevingsignalen onvoldoende integreren om zo hun biologische klok aan te passen.

Belangrijk werk werd verricht door Jan en medewerkers (Jan, Connolly e.a. 1999; Jan & Espezel 1995; Jan e.a. 1994; Jan, Freeman e.a. 1999). Deze groep concentreerde zich vooral op meervoudig gehandicapte kinderen met ernstige slaapstoornissen. Deze kinderen hebben inslaapproblemen, een gefragmenteerde slaap of slapen slechts een beperkt aantal uren. Vanaf eind 1991 zette deze onderzoeksgroep verschillende onderzoeken op waaronder ook gecontroleerde onderzoeken. De melatoninebehandeling resulteerde in een kwalitatiever slaappatroon en verbetering van de stemming en aandacht overdag, waardoor de ontwikkelingskansen vergrootten. Hun publicaties bundelen niet alleen de resultaten van hun onderzoek, maar tevens hun visie en opgebouwde ervaring. Hun werk is voor veel onderzoek dat nadien is verricht een referentiepunt.

In dezelfde periode verrichtten Hung e.a. soortgelijk onderzoek (1998). Het meeste succes werd geboekt bij kinderen met een visuele handicap. Bij een normale visus was er een minder consistent patroon. Onderzoeken bij kinderen met het syndroom van Rett toonden soortgelijke positieve resultaten (McArthur & Budden 1998). Tegenstrijdige berichten kwamen van Camfield e.a. (1996). Zij merkten geen significante verbetering bij hun populatie. De dosering die werd gebruikt lag echter aanzienlijk lager dan van het overige onderzoek. In recentere publicaties ziet men her-

haling van eerder onderzoek met een toegenomen verfijning van de methodologie en variatie in de meetinstrumenten. Veel onderzoek kijkt hierbij terug naar de adviezen van Jan e.a. Een recente analyse beoordeelde de reeds gepubliceerde onderzoeken op hun methodologie (Phillips & Appleton 2004). Slechts 3 publicaties voldeden aan de door deze auteurs gestelde inclusiecriteria. Naast de onderzoeken van Camfield en McArthur was dit een publicatie van Dodge & Wilson (2001), hoofdzakelijk een verfijning van het werk van Jan e.a.

Het onderzoek van Smits e.a. (2003) neemt een unieke plaats in door de keuze van hun populatie. Men beperkte zich niet tot ernstige ontwikkelingsstoornissen, maar bestudeerde kinderen met chronische therapieresistente slaapproblemen. Het resultaat van melatoninebehandeling was positief, zowel wat betreft het chronobiotische als het hypnotische effect. Een ander onderzoek volgde hierin (Ivanenko e.a. 2003). Ten slotte werd melatonine onderzocht bij psychiatrische stoornissen zoals de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, autisme en schoolweigering. Steeds bleek een verbetering van het slaappatroon.

Depressie en bipolaire stoornissen Cavallo e.a. (1987) onderzochten de betekenis van melatonine – dat weliswaar zelf onder noradrenerge controle staat – bij de pathogenese en de diagnostiek van depressie bij kinderen. In een gecontroleerd onderzoek gingen zij het profiel van de melatonineproductie na bij depressie. Ze constateerden een statistisch significant lagere gemiddelde nachtelijke productie en een manifest lagere nachtelijke piek. Er werden geen verschillen vastgesteld naargelang de depressiesubgroep.

Hiertegenover staan de bevindingen van Shafii e.a. (1996). Zij stelden vast dat kinderen met een depressieve stoornis een gestegen melatoninegehalte hadden in hun urine. Zich bewust van de tegenstrijdigheden in de literatuur, zette deze groep een nieuw gecontroleerd onderzoek op. Er was een statistisch significant verschil tussen de geselecteerde depressiegroep en de controlepersonen. Bij analyse bleken er daarenboven variaties

binnen de groep met depressie. Kinderen zonder psychotische karakteristieken produceerden meer nachtelijk melatonine dan de controlegroep. En de controlegroep vertoonde weer een hogere spiegel dan de patiënten met psychotische symptomen. Een onderzoek met metingen van een urinemetabooliet van melatonine kon geen enkel verband met een depressieve stoornis aantonen bij kinderen in de prepuberteit (Waterman e.a. 1992).

