

Aus der LVR-Klinik Köln
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Ärztliche Direktorin: Professorin Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank

„Zusammenhänge von Verkalkungsgrad der Epiphyse, Melatoninwerten im Serum
und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenzerkrankung“

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

von

Christianna Sorra
aus Patras, Griechenland

promoviert am 14. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. R.-P. Häussermann

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. F. O. Jessen

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: ELISA-Bestimmung der Melatonin-Serumwerte im Labor Wisplinghoff (Köln), die Blutentnahme und standardisierte Erfassung von Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen wurden von Ärzten und Pflegekräften der LVR-Klinik Köln durchgeführt, die nicht zum Studienteam gehörten. Zur Entwicklung der Methode zur Bestimmung der Epiphysenverkalkung ließ ich mich von Prof. Dr. Thilo van Eimeren, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln, und Dipl. Inform. Oliver Granert, wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Multimodale Bildgebung an der Klinik für Neurologie der Christian-Alberts-Universität zu Kiel, beraten.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten und Messergebnissen wurden von mir mit Unterstützung von Herrn Dr. Sportwiss. T. Fleiner, unter Aufsicht von Privat-Dozent Dr. med. P. Häussermann erhoben und durchgeführt.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.05.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'J. H.' followed by a long horizontal stroke.

Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen (Priv. Doz. Dr. Häussermann, Hannah Dauth, Tim Fleiner und der restlichen Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrie in Bewegung), die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich möchte mich herzlich beim Herrn Prof. Lefering, Leiter des Instituts für Forschung in der operativen Medizin der Universität Witte/Herdecke, und Dipl. Inform. Oliver Granert für die bereichernden Tipps bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die durch ihr Interesse und Ermutigung die Weiterbearbeitung meiner Dissertation berufsbegleitend mitvorangetrieben und mich moralisch unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 7 |
| 1 Zusammenfassung..... | 9 |
| 2 Einleitung..... | 11 |
| 2.1 Demenz..... | 11 |
| 2.1.1 Epidemiologie..... | 12 |
| 2.1.2 Demenzformen..... | 12 |
| 2.1.3 Diagnostik..... | 13 |
| 2.1.4 Symptome..... | 14 |
| 2.1.5 Therapie..... | 16 |
| 2.2 Epiphyse und Melatonin..... | 18 |
| 2.2.1 Epiphyse..... | 18 |
| 2.2.2 Synthese und Metabolismus von Melatonin..... | 19 |
| 2.2.3 Wirkmechanismus von Melatonin..... | 21 |
| 2.2.4 Epiphysenverkalkung..... | 23 |
| 2.2.5 Epiphysenverkalkung und Melatonindefizit..... | 24 |
| 2.2.6 Epiphyseverkalkungsgrad DOC (Degree of Calcification)..... | 25 |
| 3 Material und Methoden..... | 27 |
| 3.1 Studie Trainingskarussell..... | 27 |
| 3.2 Stichprobe..... | 27 |
| 3.3 Ergebnisse..... | 29 |
| 3.3.1 ELISA-Bestimmung der Melatonin-Serumwerte..... | 29 |
| 3.3.2 Erhebung von Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz..... | 30 |
| 3.3.3 Bestimmung des Verkalkungsgrades der Epiphyse..... | 32 |
| 3.4 Statistische Analyse..... | 34 |
| 4 Ergebnisse..... | 36 |
| 4.1 Deskriptive Statistik..... | 36 |
| 4.2 Korrelationen..... | 37 |
| 5 Diskussion..... | 49 |

| | | |
|---|----------------------------|----|
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 56 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis..... | 62 |

Abkürzungsverzeichnis

AK: Alzheimer Krankheit

aMT6s: Urinkonzentration von 6-Sulfatoxymelatonin

CAM: Confusion Assessment Method

cCt: zerebrale Computer Tomographie

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CMAI: Cohen Mansfield Agitationsinventar

cMRT: zerebrale Magnetresonanztomographie

DemTect: Demenz Detektionstest

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

DOC: Degree of Calcification

EEG: Elektroenzephalografie

ELISA: Enzymed Linkes Immunosorbent Assay

ICD-10: International Klassifikation of Diseases, 10th Revision

LBD: Demenz bei Lewy-Body-Krankheit

MMST: Mini-Mental-Status-Test

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

NifTI: Neuroimaging Informatics Technology Initiative

NPI: Neuropsychiatrisches Inventar

RBD: REM-Schlaf-Verhaltensstörung

SCN: Suprachiasmatischer Kern

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TUG-Test: Timed-up-and-go Test

UPT: Uncalcified pineal Tissue

VBM: Voxelbasierte Morphometrie

VD: Vaskuläre Demenz

1 Zusammenfassung

Einleitung

Demenzkrankungen gehören zur Gruppe der organisch psychischen Störungen. Neben der Abnahme der Gedächtnisleistung und mindestens eines weiteren kognitiven Bereiches können weitere neuropsychiatrische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten auftreten.

Die Epiphyse ist eine endokrine Drüse auf der Rückseite des Mittelhirns im Epithalamus, in der das Hormon Melatonin tagesrythmisch produziert wird. Melatonin koordiniert u.a. circadian-rhythmische Vorgänge und wird u.a. mit neuropsychiatrischen Krankheitsbildern und assoziiert.

Methodik

In dieser Arbeit beschäftigten wir uns mit den Zusammenhängen von Verkalkungsgrad der Epiphyse, Melatoninwerten im Serum und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenzkrankungen.

Die Datenerhebung fand im Rahmen der Studie „Trainingskarusell in der klinischen gerontopsychiatrischen Demenzforschung“ statt. Die Einschlusskriterien waren: eine Demenzdiagnose laut ICD-10 Kriterien, ein mindestens einwöchiger stationärer Aufenthalt zur Eingewöhnung und zum Ausschluss eines Delirs.

Es wurden verschiedene Dimensionen der behavioralen und psychischen Symptome der Demenz mittels Neuropsychiatrischem Inventory (NPI) und Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) erfasst.

Des Weiteren wurden den Studienteilnehmern um 08:30 Uhr Blutproben entnommen und die Melatonin-Werte im Serum mittels ELISA bestimmt. Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie wurde nach der von Kunz et al. 1998 entwickelten DOC (= degree of calcification)-Methode der unverkalkte Anteil der Zirbeldrüse abgeschätzt. Zur Bearbeitung und Auswertung der Bilder wird die Software ITK-SNAP benutzt. In der Studie nahmen 87 Patienten teil, die Daten von 41 Probanden wurden für diese ausgewertet.

Ergebnisse

In dieser Arbeit werden die Zusammenhänge zwischen der peripheren Melatonin-Konzentration im Serum, dem Ausmaß der Epiphysenverkalkung und den neuropsychiatrischen Symptomen untersucht.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem peripher gemessenen Melatonin-Werten und dem Pinealisverkalkungsgrad, dem unverkalkten Gewebe und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz Patienten ermittelt werden. Es zeigte sich lediglich eine schwache aber statistisch signifikanten negativen Korrelation des NPI-Schaf Wertes mit dem DOC-Wert.

Diskussion

Unsere Ergebnisse und die Literatur verstärken die Hypothese, dass die absoluten Messwerte von Melatonin nicht unbedingt ein aussagekräftiger Indikator dafür sind, ob ein Melatonindefizit vorliegt.

In unserer Arbeit bei 41 Demenz Patienten konnte diese Hypothese in Bezug auf das Schlafverhalten nicht bestätigt werden.

Insgesamt zeigen sich teilweise widersprüchliche Angaben für alle drei Fragestellungen in der Literatur, sodass sicher weitere Forschungsangaben zum Thema erforderlich sind, um hier noch Klarheit zu schaffen. Größere Stichproben, Longitudinalstudien und der gesamte neurodegenerative Prozess zur Entstehung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz sollten berücksichtigt werden. Das Forschungsgebiet rund um Melatonin und Pinealisverkalkung besitzt definitiv ein innovatives Spektrum. Perspektivisch kann weiter untersucht werden, ob Melatonin-Werte eine Rolle in der Früherkennung einer Alzheimer Pathologie oder als therapeutischer Faktor in psychiatrischen Symptomen bei Demenz spielen könnte. Die endgültige Relevanz von Melatonin in der Pathogenese, Diagnostik, Prognose und Therapie unterschiedlicher Erkrankungen bleibt noch zu klären. Ob die Verabreichung von exogenem Melatonin dazu dienen könnten, das Leben zu verlängern, Alterungsprozesse zu verlangsamen und die Wahrscheinlichkeit von altersbedingten Krankheiten zu verringern, sollte auch weiter untersucht werden.

2 Einleitung

2.1 Demenz

Demenzerkrankungen sind erworbene und andauernde kognitive Störungen, die mit einer Alltagsbeeinträchtigung einhergehen. Demenzen gehören nach ICD-10 zu der Gruppe der organischen psychischen Störungen. Sie sind meistens auf eine chronische und fortschreitende degenerative oder vaskuläre Erkrankung des Gehirns oder auf eine sekundäre Hirnfunktionsstörung durch andere somatische Erkrankung zurückzuführen. Es gibt somit auch funktionelle und reversible Demenzen (z.B. Normaldruck-Hydrozephalus) [33].

Ein demenzielles Syndrom ist nach ICD-10-Kriterien durch die Abnahme der Gedächtnisleistung und die Beeinträchtigung mindestens einer weiteren kognitiven Domäne, wie z.B. eine Störung der Sprache, der Orientierung, der Urteilsfähigkeit, des planerischen Handelns, der Konzentration oder der Aufmerksamkeit usw. und eine dadurch bedingte Alltagsbeeinträchtigung definiert. Die Symptomatik muss mindestens 6 Monate bestehen [21]. Die Patienten dürfen keine Störungen der Wahrnehmung ihrer Umgebung aufweisen und die Bewusstseinslage darf nicht getrübt sein. Außerdem können begleitend, oder bereits zuvor Störungen des Antriebs, der Emotionsregulation, der Impulskontrolle oder des Sozialverhaltens vorhanden sein. Häufig sind inhaltliche Denkstörungen und affektive Symptome zu eruieren. Ein delirantes Syndrom soll ausgeschlossen werden [33].

Demenzerkrankungen werden in leichte, mittelgradige und schwere Formen unterteilt. Kriterien für diese Einteilung sind das Ausmaß der kognitiven und der Alltagsbeeinträchtigung [33].

Bei den leichten Demenzformen steht das herabgesetzte Lernen neuer Inhalte z.B. Vergessen von Terminen, das Verlegen von Gegenständen, eine Einschränkung in sozialen Aktivitäten und Arbeit im Vordergrund. Die Fähigkeit, unabhängig zu leben, bleibt weitestgehend erhalten. Die unscharfe zeitliche Orientierung und eine schlechtere räumliche Orientierung vor allem im unvertrauten Umfeld sind häufig zu

beobachten. Bei den mittelschweren Formen werden Symptome deutlicher. Neue Informationen werden nur gelegentlich und wenn dann kurz behalten. Die Patienten brauchen Unterstützung bei der Lebensführung, nur noch einfache häusliche Tätigkeiten können verrichtet werden. Bei schweren Demenzformen bleiben nur Fragmente von früher Erlerntem erhalten, die Patienten sind völlig auf die Hilfe von anderen angewiesen, das Verhalten und oft auch die motorischen Fähigkeiten sind zunehmend gestört [33].

2.1.1 Epidemiologie

Ca. 5 % der über 65-jährigen leiden an einer Alzheimer-Demenz in Deutschland. Diese betrifft momentan ca. 1 Millionen Menschen, die Inzidenz beträgt 0,53 % bei den 65-69-Jährigen und mehr als 12 % unter den über 90-Jährigen [30]. Durch die demographische Entwicklung hin zu einem immer größeren Anteil alter Menschen wird die Zahl der Demenzpatienten und der damit einhergehende Therapiebedarf zunehmen [30]. Frauen erkranken etwas häufiger als Männer. Aufgrund der höheren Lebenserwartung erreichen Frauen vor allem das Alter, in dem das Krankheitsrisiko ansteigt [30]. Während bei der Alzheimer-Demenz Frauen häufiger betroffen sind, betreffen vaskuläre Demenz Männer etwas häufiger [29]. Die Krankheitsdauer ist kürzer [30]. Die Krankheitsdauer von Demenzen ist variabel und kann 6 Monate bis zu 20 Jahre betragen. Im Mittel liegt sie bei 3-6 Jahren [30].

2.1.2 Demenzformen

Die Demenzerkrankungen werden im ICD-10 Katalog anhand der Ätiologie in Demenz bei Alzheimer-Krankheit, vaskulären Demenzen, Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten und nicht näher bezeichnete Demenz unterteilt [19]. Mit über 60 % ist die Demenz bei Alzheimer-Krankheit die häufigste Form der Demenzerkrankung [19]. 10-20 % der Demenzen gelten als vaskuläre Formen. Allerdings sind rein vaskuläre Formen eher selten. Gemischte Demenzformen mit

Alzheimer Pathologie und einer vaskulären Komponente liegen etwa 20 % [19]. Die Demenz bei Lewy-Body-Krankheit (LBD) macht an Häufigkeit aktuell bis zu 20 % der Demenzen aus [19]. Deutlich seltener sind die reversiblen Demenzen und die Demenzen bei anderen neurologischen Krankheiten (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Chorea Huntington, primäres Parkinson-Syndrom, HIV Krankheit usw.) [19]. Demenzen bei frontotemporaler Lobärdegeneration sind bei älteren Menschen eher selten, beginnen überwiegend vor dem 65. Lebensjahr [19].

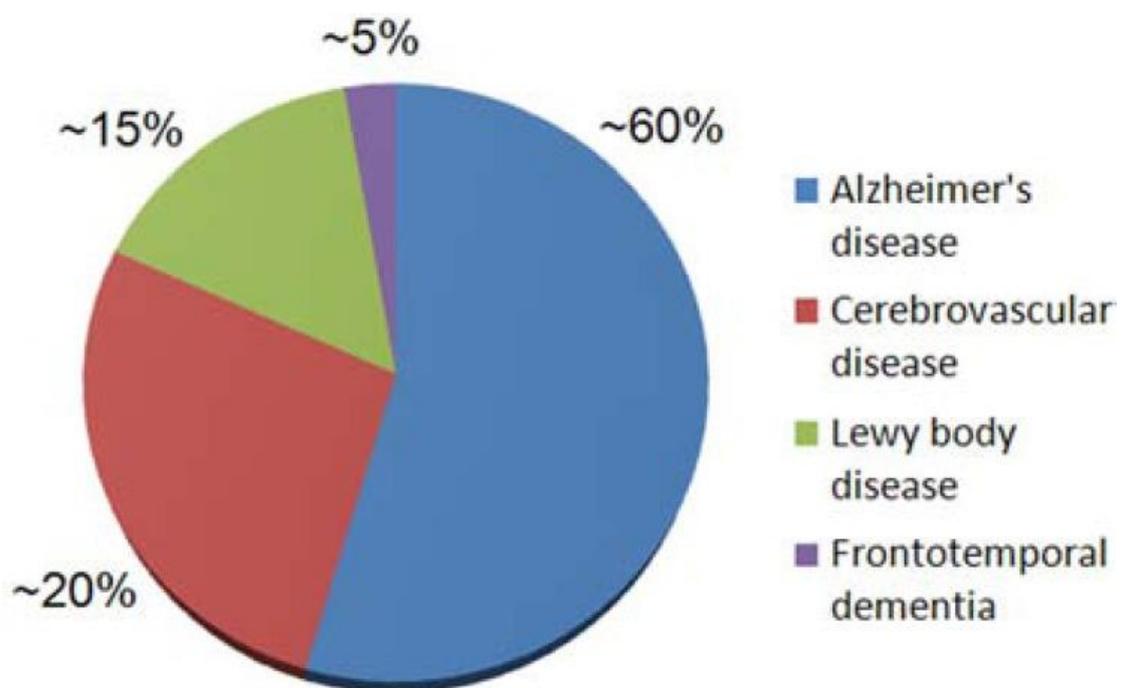


Abbildung 1: Distribution of the Major Age-Related Neurodegenerative Diseases (Niedowicz, 2011)

2.1.3 Diagnostik

In den letzten Jahren ergaben sich Fortschritte im Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie, im Bereich der Früh- und Differenzialdiagnostik, des klinischen Verlaufs, der Prognose und der Behandlung von Demenzerkrankungen [13]. Die Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen auf syndromaler und ätiologischer Ebene

hat heute einen hohen Stellenwert, da therapeutische und präventive Behandlungsansätze insbesondere im Frühstadium den progredienten Prozess entschleunigen können [13].

Die Diagnose einer Demenz ist eine Syndromdiagnose und zur Diagnosestellung müssen die Kriterien nach ICD-10 erfüllt sein. Neben der Erhebung der Eigen-, somatischen, Medikamenten-, Familien-, Fremd- und Sozialanamnese gehören die genaue Erhebung des psychopathologischen Befundes, die körperliche und neurologische Untersuchung, eine erweiterte Labordiagnostik und die strukturelle zerebrale Bildgebung mittels zerebrale Magnetresonanztomografie (cMRT) oder zerebrale Computertomografie (cCT) zum Standard der Demenzdiagnostik [13]. Das EEG kommt nur bei spezieller Fragestellung (z.B. Prionerkrankungen, Anfallsleiden) zum Einsatz [13].

Die Quantifizierung der kognitiven Defizite erfolgt mittels standardisierten Testverfahren wie beispielsweise dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) [15], Demenz Detektionstest (DemTect) [26], Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [41], oder der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Testbatterie) [39]. Mit diesen Verfahren werden das Vorhandensein und der ungefähre Schweregrad einer Demenz bestimmt sowie der Krankheitsverlauf oder auch ein möglicher Behandlungseffekt beurteilt [13].

Bei klinisch unklaren Fällen oder bei entsprechender Medikation (z.B. zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung) kann eine Liquordiagnostik zur Differenzierung zwischen primären neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen eines Demenzsyndroms eingesetzt werden [13].

2.1.4 Symptome

Neben der Gedächtnisstörung mit Alltagsbeeinträchtigung können weitere neuropsychiatrische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten auftreten. Depressive Verstimmung, sozialer Rückzug, Reizbarkeit und Affektlabilität sind häufig im beginnenden Stadium zu beobachten [33]. Ängste, Apathie, Wahnsymptome,

Halluzinationen, vermehrte Unruhe, Aggressivität, Anspannung mit Fluchttendenzen, Störungen des Tag-Nachtrhythmus, verringerte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder auch Angstzustände können ebenfalls auftreten. Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, aggressives und unruhiges Verhalten führen am häufigsten zu stationären Krankenhausaufenthalten oder Heimeinweisung [33].

Bei Demenz zeigt sich häufig im Laufe der Erkrankung das sogenannte Sundowning Syndrom. Darunter werden Änderungen der Psychomotorik und Störungen der Kognition am späten Nachmittag subsummiert [7]. Dabei wird der Patient am späten Nachmittag und zum Abend hin verwirrt, agitiert und oft ängstlich. Die Unruhe kann sich bis zur Aggressivität steigern. Eine Erklärungshypothese des Sundowning-Syndroms ist die Degeneration des suprachiasmatischen Kerns (SCN) und eine daraus resultierende Reduktion der Melatoninproduktion [29].

Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus Agitation und nächtliche Unruhe resultieren häufig aus einem gestörten Aktivitätsablauf während der Tagstunden [19]. Demenzpatienten sollen möglichst nicht mehr als 7-8 Stunden pro Nacht im Bett verbringen. Ziel bei diesen Patienten ist tagsüber ein hohes Aktivitätsniveau zu erreichen, damit abends ein ausreichendes Maß an Müdigkeit besteht [19].

Bei den vaskulären Demenformen sind häufiger abrupte, stufenförmige Verschlechterungen sowie Fluktuationen der Symptomatik zu beobachten. Neurologische Defizite sind ebenfalls häufig [30].

Bei der LBD treten spontane Fluktuationen der Wachheit und Kognition auf. Die kognitiven Defizite entwickeln sich meistens 1 Jahr vor bis 1 Jahr nach dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Symptomen. Optische Halluzinationen, Stürze, Synkopen und eine sogenannte RBD (REM behavior disorder) sind häufig zu beobachten [30].

Die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz ist initial durch eine Verhaltens- und Persönlichkeitsänderung charakterisiert, die kognitive Leistung wird erst im Verlauf der Erkrankung schlechter [30]. Bei der semantischen Demenz besteht eine Störung der Sprachproduktion in Form von beeinträchtigtem Wortverständnis

und Agnosie (Objektwissen). Eine Prosopagnosie und semantische Paraphrasien können ebenfalls auftreten [30]. Die Sprachproduktion bleibt flüssig und grammatikalisch korrekt. Bei der agrammatischen Variante der primär progressiven Aphasie steht eine Sprachverarmung mit Sprechapraxie und stockendem Sprechen im Vordergrund [30]. Die logopenische Form der primär progressiven Aphasie ist durch Wortfindungsstörung und beeinträchtigtes Nachsprechen von Sätzen charakterisiert. Häufig liegt hier eine Alzheimer Pathologie mit zugrunde [30, 33].

2.1.5 Therapie

Demenzkrankungen sind bis auf die reversiblen Demenzformen in der Regel fortschreitend und nicht kurativ therapierbar [13]. Aufgrund der sehr variablen Symptome und Problemkonstellationen soll die Behandlung symptomorientiert und individualisiert gestaltet werden [13]. Die progrediente Veränderung des Schweregrades der Erkrankung und die Versorgungssituation/respektive Belastung der Angehörigen soll mitberücksichtigt werden [13]. Zur Behandlung der verschiedenen Demenzformen gibt es pharmakologische und nichtpharmakologische Behandlungsansätze [13].

Zugelassene Medikamente zur Behandlung der Alzheimer-Demenz sind die Antidementiva. Dazu gehören die Acetylcholinesterasehemmer (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) [13]. Diese sind bei einer leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Der Glutamat Modulator Memantin wird bei mittelschweren bis schweren Formen der Alzheimer-Demenz eingesetzt [13]. Eine Steigerung der antidementiven Wirksamkeit durch eine Kombination von Acetylcholinesterasehemmer und Memantin ist denkbar [13]. Rivastigmin ist in der oralen Form für leichte bis mittelschwere Demenzen bei M. Parkinson und DLB zugelassen [4]. Ein Therapieversuch mittels Acetylcholinesterasehemmer bei VD und LBD (Rivastigmin bei DLB zugelassen) stellt weiterhin eine off-label Indikation dar [4]. Nootropika, wie z.B. Piracetam oder Gingko-biloba-Extrakt, können über

unspezifische Stoffwechselwirkungen eine leichte positive Wirkung sowohl auf das Verhalten als auch auf die kognitiven Symptome zeigen [13].

Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und vermehrten zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert [13]. Zur Behandlung von agitiertem, wahnhaftem und aggressivem Verhalten wird Risperidon empfohlen. Unter Beachtung der Risiken kann bei Aggressivität Haloperidol eingesetzt werden. Bei Demenz bei M. Parkinson oder LBD ist eine Behandlung mittels Clozapin oder Quetiapin zu erwägen. Medikamente mit einem anticholinergen Nebenwirkungsprofil wie z.B. trizyklische Antidepressiva oder Olanzapin sollen vermieden werden [13]. Bei begleitender depressiver Symptomatik können selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Mirtazapin, Trazodon oder Moclobemid eingesetzt werden [4]. Eine anxiolytisch sedierende Medikation mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden [13].

Um Schlafstörungen bei Demenz zu verhindern oder zu behandeln ist ein multimodaler Ansatz mit verschiedenen Modalitäten mittels pharmakologischen und nicht pharmakologischen Interventionen sowie Strukturierung des Tag-Nacht-Rhythmus erforderlich [40]. Das Management der Symptome ist wichtig, um die Lebensqualität nicht nur der Patienten selbst, sondern auch ihrer Pflegepersonen aufrechtzuerhalten [40]. Pharmakotherapeutisch können zur Schlafregulation Mirtazapin oder Trazodon eingesetzt werden [19]. Weitere placebokontrollierte RCTs zeigten keinen Effekt von Melatonin auf den Nachtschlaf bei Demenzkranken [54, 56].

Nicht-pharmakologische Behandlungsverfahren und soziale Interventionen können zum Aufrechterhalten der kognitiven Funktionen oder auch Entschleunigung des kognitiven Abbaus beitragen und so die Lebensqualität verbessern helfen [30]. Kognitive Stimulation und körperliche Aktivierung können sich positiv auf die kognitiven Funktionen und die Alltagsleistung auswirken [30]. Bewegungstherapie kann helfen, innere Anspannung und Unruhe zu reduzieren [30]. Ergotherapie im Einzel- oder Gruppensetting kann auch zur Förderung und Aufrechterhaltung von Ressourcen und Alltagsfunktionen sowie zur Förderung der Motivation beim Patienten beitragen [30]. Individuelle Umgebungsanpassungen, technische Hilfen und

gedächtnisstützende Milieugestaltung helfen einerseits krankheitsbedingte Schwierigkeiten im Alltag zu reduzieren und andererseits wird die Selbstwirksamkeit verstärkt [30]. Die Musiktherapie kann sowohl die rezeptiven als auch die exekutiven Funktionen fördern. Aromatherapie und Musiktherapie können eine leichte Besserung der Aggressivität und Agitation bewirken [30].

Eine Vorsorgevollmacht und Patientenverfügung soll rechtzeitig erstellt werden. Zum Schutz der Gesundheit von pflegenden Personen und zur Reduktion der Belastung sollten Angehörigentraining zum Umgang mit psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz sowie Entlastungsmöglichkeiten angeboten werden [33].

2.2 Epiphyse und Melatonin

2.2.1 Epiphyse

Die Epiphyse (Glandula pinealis) liegt median im Gehirn über der Vierhügelplatte an der Hinterwand des III. Ventrikels und wird anatomisch dem Epithalamus zugeordnet [56]. Rostral der Pinealis liegt der dritte Ventrikel und dorsal befindet sich das Corpus callosum [17]. Die Epiphyse wird von den Meningen umhüllt und ist von Liquor cerebrospinalis umgeben. Der Glandula pinealis wird die Gestalt eines Pinienzapfens zugeschrieben [27,15]. Die Zirbeldrüse ist 5-9 mm lang und 1-5 mm breit und hat ein Gewicht von 100-180 mg [17]. Nach dem ersten Lebensjahr hat die Pinealis ihre endgültige Größe erreicht und behält diese lebenslang bei [53].

Die Zirbeldrüse besteht zum größten Teil aus sekretorischen Nervenzellen (Pinealozyten) und Gliazellen. Die speziell differenzierten Neurone produzieren in erster Linie das Hormon Melatonin [59].