Betreffende de bipolaire stoornissen is er evenmin algemene consensus. In de literatuur worden verhoogde gehaltes serummelatonine bij bipolaire stoornissen gemeld en een lagere nachtelijke productie in vergelijking met die bij unipolaire depressie. Los van deze discussie over een al dan niet aanwezige stijging bij dergelijke patiënten, is er toch enige casuïstiek over het therapeutisch nut van melatonine bij therapieresistente bipolaire stoornissen. Men slaagde er herhaaldelijk in door normalisatie van de hypomane insomnie een manische episode te couperen (Robertson & Tanguay 1997).

Waar de effecten van melatonine bij slaapstoornissen zeker opgemerkt worden, lijken deze bij de stemmingsstoornissen veel minder duidelijke.

Toch moet ook hier het potentiële effect gezocht worden in de tussenkomst van melatonine bij het instellen van ritmiciteit en alle aspecten van ons functioneren die daarmee in verband staan. Karakteristiek voor de stemmingsstoornissen is de verstoring van een aantal basale cyclische functies die resulteert in een uiteenlopende symptomatologie. Bij voorgaande onderzoeken bleef de invloed van melatonine voornamelijk gereserveerd tot een correctie van de slaap.

Paroxismen Melatonine wordt bij epilepsie toegepast met verschillende doelen. Waar men aanvankelijk waarschuwde voor de proconvulsieve effecten van melatonine, wordt het nu eerder gezien als een anticonvulsivum (Jan e.a. 2004). Daarnaast zag men een verbetering in de levenskwaliteit wanneer melatonine als adjuvans werd toegevoegd aan de conventionele therapie (Gupta, Aneja e.a. 2004). Melatonine blijkt ook bruikbaar als hypnoticum bij de afname van slaap-EEG's zonder de slaapstadia en het tracé kwalitatief te verstoren (Wassmer e.a. 2001). Ten slotte is melatonine ook succesvol toegepast bij niet-epileptogene myoklonieën (Jan, Connolly e.a. 1999).

TABEL 1 In dit overzicht opgenomen gepubliceerde onderzoeken naar de effecten van melatonine bij kinderen

Onderzochte stoornissen	Onderzoek	Methode
Slaapstoornissen	Jan & Espezel 1995	Dubbelblind
	Camfield e.a. 1996	Dubbelblind
	Palm e.a. 1997	Niet-gecontroleerd open
	Hung e.a. 1998	Niet-gecontroleerd open
	McArthur & Budden 1998	Dubbelblind
	Dodge & Wilson 2001	Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd
	Ivanenko e.a. 2003	Retrospectief
	Smits e.a. 2003	Gerandomiseerd placebogecontroleerd
	Phillips & Appleton 2004	Systematisch overzicht
Affectieve stoornissen	Cavallo e.a. 1987	Gecontroleerd
	Waterman e.a. 1992	Gecontroleerd
	Shafii e.a. 1996	Gecontroleerd
	Robertson & Tanguay 1997	Gevalsbeschrijving
Paroxismen	Jan, Connolly e.a. 1999	Gevalsbeschrijving
	Wassmer e.a. 2001	Gecontroleerd
	Gupta, Gupta e.a. 2004	Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd
	Gupta, Aneja e.a. 2004	Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd

Praktische implicaties

De toepassingsgebieden bij kinderen liggen momenteel vooral op het gebied van de slaapstoornissen. Het gebruik van exogeen melatonine vereist een goede diagnosestelling. Het beoogde werkingsmechanisme begrenst de doelgroep en het te verwachten succes bij behandeling. Melatonine corrigeert niet alle slaaproblemen. Er wordt vooral succes geboekt als de melatoninesecretie gestoord is en/of als men niet in staat is om de zeitgebers mentaal te interpreteren of zintuiglijk waar te nemen. Vooreerst dient men dan ook te onderzoeken hoe de melatoninesecretie verstoord is. Deze kan te vroeg, te laat of te sterk wisselend zijn. Bij de indicatiestelling en het definiëren van de slaapstoornis maakt men bij voorkeur een profiel van de vierentwintiguurssecretie. Er zijn bruikbare meettechnieken voor serum- of speekselbepalingen. Het speeksel vormt een minder invasieve en daarom gebruiksvriendelijker techniek (Nagtegaal e.a. 1998). Ook kan men de duur van het onderzoek beperken door een partiële melatoninecurve op te stellen die bestaat uit metingen gedurende ongeveer vijf uur rond de verwachte start van de melatoninesecretie (Smits e.a. 2003).

In geval van een gestoorde cycliciteit van de productie is het van belang om het chronobiologische referentiepunt bij de individuele patiënt vast te leggen en de verhouding daarvan tot het gewenste inslaaptijdstip. Men kan dan de fase van de melatonineproductie verschuiven middels exogeen melatonine (Lewy e.a. 1992). De tijdstippen van toediening steunen vooral op onderzoek bij volwassenen en lijken in de praktijk niet volledig extrapoleerbaar naar kinderen. Onderzoek suggereert tevens dat de dosering lager ligt dan voor een hypnotisch effect en dat de noodzaak tot behandeling tijdelijker is. Voor een hypnotisch effect ligt het tijdstip van inname dichter bij het gewenste moment van inslapen.

Men bestudeerde vooral kinderen met meervoudige handicap, zowel visueel, mentaal als neurologisch. De onderzoeken bij enkelvoudige klachten van insomnie al dan niet met psychiatrische

comorbiditeit zijn veel minder talrijk. Als het circadiane ritme met melatoninebehandeling ingesteld is, zal blijvend succes bij afbouw voornamelijk afhangen van het mentaal functioneren van de patiënt. Indien deze niet in staat blijkt tot voldoende integratie van de omgevingsfactoren of indien er sprake is van een blijvende deficiënte secretie zal een langdurige behandeling noodzakelijk zijn.

Neveneffecten en toxiciteit

Het exogeen toedienen van melatonine resulteert in serumwaarden die de fysiologische concentraties ver overtreffen. De korte halfwaardetijd van het product verklaart enigszins het ontbreken van een gevoel van sedatie de volgende morgen, maar is wel verantwoordelijk voor een artificieel profiel van dit hormoon tijdens de nacht dat afwijkend is van de normale cyclus. Hierdoor zijn er argumenten voor het gebruik van vormen met vertraagde afgifte die een natuurlijker imitatie van de nachtelijke productie beogen. Door het karakter en de werking van de stof is het tijdstip van toedienen van groot belang voor het verkrijgen van het gewenste effect en het vermijden van nevenwerkingen. Een onnauwkeurige manier van gebruik kan resulteren in een verstoring van het aanwezige dag-nachtritme (Avery e.a. 1998).

Acute fase De meeste onderzoeken vermelden weinig tot geen bijwerkingen. Bekende bijwerkingen zijn hoofdpijn, sedatie, rusteloosheid, verwardheid, nausea, tachycardie en pruritus. Deze zijn uitzonderlijk en zijn vermoedelijk te wijten aan onzuiverheden van het product. Er is vaak een toename van levendig dromen. Bij sommige kinderen wordt een toename van epileptische aanvallen vastgesteld, bij andere een afname. Een toename wordt verklaard door interferentie met de metabolisering van anti-epileptica. De afname wordt toegeschreven aan een toegenomen nachtrust (Jan, Freeman e.a. 1999).

Zwangerschap en teratogeniteit Dieronderzoeken hebben geen schadelijke teratogene effecten aangetoond. Toch is voorzichtigheid aangevraagd en ziet men af van exogeen melatonine bij zwangere vrouwen (Jan, Freeman e.a. 1999).