Das Pinealislumen zeigte eine lineare Korrelation mit den Melatonin-Plasmakonzentrationen beim gesunden Probanden. Von diesem Korrelationsmuster

weichen Zirbeldrüsen mit zystischen Veränderungen ab. Eine Kompression des funktionalen Gewebes wird hier als Ursache vermutet [44].

2.2.2 Synthese und Metabolismus von Melatonin

Melatonin wird in der Zirbeldrüse produziert, Melatoninrezeptoren können aber auch in anderen Geweben wie der Retina, dem Magen-Darm-Trakt und in Leukozyten gefunden werden. Melatonin wird aus der Aminosäure Tryptophan über die Zwischenstufe Serotonin und über mehrere enzymatisch katalysierte Schritte hergestellt [27, 49].

Die Synthese von Melatonin ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. L-Tryptophan wird mithilfe der Tryptophan-Hydroxylase zur Aminosäure 5-Hydroxytryptophan und schließlich zu Serotonin (5-Hydroxytryptamin) hydroxyliert. Serotonin wird mit Acetyl-Coenzym A in N-Acetylserotonin umgewandelt. N-Acetylserotonin wird mit S-Adenosylmethionin mittels der Acetylserotonin-O-Methyltransferase zu Melatonin methyliert [49,51].

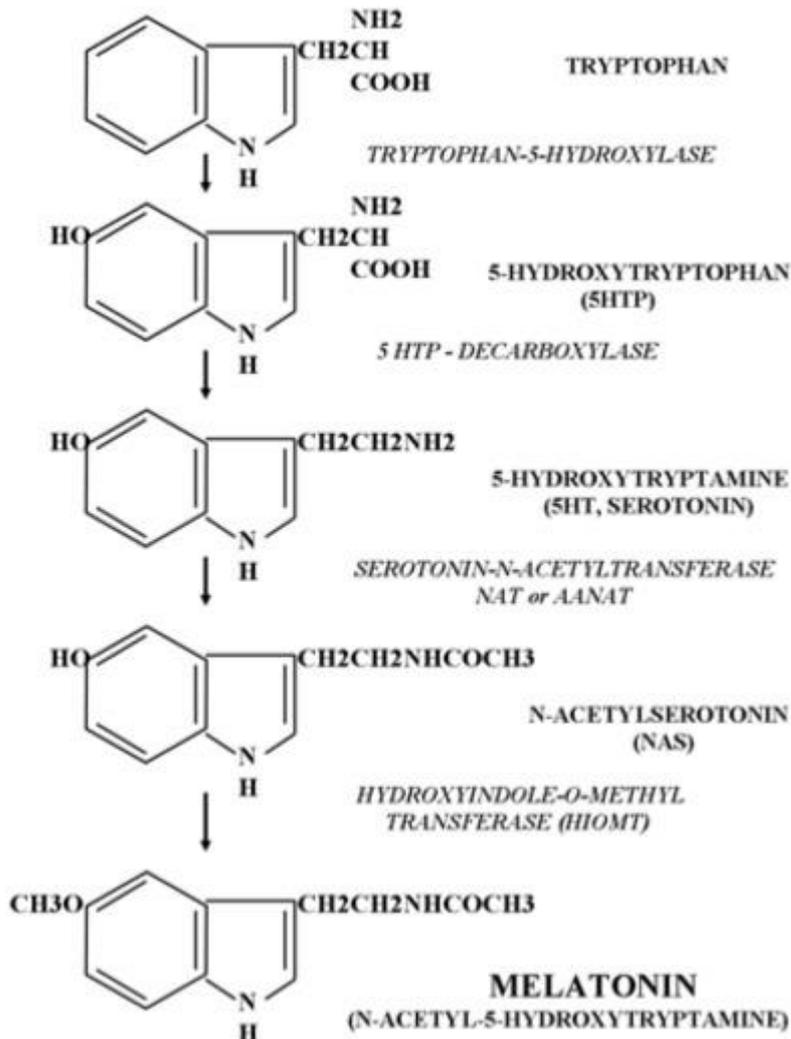


Abbildung 2: Pathway of Melatonin Biosynthesis (Aulinas, 2000)

Wenn die Retina gegenüber Licht exponiert wird, wird diese Information über den retinohypothalamischen Trakt zum suprachiasmatischen Nukleus (SCN) und über ihn zur Epiphyse weitergeleitet und führt dann zur Hemmung der Melatoninsynthese [2].

Melatonin wird nach der Biosynthese in das Blut freigesetzt. Zu 70% ist Melatonin an Albumin gebunden. Mit Anbruch der Dunkelheit steigt der Melatonin-Gehalt im Körper an und erreicht, normalerweise zwischen 02:00 und 04:00 nachts seinen Höhepunkt, welcher durchschnittlich bei 60 bis 70 pg/ml liegt (s. Abbildung 3) [3]. Danach sinkt der Melatonin-Spiegel wieder ab (s. Abbildung 3) [2]. Endogenes Melatonin hat eine Halbwertszeit von 15 - 60 Minuten. Die Verstoffwechslung von

Melatonin erfolgt hauptsächlich in der Leber und zu einem geringeren Teil in der Niere. 90 % des Hormons wird in Form seines Hauptabbauproduktes 6-Hydroxymelatonin renal eliminiert [2].

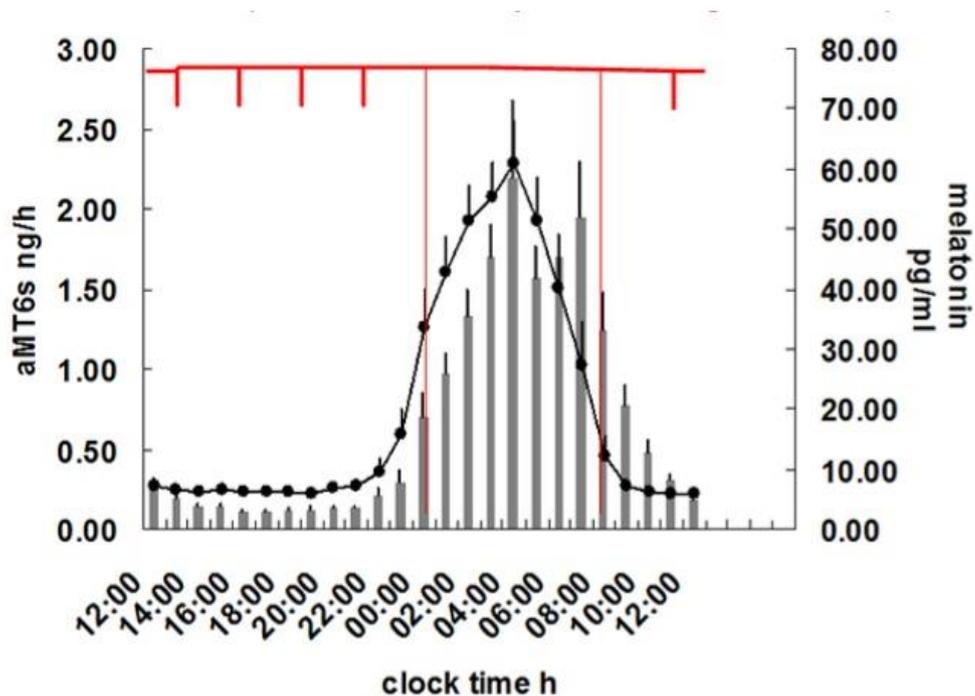


Abbildung 3: Circadiane Variation der Melatonin Konzentration im Serum und aMT6s im Urin (Aulinas, 2000).

2.2.3 Wirkmechanismus von Melatonin

Die primäre physiologische Funktion von Melatonin besteht darin, Informationen über den Tag-Nacht-Zyklus an Zielstrukturen zu übermitteln [10]. Diese Informationen werden für die Organisation von Funktionen verwendet, die auf Änderungen des circadianen Rhythmus oder der saisonalen Rhythmen reagieren [10]. Obwohl die Funktionen dieses Hormons beim Menschen hauptsächlich auf Korrelationen zwischen klinischen Beobachtungen und der Melatoninsekretion beruhen, gibt es einige Hinweise darauf, dass Melatonin die Kopplung von zirkadianen Rhythmen, insbesondere von Kerntemperatur- und Schlaf-Wach-Rhythmen, stabilisiert und stärkt [10].

Die zirkadiane Organisation anderer physiologischer Funktionen hängt auch vom Melatonin-Signal ab [8]. So beeinflusst das Melatonin-Signal auch die Funktion der Immunabwehr, die Hämostase und die Glukoseregulation. Während einige Autoren postulieren, dass Melatonin ein Immunstimulans ist, haben andere Studien auch entzündungshemmende Eigenschaften beschrieben [8]. In einer Studie wurden 108 junge Erwachsene mit affektiven Störungen untersucht. Der Melatoninspiegel im Speichel am Tag war mit mehreren Entzündungsmarkern bei jungen Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen verbunden [58].

Oxidative Schäden entstehen durch freie Radikale. Radikale werden vor allem in Mitochondrien produziert. Melatonin ist ein starkes Antioxidans [50]. Melatonin liegt in Mitochondrien in höheren Konzentrationen als in anderen Organellen oder subzellulären Elementen vor [50]. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Mitochondrienmembranen Transporter besitzen, welche die schnelle Aufnahme von Melatonin unterstützen [50]. Melatonin ist der stärkste bisher entdeckte Hydroxylradikalfänger, der die Aktivität des antioxidativen Enzyms Glutathionperoxidase fördert, wodurch oxidative Schäden reduziert werden [50].

Melatonin aktiviert zwei hochaffine G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, MT1 und MT2 genannt. Dadurch werden Schlaf und zirkadiane Funktionskreise gesteuert, Affektregulation, Lernen und Gedächtnis werden beeinflusst. Fortschritte im Verständnis der Rolle von Melatoninrezeptoren bei der Modulation von Schlaf und zirkadianen Rhythmen haben zur Entdeckung einer neuen Klasse von Melatoninagonisten zur Behandlung von Schlaflosigkeit, zirkadianen Rhythmusstörungen wie auch affektiven Erkrankungen geführt [34]. Zudem wurden onkostatistische Effekte bei Mamma- und Prostata-Karzinom und eine Reduktion der chemotherapie-assoziierten Depressivität und Angst beschrieben [34].

Unzureichender Schlaf verstärkt neurodegenerative Prozesse. Die Abnahme des Slow-Wave Schlafes beeinträchtigt die Clearance von β -Amyloidpeptid (A β) und Tau-Protein [57]. Der Melatoninspiegel im Liquor cerebrospinalis nimmt sogar in präklinischen Stadien ab, wenn die Patienten noch keine kognitive Beeinträchtigung aufweisen, was darauf hindeutet, dass die Reduktion des Melatonins im Liquor ein

früher Marker für die bevorstehende Demenz bei Alzheimer Krankheit sein könnte [57].

Studien weisen darauf hin, dass die antidepressive Wirkung von Melatonin mit der zirkadianen Modulation neuroplastischer Veränderungen (Dendritogenese, Synaptogenese) im Hippocampus zusammenhängt [60].

Shukla und seine Kollegen zeigten, dass durch Melatonin der nicht-amyloidogene Weg stimuliert und die amyloidogene Verarbeitung von β -Amyloid-Vorläuferprotein (APP) gehemmt wird. Melatonin stimuliert α -Sekretasen und reguliert folglich sowohl β - als auch γ -Sekretasen auf Transkriptionsebene herunter [55]. Solche Ergebnisse in vitro konnte Pappolla und seine Kollegen durch Stimulation der MT 1 & 2 Membranrezeptoren abbilden [46].

Zudem gibt es Studien, die eine anxiolytische Wirkung von Melatonin prä- und postoperativ vermuten, bei einigen ist diese Wirkung mit der von Midazolam vergleichbar [18].

Der Unterschied zwischen physiologischen und pharmakologischen Wirkungen von Melatonin ist nicht immer klar. Hier gibt es Übergänge, wobei die Dosis eine größere Rolle als die Dauer der Hormonbotschaft spielt [10]. Da das Regulationssystem der Melatoninsekretion komplex ist und zentralen und autonomen Pfaden folgt, gibt es viele pathophysiologische Situationen, in denen die Melatoninsekretion gestört werden kann. Die daraus resultierende Veränderung könnte die Veranlagung für Krankheiten und die Schwere der Symptome erhöhen oder den Verlauf der Störung beeinflussen [10].

2.2.4 Epiphysenverkalkung

Der Entstehungsmechanismus der Verkalkung von Glandula pinealis ist nicht vollständig geklärt, so dass verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Verkalkung formuliert werden [52].

In einer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass die Degeneration der Pinealozyten selbst zu den Verkalkungen führt: Eine gestörte Kalziumtransport an der Zellmembran führt zur Anstieg des intrazellulären Kalziums und damit zur Ausfällung von Kalziumphosphatestern [27, 52]. Durch Anlagerung von Hydroxylapatit vergrößern sich die intrazellulären Konkreme, zerstören die Zelle und gelangen in den extrazellulären Raum [27, 52]. Mit zunehmender Verkalkung kommt es somit zu einer Abnahme funktionsfähiger Pinealozyten, was schließlich zu einer Reduktion der Melatoninproduktion führt [22, 23]. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der dunklen Pinealozyten, die Zeichen der Zelldegeneration und eine vermehrte Kalziumablagerung aufweisen [24, 27].