Overdosering Hierover zijn weinig gegevens gekend. Een aantal effecten werd gepubliceerd naar aanleiding van een auto-intoxicatie met 24 à 36 mg melatonine door een 14-jarig meisje. Zij vertoonde klachten van duizeligheid, slaperigheid en wazig zicht. Zij was verward en vertoonde een trage laterale nystagmus. In de urine werd efedrine aangetroffen, dit zou de nystagmus kunnen verklaren (Balentine & Hagman 1997).

Voortplantingsfysiologie Er zijn enkele voortplantingsstoornissen beschreven in verband met een gestegen melatoninegehalte. Het toedienen van farmacologische doses melatonine verhoogt tevens het nachtelijke serumprolactine (Zhdanova e.a. 1997). Reiter (1998) stelt dat het aanvangen van de puberteit geassocieerd is met een reductie van de nachtelijke melatoninespiegels. Ook menstruele cycliciteit en seizoensgebonden variaties in de vruchtbaarheid naargelang de breedtegraad zijn met fluctuaties in melatonineproductie in verband gebracht. Het effect van melatonine op de menselijke reproductie lijkt een inhiberend karakter te vertonen. Voorzorgen en nauwkeurige monitoring van groei en puberteitsontwikkeling zijn dan ook aangewezen bij de langdurige behandeling van kinderen.

Langetermijntoxiciteit en theoretische beschouwingen Aangezien de langst bekende behandelingen met follow-up slechts een tiental jaren bestrijken, zijn weinig gegevens beschikbaar over de langetermijneffecten. Via zijn indirecte invloed op de hypothalamus kan melatonine een endocriene rol spelen. Hoge farmacologische doses verlagen de lichaamstemperatuur (Zhdanova e.a. 1997). Volgens Guardiola-Lemaître (1997) levert de analyse van het farmacologische profiel

van melatonine en metabolieten via preklinisch onderzoek een basis voor voorspelbare bijwerkingen ter hoogte van volgende fysiologische systemen: het gastro-intestinale stelsel, het cardiovasculaire systeem, de plaatjesaggregatie, het glucosemetabolisme, het immunologische systeem; en tevens op de tumorgroei.

Reglementering en beschikbaarheid De reglementering hangt af van het statuut dat het product toegemeten krijgt. In de VS wordt melatonine beschouwd als een voedingssupplement en is het vrij verkrijgbaar. Canada beschouwt het als een neurohormoon en onderwerpt het aan strikte voorwaarden voor gebruik. Ook in de ons omringende landen is de houding tegenover melatonine wisselend. In Nederland mag het alleen als geneesmiddel in de handel zijn. Melatoninepreparaten kunnen verkregen worden indien de apotheker het op recept van een arts magistraal bereidt. In België is het niet verkrijgbaar. Door het Koninklijk Besluit van 2003 is het afleveren van geneesmiddelen op basis van melatonine in België verboden, met uitzondering van gebruik in klinische onderzoeken.

CONCLUSIE

Melatonine is een neurohormoon dat via verschillende mechanismen een rol kan spelen bij neuropsychiatrische stoornissen. Het heeft chronobiotische, hypnotische, anticonvulsieve, anxiolytische en antioxidatieve effecten.

Voor het gebruik bij slaapstoornissen is de literatuur eensgezind over de effectiviteit en veiligheid van kortetermijntoepassingen. Melatonine heeft diverse potentiële toepassingen, mits met een nauwkeurige indicatiestelling en een correcte toedieningswijze. Bij de indicatiestelling moet een onderzoek naar de endogene melatoninesecretie worden gedaan. De effectiviteit blijkt het grootst als er sprake is van een gestoorde timing in de secretie. De meeste onderzoeken tot nu toe zijn verricht bij patiënten met een meervoudige handicap en chronische slaapproblemen. Over de positie bij

stemmingsstoornissen is nog geen consensus bereikt. Recent is er ook meer onderzoek verricht naar de werking bij paroxismale verschijnselen.

Langetermijnbehandeling wordt voornamelijk afgeraden. In de klinische praktijk blijkt dit meestal ook niet nodig. Theoretisch is er slechts reden voor als er sprake is van een blijvende stoornis in de secretie of in mentale integratiemogelijkheden.

Ondanks het uitblijven van casuïstiek blijven er nog belangrijke vragen onbeantwoord op het vlak van toxicologie en in het bijzonder de puberteitsontwikkeling en reproductie.

De resultaten tot dusver geven aanleiding tot nader onderzoek voordat melatonine een plaats kan innemen naast de beschikbare therapeutische middelen. Melatonine is nog geen geregistreerd geneesmiddel. Wegens de beperkte kennis over langetermijneffecten dient men bij het voorschrijven zorgvuldig te werk te gaan. Ouders en verzorgers moeten goed geïnformeerd worden. De indicatiestelling moet nauwkeurig worden uitgevoerd.

Derhalve blijft de plaats van melatonine voornamelijk binnen het kader van goed wetenschappelijk onderzoek.

LITERATUUR

- Attanasio, A., Borrelli, P., & Gupta, D. (1985). Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61, 388-390.
- Avery, D., Lenz, M., & Landis, C. (1998). Guidelines for prescribing melatonin. *Annals of Medicine*, 30, 122-130.
- Balentine, J., & Hagman, J. (1997). More on melatonin. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1013.
- Camfield, P., Gordon, K., Dooley, J., e.a. (1996). Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficits and fragmented sleep: 'N of 1' trials. *Journal of Child Neurology*, 11, 341-343.
- Cavallo, A., Holt, K.G., Hejazi, M.S., e.a. (1987). Melatonin circadian rhythm in childhood depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 395-399.
- Dodge, N.N., & Wilson, G.A. (2001). Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *Journal of Child Neurology*, 16, 581-584.
- Griefahn, B., Bröde, P., Blaszkewicz, M., e.a. (2003). Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. *Journal of Pineal Research*, 34, 26-31.
- Guardiola-Lemaître, B. (1997). Toxicology of melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 697-706.
- Gupta, M., Aneja, S., & Kohli, K. (2004). Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy & Behavior*, 5, 316-321.
- Gupta, M., Gupta, Y.K., Agarwal, S., e.a. (2004). A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 542-547.
- Hung, J.C.C., Appleton, R.E., Nunn, A.J., e.a. (1998). The use of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with neurological or behavioural disorders. *The Journal of Pediatric Pharmacy Practice*, 3, 250-256.
- Ivanenko, A., Crabtree, V.M., Tauman, R., e.a. (2003). Melatonin in children and adolescents with insomnia: a retrospective study. *Clinical Pediatrics*, 42, 51-58.
- Jan, J.E., Connolly, M.B., Hamilton, D., e.a. (1999). Melatonin treatment of non-epileptic myoclonus in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 255-259.
- Jan, J.E., & Espezel, H. (1995). Melatonin treatment of chronic sleep disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 279-280.
- Jan, J.E., Espezel, H., & Appleton, R.E. (1994). The treatment of sleep disorders with melatonin. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36, 97-107.
- Jan, J.E., & Freeman, R.D. (2004). Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 776-782.
- Jan, J.E., Freeman, R.D., & Fast, D.K. (1999). Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 491-500.
- Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M., e.a. (1992). Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, 9, 380-392.
- Maurizi, C.P. (1997). Could exogenous melatonin prevent sudden infant death syndrome? *Medical Hypotheses*, 49, 425-427.
- McArthur, A.J., & Budden, S.S. (1998). Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40, 100-104.