2.2.5 Epiphysenverkalkung und Melatonindefizit

In verschiedenen Studien wurden Hypothesen geprüft, die einen Zusammenhang zwischen dem Verkalkungsausmaß und Melatonin-Werten im Urin oder Serum formulieren [6, 27]. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Melatonin im Plasma bzw. 6-Sulfatotoxymelatonin im Urin und dem Ausmaß der Pinealisverkalkung bei gesunden Probanden gefunden werden [6]. Eine andere Studie hat eine negative Assoziation mit dem Alter der gesunden Probanden gefunden [6].

Kunz und seine Mitarbeiter konnten aber zeigen, dass der Anteil an unkalzifiziertem Gewebe an der Gesamtepiphyse statistisch signifikant mit dem 6-Sulfatotoxymelatonin-Wert im Urin zusammenhängt [31].

Durch die interindividuelle Variabilität der Melatoninsekretion ist es schwierig, anhand der Melatonin-Werten im Blut oder dem Wert des Abbauproduktes im Urin eine Aussage darüber zu treffen, ob die Fähigkeit der Epiphyse zur Melatoninproduktion verändert ist und ein melatonerges Defizit vorliegt [36].

Studien zeigen, dass eine Funktionsstörung der sympathischen Regulation der Melatoninsynthese in der Zirbeldrüse durch den suprachiasmatischen Kern für das Melatonindefizit in den frühen Alzheimer Demenz-Stadien verantwortlich ist [63]. Die

Reaktivierung des circadianen Systems (Retina-SCN-Pinealis-Weg) mittels Lichttherapie und Melatonin-Substitution zeigte eine Verminderung der klinischen circadianen Störungen [63].

2.2.6 Epiphysenverkalkungsgrad DOC (Degree of Calcification)

Die Berechnung des DOCs basiert auf der Bestimmung des Anteils der Epiphysenverkalkung am Gesamtvolumen der Drüse und auf der Messung der maximalen Verkalkungsdichte in Hounsfield-Units [31].

Ein niedriger DOC entspricht einem hohen Volumengrad an unkalzifiziertem Gewebe und einer geringgradigen Verkalkung. Je höher der DOC-Wert, desto mehr ist die ursprüngliche individuelle Kapazität zur Melatoninproduktion reduziert [27, 31].

Bei Patienten mit einer AK war der Anteil an unverkalktem Gewebe kleiner und der DOC Wert höher im Vergleich zu Patienten, die unter anderen Demenzformen oder eine Depression litten. Gleiches konnte auch im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden [37].

Der DOC Wert scheint ein besserer Indikator des melatonergen Defizits im Vergleich zu den Melatonin-Werten im Serum zu sein [35].

Fragestellungen dieser Arbeit

Melatonin dient der zirkadianen Organisation physiologischer Funktionen, beeinflusst den Schlaf-Wach Rhythmus und hat auch antioxidative Eigenschaften. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass es noch die Neuroplastizität und den Affekt beeinflusst. Damit ergibt sich eine potentiell bedeutsame Rolle von Melatonin bei neurodegenerativen Erkrankungen, v.a. Demenzerkrankungen sowie affektiven Symptomen und zirkadianen Rhythmusstörungen.

In dieser Arbeit werden die Zusammenhänge zwischen der peripheren Melatonin-Konzentration im Serum, dem Ausmaß der Epiphysenverkalkung und den neuropsychiatrischen Symptomen untersucht. Folgende Fragestellungen stehen im Vordergrund:

- Gibt es Korrelationen zwischen Epiphysenverkalkungsgrad, unkalzifiziertem Gewebe und der Melatoninkonzentrationen im Blutserum bei Demenz?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Melatoninkonzentrationen im Blutserum und dem Ausmaß der neuropsychiatrischen Symptome bei Demenzpatienten?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen dem Verkalkungsgrad der Epiphyse, der Fläche des unkalzifizierten Epiphysengewebes und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenzpatienten?

3 Material und Methode

3.1 Studie Trainingskarussell

Die Datenerhebung fand im Rahmen der Studie „Trainingskarussell in der klinischen gerontopsychiatrischen Demenzversorgung“ in der gerontopsychiatrischen Abteilung der LVR Klinik Köln statt. Diese Studie ist sowohl eine gerontopsychiatrisch als auch sportgerontologisch betreute randomisierte und kontrollierte Single-Center Studie. Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von 2014 bis 2015 und die Datenbearbeitung von 2017 bis 2020. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf diese Daten und somit ist diese Arbeit eine prospektive Erhebung der Melatonin-Werte und Korrelation dieser mit neuropsychiatrischen Scores und Bildgebungsmarkern.

Hierfür wurden Patienten von drei gerontopsychiatrischen Stationen der LVR-Klinik Köln, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, eingeschlossen.

Die Zulassung des Ethikantrags wurde sowohl von der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln, als auch von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (AZ 2014216) bewilligt. Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00006740).

3.2 Stichprobe

Die Patienten wurden von zwei Oberärzten, die nicht Teil des Studienteams waren, auf die Möglichkeit des Studieneinschlusses hinuntersucht.

Die Einschlusskriterien waren:

- Das Vorliegen der Diagnose einer Demenz laut ICD-10 Kriterien,
- Zur Eingewöhnung auf der Station und zum Ausschluss eines Delirs wurden die Patienten mindestens eine Woche vor dem Einschluss in die Studie stationär behandelt. Ein Delir wurde mittels der validierten deutschen Version

der Confusion Assessment Method (CAM) [5] bei allen für die Studie geeigneten Patienten ausgeschlossen.

- Die Patienten mussten in der Lage sein, den Timed-up-and-go Test (TUG-Test) [47] durchzuführen.
- Eine unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten und dessen gesetzlichen Betreuers/Vorsorgebevollmächtigten oder Vertreters musste vorliegen.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- Das Vorhandensein einer vaskulären Demenz, einer Demenz bei Parkinson oder LBD
- das Fehlen eines gesetzlichen Betreuers,
- eine relevante Herz-Kreislauf-Erkrankung, die eine Kontraindikation für die Teilnahme an der sportlichen Betätigung darstellte.
- eine eingeschränkte oder fehlende Gruppenfähigkeit (z.B. aufgrund von aversiven Verhalten, fehlender Umstellungsfähigkeit oder anderen medizinischen Gründen).
- Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen ein Delir ausgeschlossen werden konnte. Dazu wurde die deutsche Version von CAM [5] benutzt.

Es wurden das Alter, der MMST, der DemTect [28], TUG-Test, der Uhrentest und die vorliegende Demenzform bestimmt. Jeder Patient wurde körperlich und neurologisch untersucht. Die Bilddiagnostik mittels cCT oder cMRT und Labordiagnostik wurden durchgeführt. Zudem erfolgte die standardisierte Erfassung von Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen mittels CMAI (Cohen Mansfield Agitation Inventar) und NPI (Neuropsychiatrisches Inventar) [12]. Diese grundlegenden Voruntersuchungen wurden von Ärzten und Pflegekräften der LVR-Klinik Köln durchgeführt, die nicht zum Studienteam gehörten.

3.3 Ergebnisse

Es wurden die Serum-Werte von Melatonin bestimmt. Zu diesem Zweck wurden den Studienteilnehmern Blutproben entnommen, zentrifugiert, der Überstand (Serum) abpipettiert, gekühlt gelagert, ins Labor versandt und mittels Enzym linked Immunosorbent Assay (ELISA) der Melatonin-Wert bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte bei allen Probanden um 08:30 Uhr.

Des Weiteren wurden die verschiedenen Dimensionen der BPSD mittels Neuropsychiatrischem Inventar (NPI) und dem Cohen-Mansfield-Agitations- Inventar (CMAI) und die Belastung pflegender Angehöriger und des Pflegepersonals mittels einer Teilskala des NPI erfasst.

Die Bilddiagnostik wurde während der stationären Behandlung oder in deren Vorfeld durchgeführt. Für diese Arbeit wurden ausschließlich cCT's wegen der schnellen Durchführbarkeit, einer besseren Toleranz bei oft unruhigen Patienten und der insgesamt stabileren Ergebnisqualität im Vergleich zum MRT durchgeführt. Zur Bearbeitung und Auswertung der Bilder wurde die Software ITK-SNAP [25] benutzt. Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie kann man nach der von Kunz et al. 1999 entwickelten DOC (= degree of calcification)-Methode den unverkalkten Anteil der Zirbeldrüse durch die maximale Dichte der Epiphyse anhand von Hounsfield Units und der manuellen Segmentierung der Epiphyse und des kalzifizierten Gewebes abschätzen [31].

3.3.1 ELISA-Bestimmung der Melatonin-Serumwerte

Mittels kompetitiver ELISA wurden dann die Melatonin-Serumwerte ermittelt. Dieser Test wurde im Labor Wisplinghoff in Köln durchgeführt (Referenzbereiche: tagsüber 8-20 pg/ml bis <30pg/ml, nachts bis max. 150pg/ml).

Der ELISA ist ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, der auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert und somit zur Gruppe der enzymatischen

Immunoabsorptionsverfahren gehört. Ein unmarkierter Antikörper wird bei der kompetitiven ELISA an einen Untergrund gebunden (Microtiterplatte). Die Antikörper, die nicht mit den in der Probe enthaltenen Antigenen eine Bindung eingehen, binden nun die konjugierten Antigene. Sobald diese Reaktion ihr Gleichgewicht erreicht hat, wird ein konjugiertes Antigen oder ein mit einem Enzym gebundener Antikörper hinzugefügt. Das Antigenkonjugat bindet den primären Antikörper überall dort, wo er nicht an unmarkiertes Antigen aus der Probe gebunden hat. Daraus folgt, je mehr Antigen in der Probe oder dem Standard vorhanden ist, desto weniger konjugiertes Antigen kann gebunden werden. Der Rest wird dann ausgewaschen. Wie auch bei anderen ELISA-Testarten wird nun ein Substrat hinzugefügt, um eine Farbreaktion (kolometrisches Signal) zu erhalten. So würde im Falle einer hohen Konzentration des Antigens in der Probe das Signal des Assays erheblich reduziert werden, da im Waschschrift der Komplex aus Proben-Antigen und „Detection Antibody“ aus dem Assay entfernt werden würde [1, 20].

3.3.2 Erhebung von Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz

Die standardisierte Erfassung von Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen erfolgt mittels CMAI und NPI. Alle zwei Tests wurden als Fremdbeurteilungsinstrument, mit den Bezugspflegepersonen durchgeführt. Teilweise wurden fremdanamnestic Angaben durch Familienangehörige miteinbezogen. Die Erhebung erfolgte eine Woche nach der stationären Aufnahme.

Der Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) stellt ein Assessmentinstrument dar, welches ausschließlich zur Erfassung agitierter Verhaltensweisen dient. In der Regel werden retrospektiv Verhaltensauffälligkeiten der letzten 2 Wochen betrachtet. Mögliche Informationsquellen: Pflegedokumentation, Teambesprechungen, Fremdanamnese, usw. Es werden insgesamt 29 mögliche Verhaltensitems abgefragt, die Auskunft über herausforderndes Verhalten des Patienten geben sollen (zum Beispiel Schlagen, Treten, Beißen, Gegenstände horten, sexuelle Enthemmung). Dann

wird das Ausmaß der Störung quantifiziert. Bewertet wird von 1 bis 7 Punkten, wobei 1 Punkt bedeutet, dass das abgefragte Verhalten nie und 7 Punkte bedeuten, dass es mehrmals stündlich auftritt. Die einzelnen Punkte werden zu einem Gesamtwert addiert. Dieser kann von 29 bis 203 Punkte erreichen. Je höher ist der Score, desto ausgeprägter ist die Verhaltensstörung [11].

Die Symptomkomplexe des CMAs können zur besseren Übersicht in vier Untergruppen unterteilt werden: aggressives Verhalten, physisches, nicht aggressives Verhalten, verbal aggressives Verhalten und Verstecken und Horten [48].

Der NPI [12] ist ein einfacher Fragebogen, der Aufschluss über psychische Symptome und herausforderndes Verhalten bei an Demenz erkrankten Patienten gibt. In der Regel werden retrospektiv Verhaltensauffälligkeiten der letzten 4 Wochen betrachtet. Mögliche Informationsquellen: Pflegedokumentation, Pflegebesprechungen, Gespräche mit dem Betreuungsteam, Fremdanamnese usw. Es werden 10 unterschiedliche neuropsychiatrische Symptomkomplexe, wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung und Aggression, Depression und Dysphorie, Angst, Hochstimmung und Euphorie, Apathie/Gleichgültigkeit, Enthemmung, Reizbarkeit/Labilität und ungewöhnliches, motorisches Verhalten abgefragt. Des Weiteren können noch der Schlaf beziehungsweise das Verhalten während der Nacht (in andere Zimmer gehen, sich anziehen) und Essstörungen beziehungsweise Appetitveränderungen oder Störungen des Essverhaltens erfasst werden. Daraus ergeben sich 12 Symptomkomplexe. Durch Multiplikation von der Häufigkeit des Auftretens der Symptome und dem vorliegenden Schweregrad ergibt sich ein Gesamtwert pro Symptomkomplex. Die Gesamtwerte von den Symptomkomplexen 1 bis 10 und 11 bis 12 werden addiert und ergeben die endgültigen Summenwerte des NPIs. Es kann ein Gesamtwert von 0 bis 120 Punkte erreicht werden. Größere Punktwerte sprechen für vermehrtes Auftreten von psychischen Symptomen und herausforderndem Verhalten der Patienten [9].

Zusätzlich wurde die subjektive Belastung der Pflegekräfte und Bezugspersonen bezüglich der Verhaltensauffälligkeiten der Patienten dokumentiert [9].

Die erfassten psychischen Symptome des NPIs werden in drei Untergruppen aufgeteilt werden: psychotische Symptome, affektive Symptome und Verhaltensauffälligkeiten (Motorik, Schlaf, Essverhalten/Appetit) [9].

3.3.3 Bestimmung des Verkalkungsgrades der Epiphyse

In der Studie nahmen 87 Patienten teil, bei 53 Patienten liegen alle für diese Arbeit erforderliche Daten vor. Für diese Arbeit wurde ausschließlich mit cCT's gearbeitet. Die diagnostischen kranialen Computertomographien in 4-10 mm axialer Schichtung wurden vorwiegend in der Klinik für Neuroradiologie der Kliniken der Stadt Köln durchgeführt. Die Schichtdicke lag zwischen 4 mm und 10 mm. Die Computertomographie ist ein geeignetes bildgebendes Verfahren, um Pinealisverkalkungen darzustellen und ihren Anteil an der Gesamtepiphyse zu bestimmen, da eine Differenzierung zwischen unverkalktem und verkalktem Gewebe gut möglich ist. Die CT-Datensätze wurden mittels MRIcron [43]. bearbeitet und von DICOM ins NiftI Format umgewandelt.

Zur weiteren Bearbeitung der Bilder und Bestimmung des Epiphysenverkalkungsgrades wurde mit der Software ITK-Snap gearbeitet [25]. Die CT-Auswertung erfolgte durch zwei Untersucher, welche für alle vorliegenden klinischen Daten der Probanden verblindet waren. 12 weitere Probanden mussten zu diesem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden, weil die Zirbeldrüse im CT-Bild z.B. wegen im Gewebe eingeschlossener Zysten nicht eindeutig zu beurteilen war oder nicht dargestellt werden konnte. Außerdem bleibt die Rolle der Zirbeldrüsenzyste bei der Veränderung der Melatoninsekretion unklar [14].

Meistens war die Epiphyse auf nur einer Schicht der CT-Serie darstellbar. Bei mehrfacher Darstellung wurde mit der Aufnahme gearbeitet, die den größeren Anschnitt der Glandula pinealis zeigte. Ihre jeweilige Fläche wurde mit dem Polygon-Tool manuell markiert und dann in Quadratmillimetern berechnet. Die Ausmessung der verkalkten Bereiche erfolgte auf gleicher Weise, und ihre Größen wurden als prozentuale Anteile der jeweiligen Gesamtflächen semiquantitativ bestimmt.

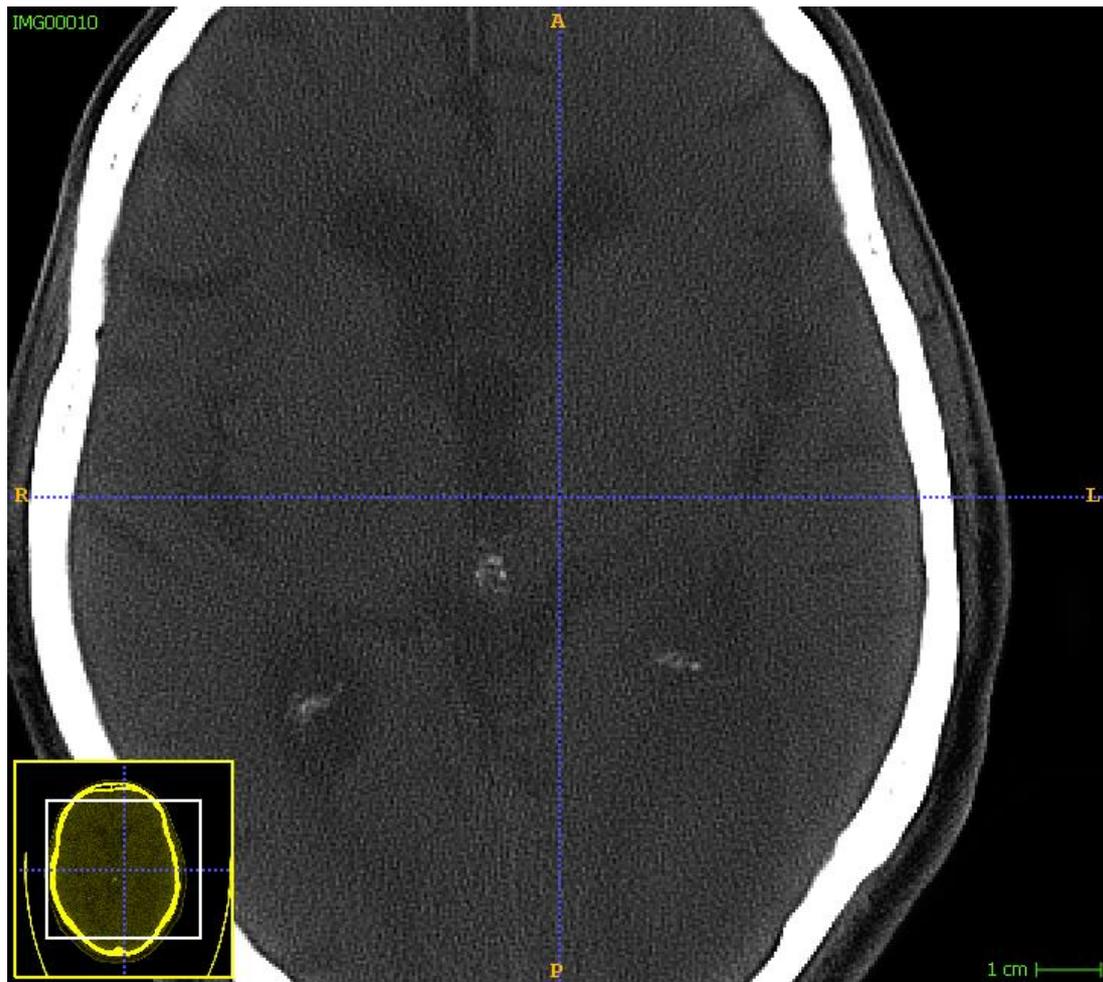


Abbildung 4: CT Bild (Quelle: Eigener Patientenbeispiel)

Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie kann man nach der von Kunz et al. 1998 entwickelten DOC (= degree of calcification)-Methode den unverkalkten Anteil der Zirbeldrüse abschätzen [32]. Der Grad der Pinealisverkalkung (degree of pineal calcification -DOC) wird semiquantitativ im kranialen Computertomogramm (cCT) bestimmt. Dazu wird die maximale Verkalkungsdichte im digital gespeicherten cCT anhand von Hounsfield Units (0–50 HU = 0; 51–150 HU = 1; 151–250 HU = 2; 251–350 HU = 3; 351–1000 HU = 4 Punkte) bestimmt und das Verhältnis der Verkalkungsausdehnung zur Pinealisfläche semiquantitativ (0–24% = 0; 25–49% = 1; 50–74% = 2; 75–100% = 3 Punkte) abgeschätzt [32]. Beide Werte werden skaliert, der Summenscore ergibt den DOC-Wert. Hierbei repräsentiert ein DOC Wert von Null keine Verkalkung. Ein DOC Wert von 7 beschreibt eine vollständig verkalkte Pinealis mit hoher Dichte [32].

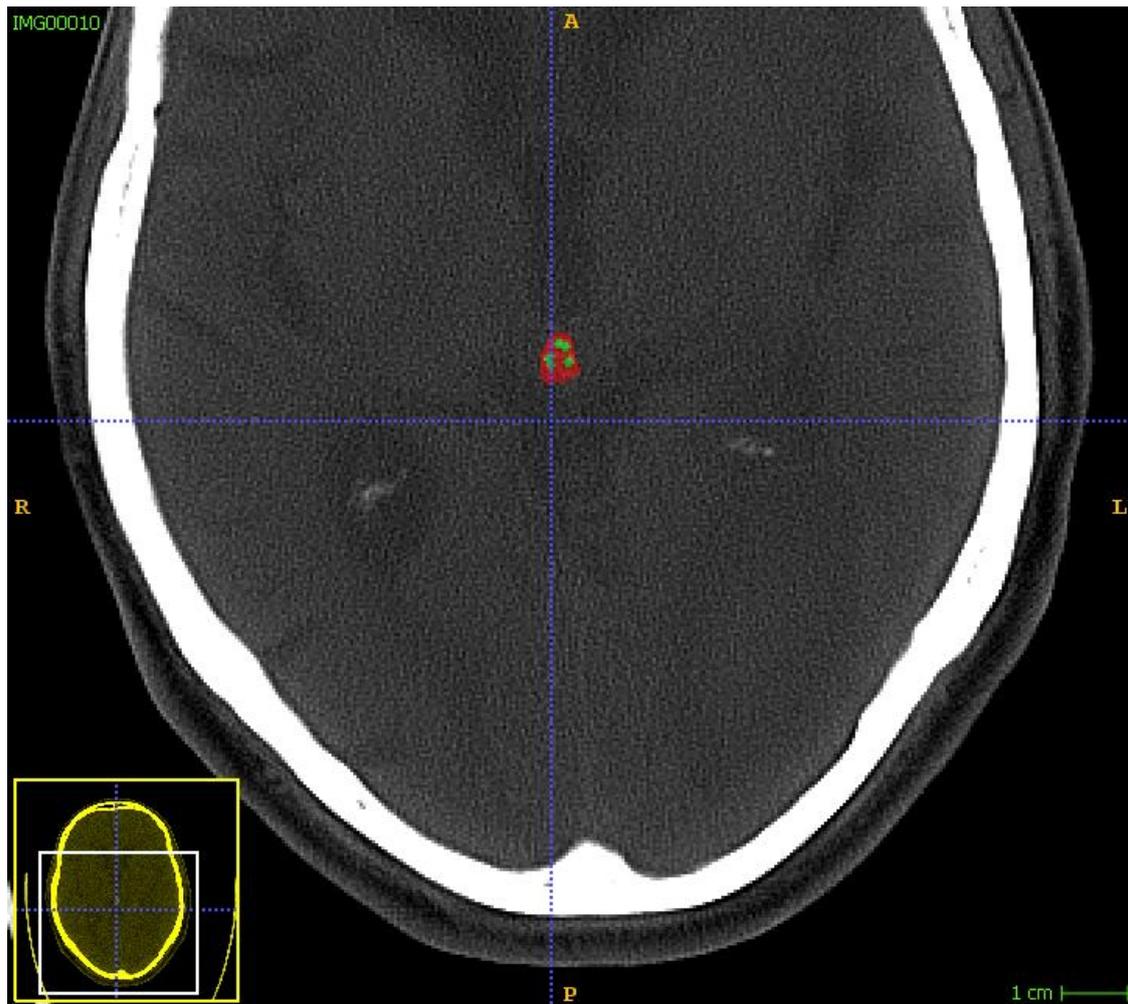


Abbildung 5: Segmentierung der Epiphyse und des verkalktes Gewebes-Abschätzung des unverkalkten Anteils der Zirbeldrüse (Quelle: Eigener Patientenbeispiel):

Pinealisvolumen: 358 mm^3 , Schichtdicke (z): 10 mm , Pinealisfläche: $35,8 \text{ mm}^2$, maximale Verkalkungsdichte: 149 HU , Verkalkungsdehnung semiquantitativ: $27,9 \%$, DOC: 2, Fläche des unverkalkten Gewebes: 25 mm^2

3.4 Statistische Analyse

Zur Beschreibung der erhobenen Daten wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik grundlegende Parameter wie Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichungen.

Korrelationsanalysen nach Pearson wurden verwendet, um das Maß für mögliche lineare Zusammenhänge zwischen zwei Variablen zu erkennen. Bei ordinalskalierten Daten wurden der Pearson Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz (p -Wert) bestimmt. Der Korrelationskoeffizient kann nur Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Je näher der Betrag von r bei 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang. Je näher r bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang. Der Betrag von r besagt jedoch nichts für die Kausalität des Zusammenhangs. Ein p -Wert kleiner als $0,05$ spricht für statistische Signifikanz [62]. Als Statistiksoftware wurde die Microsoft Excel 2010 [38] verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Es wurden 87 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Daten konnten nur bei 41 Patienten erhoben werden. Die Gründe dafür waren, dass eine Blutentnahme um 08:30 Uhr nicht zugelassen wurde oder dass cCT-Bilder nicht auswertbar waren. Alle Patienten litten unter einer Demenz bei Alzheimer Krankheit oder Demenz gemischter Ätiologie.

Der Altersdurchschnitt lag bei knapp 81 Jahren, wobei die Standardabweichung davon 5,7 Jahre betrug. Der jüngste Patient war 68 Jahre alt, während der älteste 92 Jahre alt war. Das ergibt eine Alterspanne von 24 Jahren zwischen jüngstem und ältestem Patienten.

Die im Blut bestimmten Melatonin-Werte lagen zwischen 1,84 pg/ml und 10,44 pg/ml, wobei der Mittelwert 4,71 pg/ml mit einer Standardabweichung von knapp 2,11 pg/ml betrug.

Beim CMAI lag der durchschnittliche Punktwert bei 50,09 mit einer Standardabweichung von 11,19 Punkten. Der niedrigste Wert lag bei 29, der höchste Wert bei 68 Punkten.

Der durchschnittliche Punktwert des Gesamtscores des NPIs lag bei 22,41 mit einer Standardabweichung von knapp 14,45 Punkten. 0 Punkte war der kleinste, wohingegen 53 der größte Punktwert war.

Beim NPI Schlaf lag der durchschnittliche Punktwert bei 2,17 mit einer Standardabweichung von 3,34 Punkten. Der niedrigste Wert lag bei 0, der höchste Wert bei 9 Punkten.