- tal *Medicine and Child Neurology*, 40, 186-192.
- Miles, A., & Philbrick, D.R. (1988). Melatonin and psychiatry. *Biological Psychiatry*, 23, 405-425.
- Nagtegaal, E., Peeters, T., Swart, W., e.a. (1998). Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome. *Therapeutic Drug Monitoring*, 20, 181-183.
- Palm, L., Blennow, G., & Wetterberg, L. (1997). Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 319-325.
- Phillips, L., & Appleton, R.E. (2004). Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 771-775.
- Ray, M., Mediratta, P.K., Reeta, Kh., e.a. (2004). Receptor mechanisms involved in the anticonvulsant effect of melatonin in maximal electroshock seizures. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 26, 177-181.
- Reiter, R.J. (1998). Melatonin and human reproduction. *Annals of Medicine*, 30, 103-108.
- Robertson, J.M., & Tanguay, P.E. (1997). Case study: the use of melatonin in a boy with refractory bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 822-825.
- Shafii, M., MacMillan, D.R., Key, M.P., e.a. (1996). Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1009-1013.
- Shochat, T., Haimov, I., & Lavie, P. (1998). Melatonin -- the key to the gate of sleep. *Annals of Medicine*, 30, 109-114.
- Smits, M.G., van Stel, H.F., van der Heijden, K., e.a. (2003). Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1286-1293.
- Waldhauser, F., Ehrhart, B., & Förster, E. (1993). Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia*, 49, 671-681.
- Wassmer, E., Quinn, E., Whitehouse, W., e.a. (2001). Melatonin as a sleep inductor for electroencephalogram recordings in children. *Clinical Neurophysiology. Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112, 683-685.
- Waterman, G.S., Ryan, N.D., Perel J.M., e.a. (1992). Nocturnal urinary excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate in prepubertal major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 31, 582-590.
- Zhdanova, I.V., Lynch, H.J., & Wurtman, R.J. (1997). Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep*, 20, 899-907.

AUTEURS

C. DEBRUYNE is arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater en was ten tijde van dit onderzoek werkzaam in UPC Sint Kamillus te Bierbeek. Momenteel is zij werkzaam in het Openbaar Psychiatrisch Ziekenhuis te Geel.
Correspondentieadres: C. Debruyne, Openbaar Psychiatrische Ziekenhuis, Dr. Sanodreef 4, 2440 Geel, België.
E-mail: Caroline.Debruyne@opzgeel.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-7-2005.

SUMMARY

Melatonin: neurobiological background and neuropsychiatric application in children
– C. Debruyne –

BACKGROUND The therapeutic use of melatonin in children is based on research into the properties of the product and on experience gained from its use in specific populations. Our knowledge about melatonin is increasing steadily.

AIM To summarise the state of our knowledge regarding melatonin and to assess the clinical relevance of this knowledge.

METHOD The PsycINFO and Pub Med databases were used to locate and study the relevant literature, using as key words ‘melatonin’, ‘child*’ and ‘adolescen*’.

RESULTS Melatonin is a fat-soluble neuro-hormone which is produced in the pineal gland and is characterised by a circadian secretion that operates via a feedback circuit. Research has identified various neurobiological mechanisms which have chronobiotic, hypnotic, anti-convulsive, anxiolytic and antioxidant effects. With regard to the use of melatonin for chronobiotic and hypnotic purposes, the literature seems to be unanimous concerning the efficacy and safety of melatonin, at least in the short term, in cases where the secretion of melatonin is disrupted. In clinical applications the efficacy is assessed by compiling a 24-hour profile within which the moment of the nocturnal increase in secretion is compared to the time at which the patient is expected to fall asleep. So far not enough is known about the effects of long-term use and about the interaction of melatonin with pubertal development. No consensus has yet been reached concerning the role of melatonin in the treatment of affective disorders. Recently there has been increasing interest in the effects of melatonin on seizures and the mechanism involved.

CONCLUSION Melatonin is a product with considerable potential provided it is administered in a controlled manner and the results are assessed accurately. At the moment it seems advisable to use melatonin only in clinical trials.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 107-117]

KEY WORDS adolescent, child, melatonin, therapeutic use