Der durchschnittliche Punktwert beim NPI Emotional lag bei 11 mit einer Standardabweichung von knapp 7,95 Punkten. 0 Punkte war der kleinste, wohingegen 32 der größte Punktwert war.

Die durchschnittliche Fläche des unverkalkten Gewebes der Epiphyse betrug 22,01 mm² mit einer Standardabweichung von knapp 21mm². Das Spektrum der Fläche lag zwischen 0mm² und 116mm².

Der Mittelwert des Epiphysenverkalkungsgrades betrug 4,5 von 7 Punkten. Der niedrigste Wert lag bei 0, der höchste Wert bei 7 Punkten mit einer Standardabweichung von 2,08 Punkten.

Tabelle 1

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-------------------------|----|---------|---------|-------------|--------------------|
| Alter | 41 | 68 | 92 | 81 | 5,7128 |
| Melatonin concentration | 41 | 1,8495 | 10,4485 | 4,719841463 | 2,117 |
| NPI 12 | 41 | 0 | 53 | 22,4146 | 14,45 |
| NPI Schlaf | 41 | 0 | 9 | 2,17 | 3,341 |
| NPI Emotional | 41 | 0 | 32 | 11 | 7,951 |
| CMAI | 41 | 29 | 68 | 50,9 | 11,191 |
| UPT | 41 | 0 | 116 | 22,01 | 20,982 |
| DOC | 41 | 0 | 7 | 4,5 | 2,08 |

Tab. 1: Für die untersuchten Variablen werden die grundlegenden deskriptiven statistischen Größen Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minima, Maxima genannt.

Abkürzungen: CMAI: Cohen-Mansfield- Agitations-Inventar, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, UPT. Uncalcified Pineal Tissue, DOC: Degree of Calcification.

4.2 Korrelationen

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den erhobenen Melatonin-Werten und dem Epiphysenverkalkungsgrad, der Fläche des unverkalkten Gewebe der Epiphyse, den CMAI-Werten, den NPI-12 Werten sowie den Werten der Untergruppen des NPI (emotional, Schlaf).

Tabelle 2

| | | <i>DOC</i> | <i>NPI</i> <i>12</i> | <i>NPI</i> <i>Schlaf</i> | <i>NPI Emotional</i> | <i>CMAI</i> | <i>UPT</i> <i>mm²</i> |
|----------------------------------|----------------------------|------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------|
| <i>Melatonin</i> <i>pg/ml</i> | Korrelation nach Pearson r | -0,15 | 0,03 | 0,068 | -0,03 | -0,04 | 0,22 |
| | Signifikanz | 0,36 | 0,85 | 0,67 | 0,83 | 0,80 | 0,17 |
| | n | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 |

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue

Einen besseren Überblick über die Ergebnisse gibt die grafische Darstellung der Korrelationen, in denen eine wolkenförmige Verteilung zu beobachten ist.

Diagramm 1: NPI-12 Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten

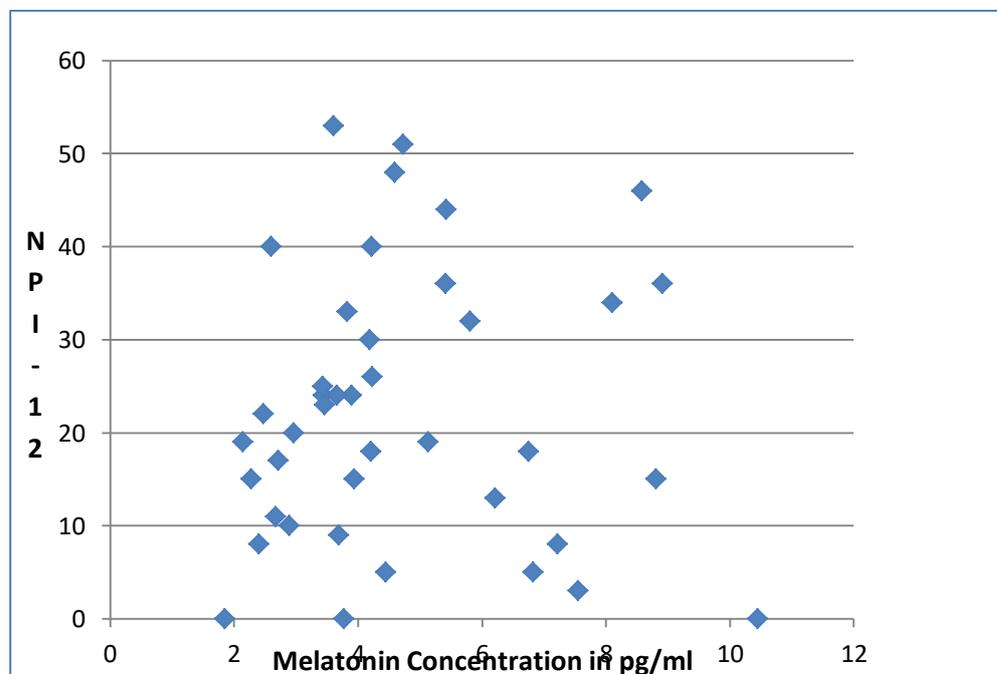


Diagramm 1: NPI-12 (Punkte) Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml.

Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 2: NPI-Schlaf Werte Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten

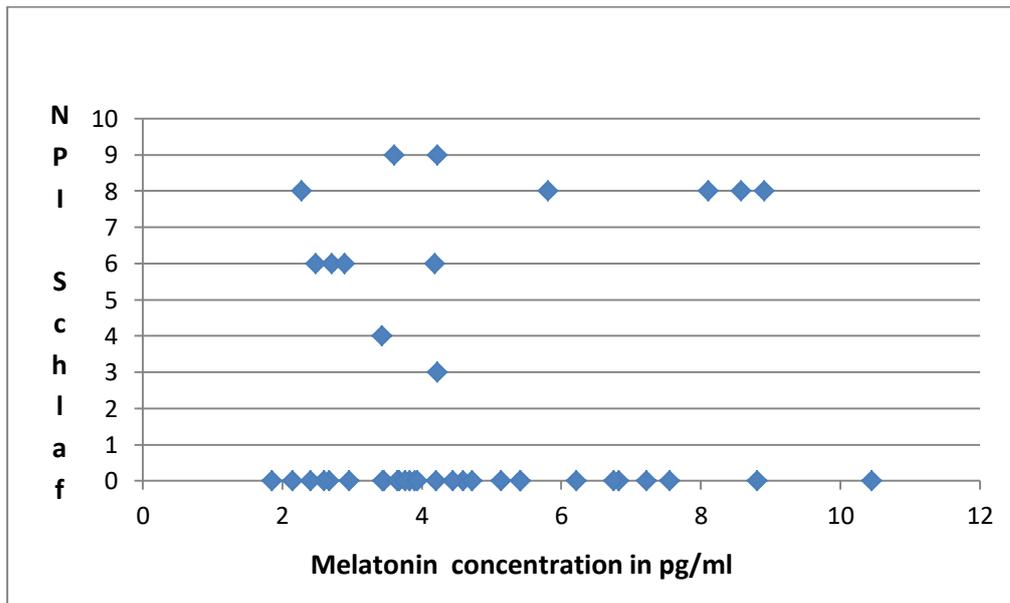


Diagramm 2: NPI-Schlaf Werte Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml. Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 3: NPI-Emotional Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten

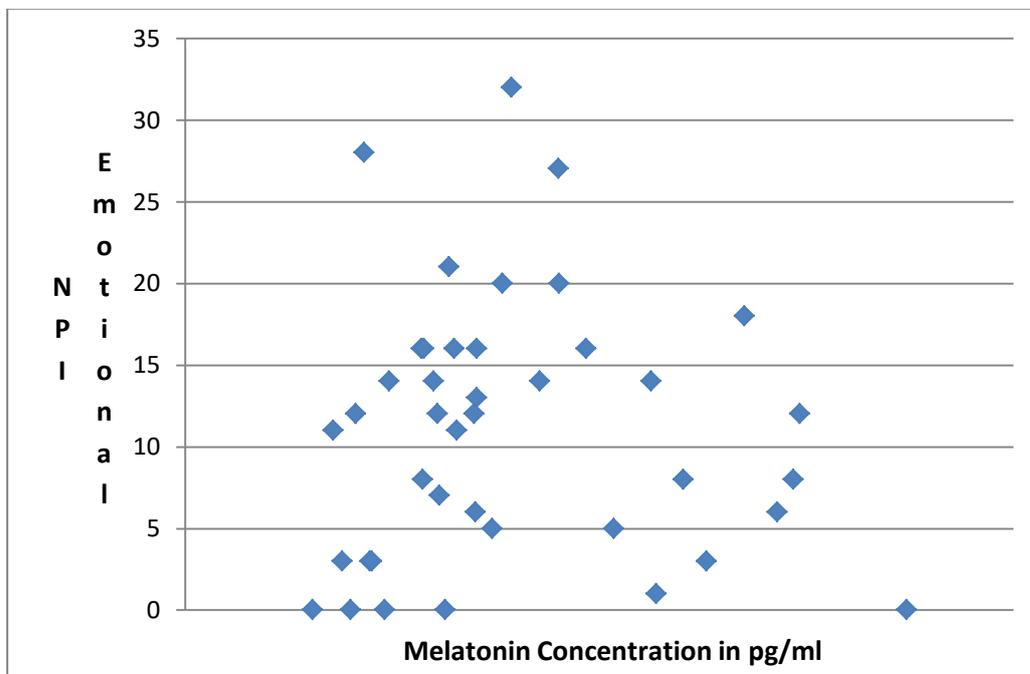


Diagramm 3: NPI-Emotional Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml. Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 4: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten

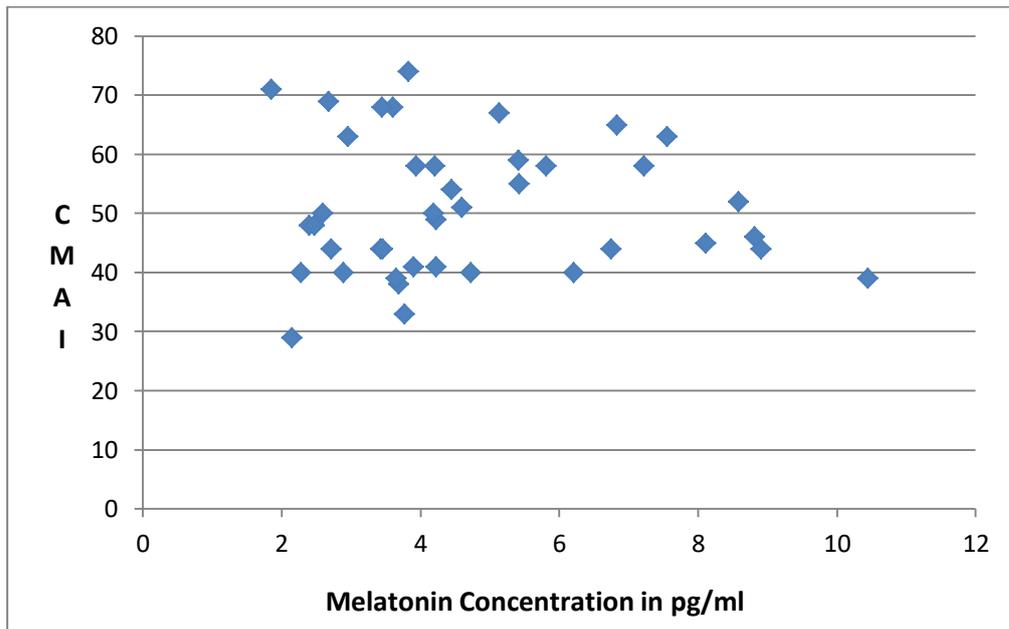


Diagramm 4: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml.

Abkürzungen: CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar.

Diagramm 5: UPT Fläche in Korrelation zu Melatonin-Werten

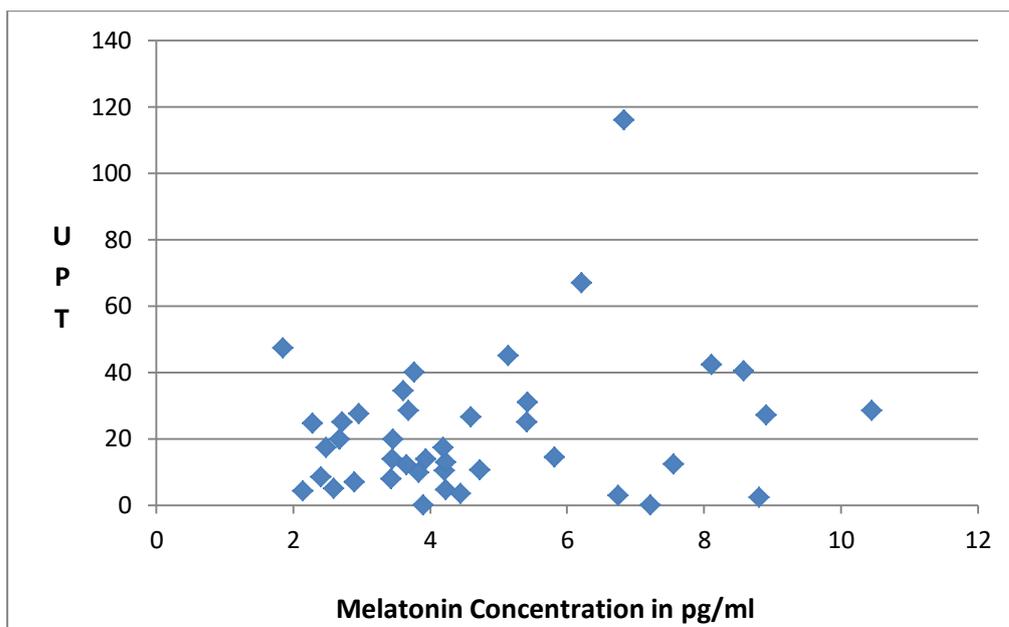


Diagramm 5: UPT Fläche in mm^2 in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml.

Abkürzungen: UPT: Uncalcified pineal Tissue.

Diagramm 6: DOC in Korrelation zu Melatonin-Werten

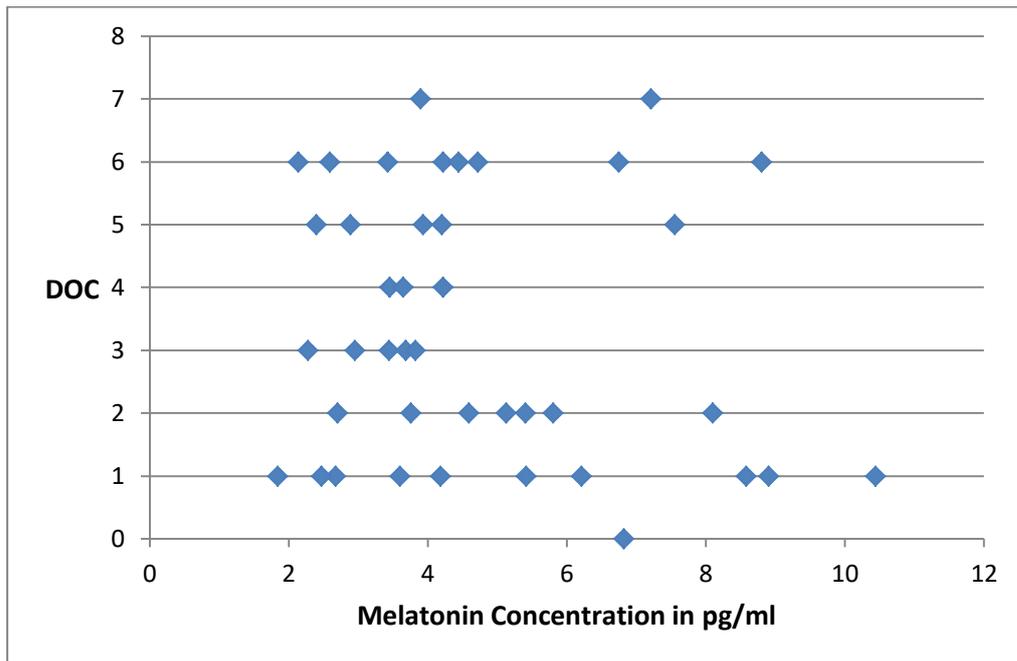


Diagramm 6: DOC Ergebnisse in Korrelation zu Melatonin-Werten in pg/ml.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem DOC-Wert und den Melatonin-Werten im Serum, der Fläche des unkalzifizierten Gewebe der Epiphyse, dem CMAI-Wert sowie der Werte der NPI-12 und NPI emotional. Ausnahme war eine schwachen aber statistisch signifikante negativen Korrelation zwischen dem DOC-Wert und dem NPI Schlaf-Wert.

Tabelle 3

| | | <i>Melatonin</i> <i>pg/ml</i> | <i>NPI 12</i> | <i>NPI</i> <i>Schlaf</i> | <i>NPI</i> <i>Emotional</i> | <i>CMAI</i> | <i>UPT</i> <i>mm²</i> |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| <i>DOC</i> | Korrelation nach Pearson r | -0,15 | -0,10 | -0,30 | 0,18 | -0,28 | -0,71 |
| | Signifikanz | 0,36 | 0,52 | 0,05 | 0,24 | 0,078 | <0,01 |
| | n | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 |

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue

Einen besseren Überblick über die Ergebnisse gibt die grafische Darstellung der Korrelationen, in denen eine wolkenförmige Verteilung zu beobachten ist.

Diagramm 7: NPI 12 Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten

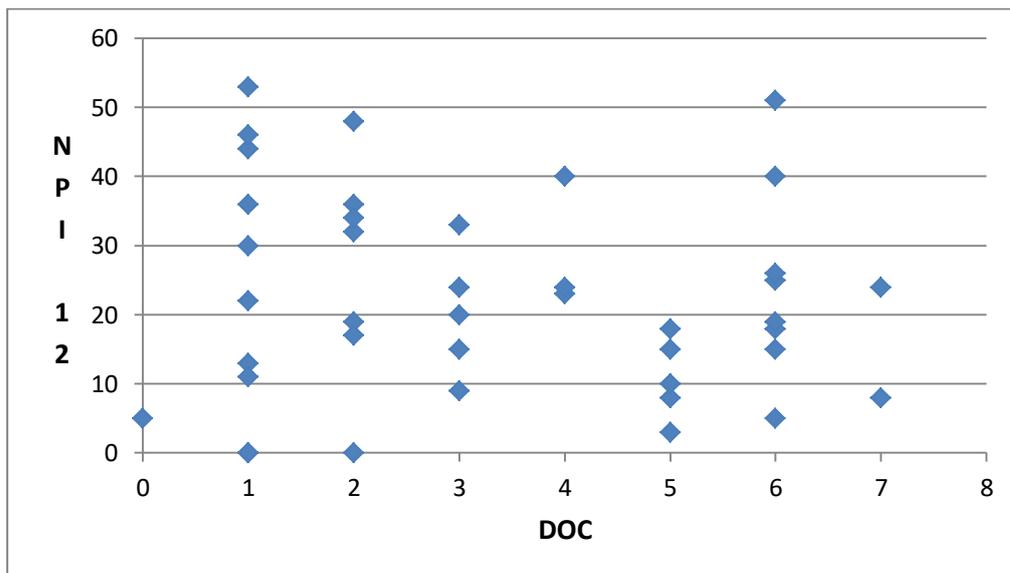


Diagramm 7: NPI 12 Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 8: NPI Schlaf Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten

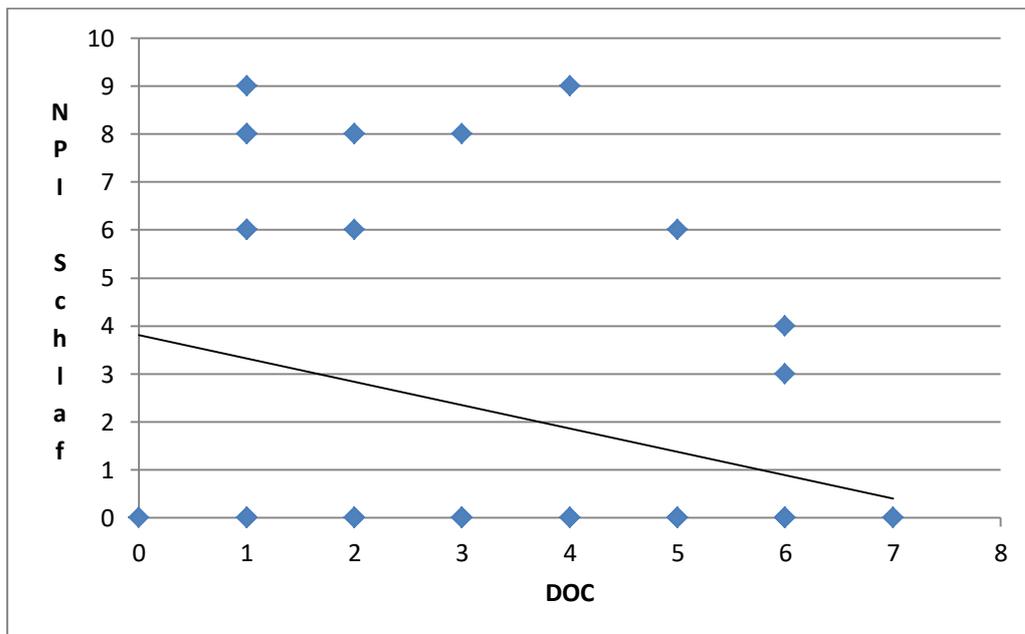


Diagramm 8: NPI Schlaf Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 9: NPI Emotional Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten

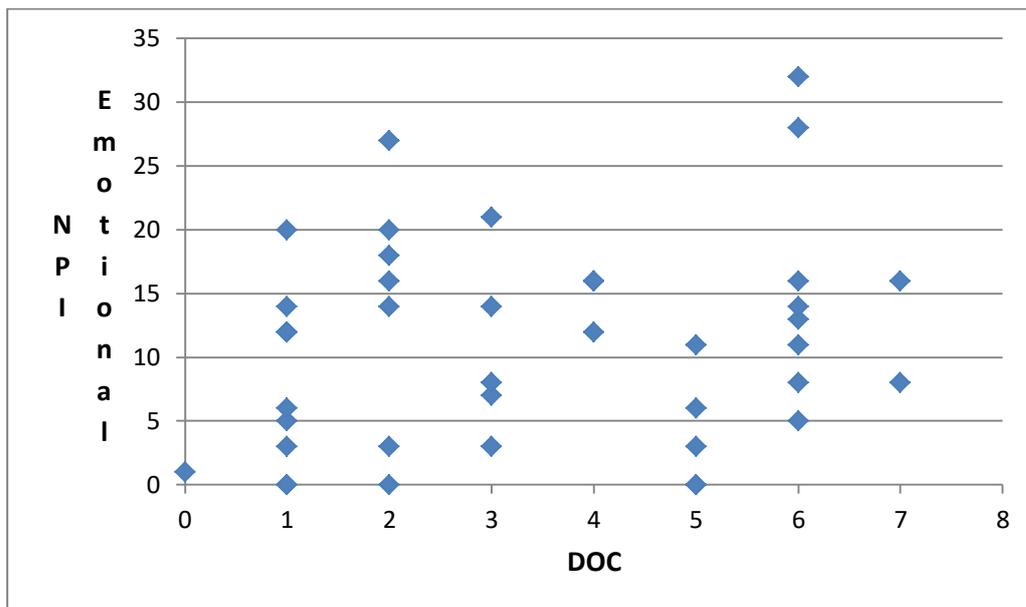


Diagramm 9: NPI Emotional Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar.

Diagramm 10: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten

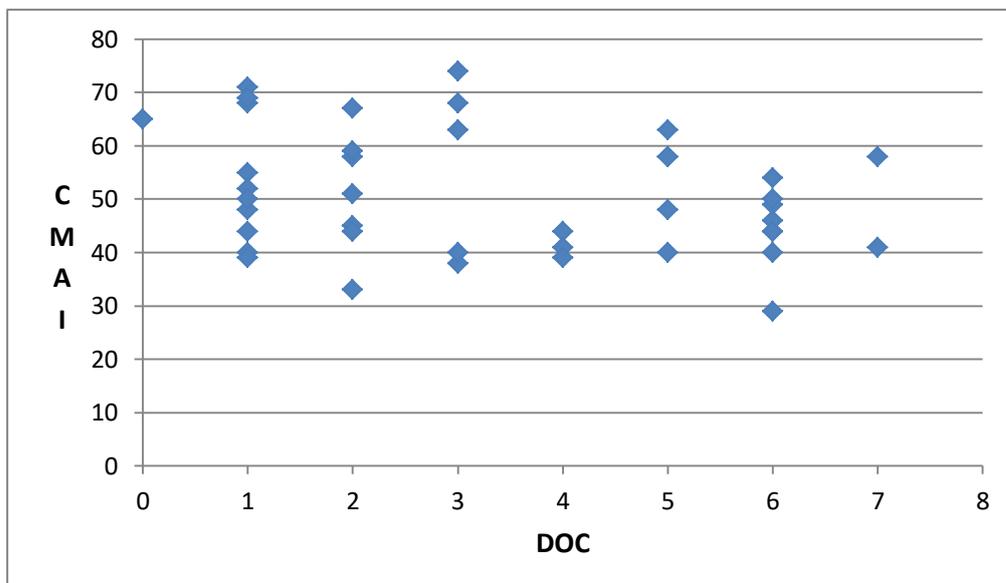


Diagramm 10: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu DOC-Werten.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar.

Diagramm 11: UPT Fläche in Korrelation zu DOC-Werten

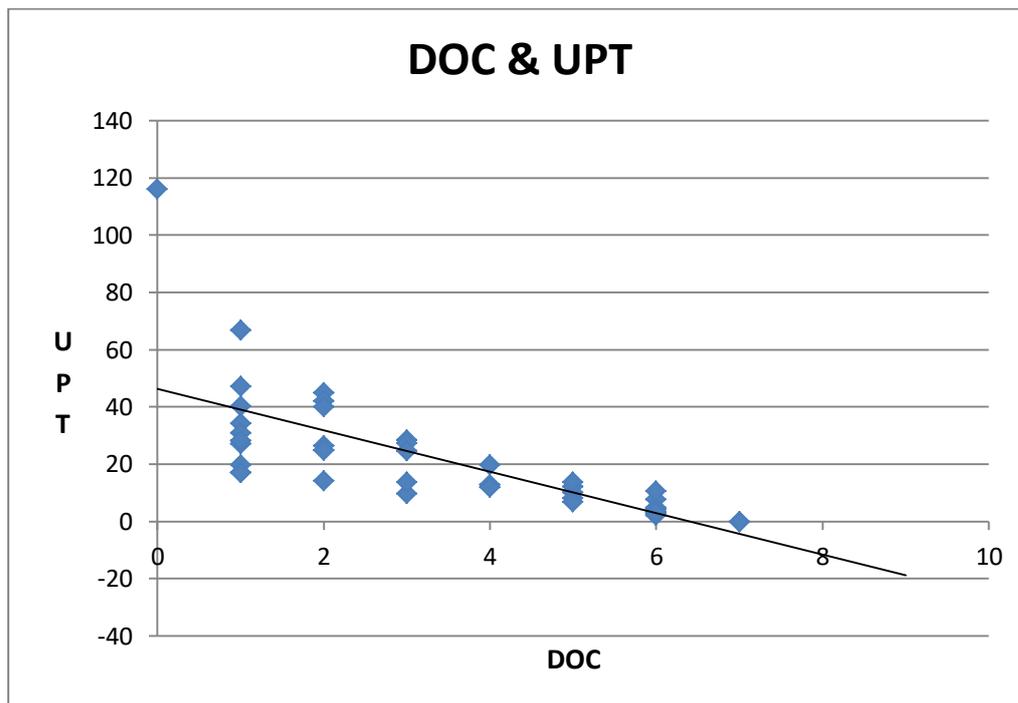


Diagramm 11: UPT Fläche in mm^2 in Korrelation zu DOC-Werten.

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, UPT: Uncalcified pineal Tissue.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Fläche des unkalzifizierten Gewebe der Epiphyse und den Melatonin-Werten im Serum, dem CMAI Wert sowie den NPI12 und NPI emotional und NPI Schlaf-Werten. Eine Ausnahme stellte eine stark negative Korrelation zwischen der Fläche des unkalzifizierten Gewebes der Epiphyse und dem Epiphysenverkalkungsgrad (DOC) dar.

Tabelle 4

| | | Melatonin pg/ml | NPI 12 | NPI Schlaf | NPI Emotional | CMAI | DOC |
|------------------------|----------------------------------|--------------------|--------|---------------|------------------|------|-----------------|
| UPT mm ² | Korrelation nach Pearson r | -0,15 | -0,12 | 0,03 | -0,26 | 0,20 | -0,71 |
| | Signifikanz f | 0,36 | 0,46 | 0,84 | 0,09 | 0,20 | <0,01 |
| | n | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 |

Abkürzungen: DOC: Degree of Calcification, NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue

Einen besseren Überblick über die Ergebnisse gibt die grafische Darstellung der Korrelationen, in denen eine wolkenförmige Verteilung zu beobachten ist.

Diagramm 12: NPI 12 Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche

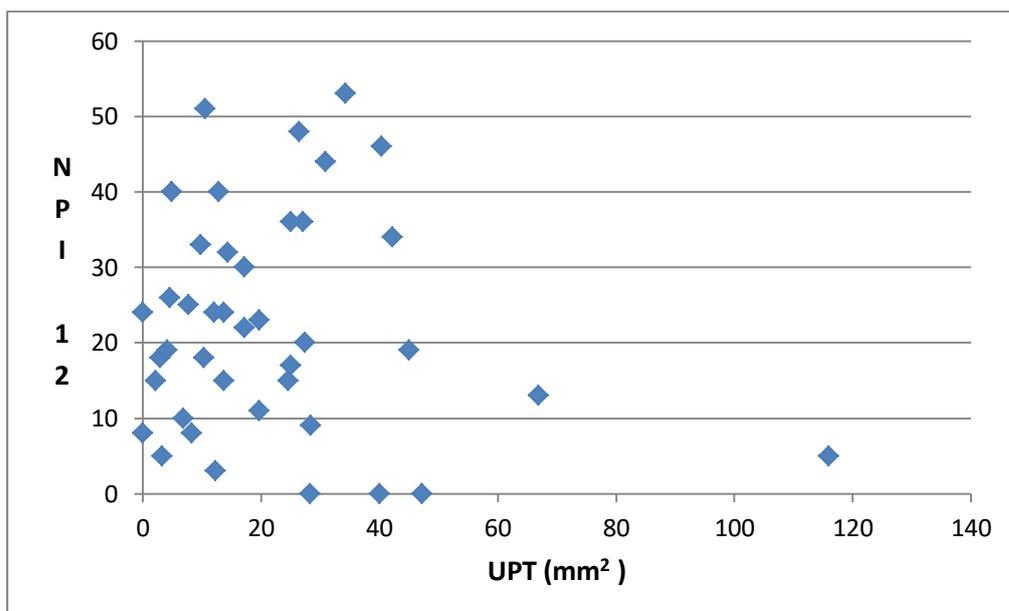


Diagramm 12: NPI 12 Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche (mm²). Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue.

Diagramm 13: NPI Schlaf Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche

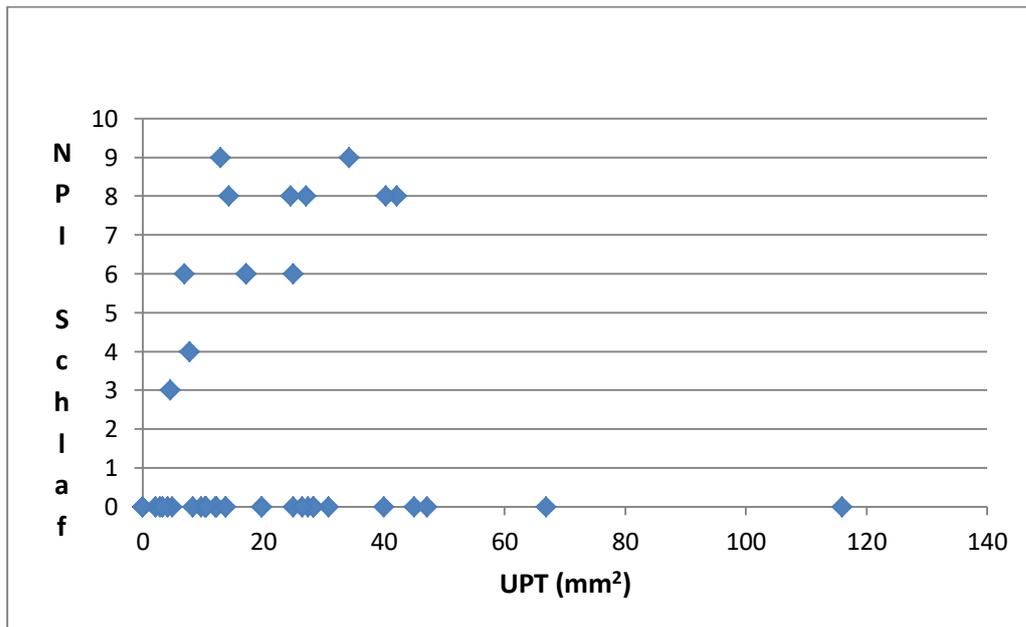


Diagramm 13: NPI Schlaf Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche.

Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue.

Diagramm 14: NPI Emotional Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche

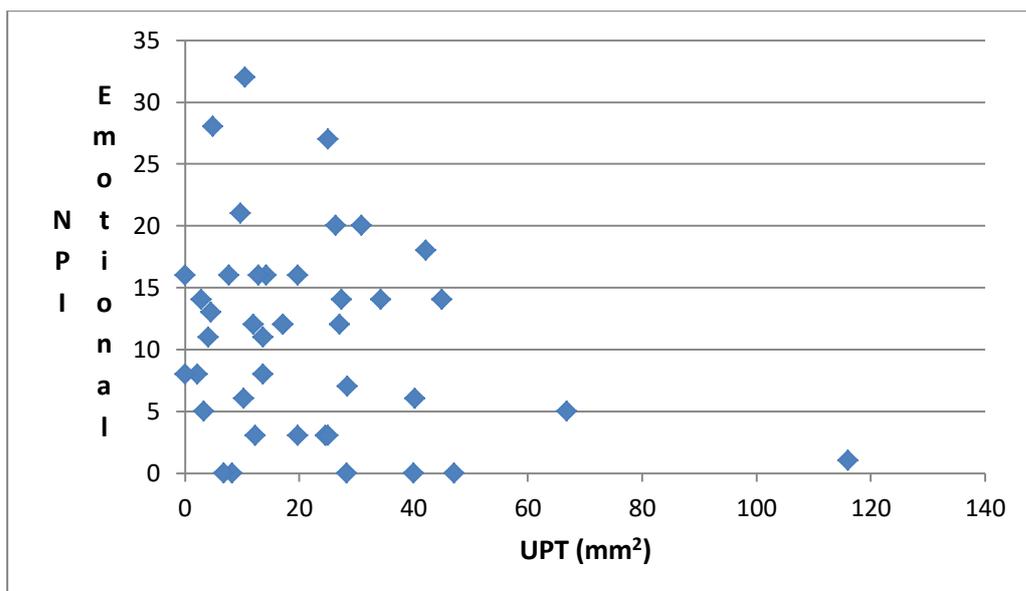


Diagramm 14: NPI Emotional Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche.

Abkürzungen: NPI: Neuropsychiatrisches Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue.

Diagramm 15: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche

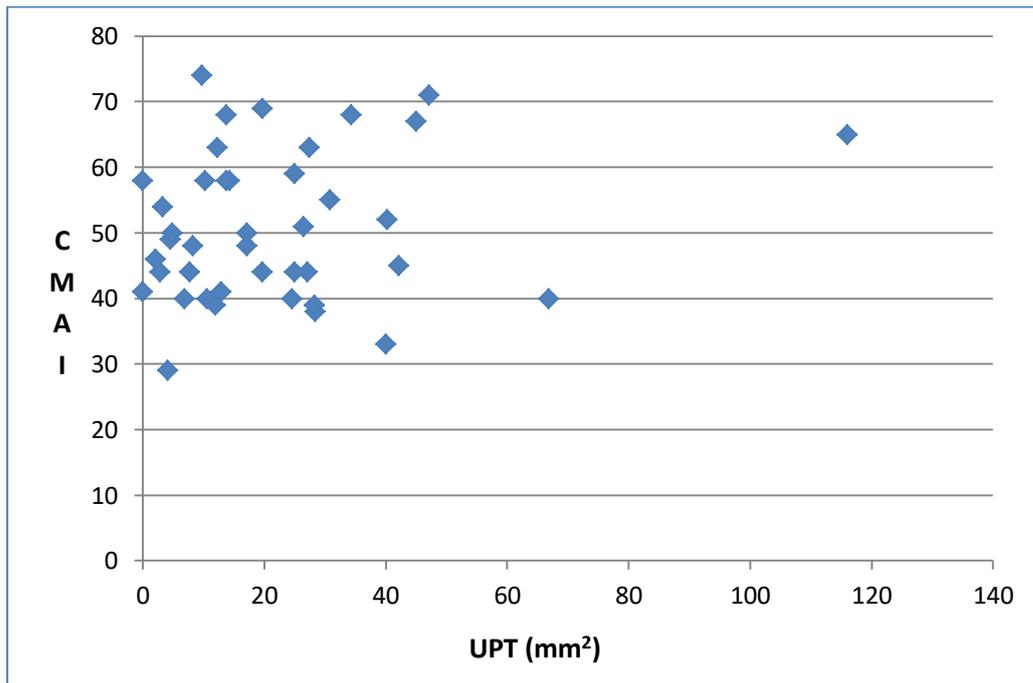


Diagramm 15: CMAI Ergebnisse in Korrelation zu UPT Fläche (mm²).

Abkürzungen: CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventar, UPT: Uncalcified pineal Tissue.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zum einen zu untersuchen, ob es Zusammenhänge von Epiphysenverkalkungsgrad bzw. unkalzifiziertem Gewebe und der Melatoninkonzentration im Blutserum bei einem Kollektiv von Demenzpatienten gibt. Zum anderen haben wir in dieser Studie die Zusammenhänge zwischen den Melatoninkonzentrationen im Blutserum und neuropsychiatrischen Symptomen analysiert. Weiterhin haben wir die Zusammenhänge zwischen dem Verkalkungsgrad der Epiphyse, der Fläche des unkalzifizierten Gewebes und den neuropsychiatrischen Symptomen untersucht.

Bezüglich des neuroanatomischen Hintergrundes und unter methodologischen Gesichtspunkten ist bei dieser Studie von Bedeutung, dass die Epiphyse ja zum wesentlichen Teil aus Pinealozyten besteht [59]. Man kann davon ausgehen, dass mit zunehmender Pinealisgröße auch die absolute Anzahl der Pinealozyten zunimmt. Somit steigt mit der Größe der Zirbeldrüse auch die Melatoninproduktionskapazität [27, 36]. Die in der Literatur beschriebene hohe interindividuelle Variabilität der Epiphysengröße [36] kann, ebenso wie die epiphysäre neurodegenerative Veränderung, die hier in der Arbeit erhoben und um den Faktor fünf variierenden Melatoninwerte erklären (vgl. Tab. 1). Bei einem großen Kollektiv gesunder älterer Probanden variiert diese etwa um das 20-fache, ohne dass es als pathologisch zu betrachten wäre [36]. Die Zirbeldrüse ist fünf bis neun mm lang und eins bis fünf mm breit und hat ein Gewicht von 100-180 mg [17]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Größe dieses kleinen Organs und somit der Anteil des unverkalkten Gewebes (UPT) beim gleichen Epiphysenverkalkungsgrad recht stark variieren.

Bei einer aktuellen Literatursuche ergaben sich teilweise widersprüchliche Angaben bezüglich eines Zusammenhanges zwischen dem Grad der Epiphysenverkalkung und den im Serum oder Urin gemessenen Melatonin-Metaboliten. Humbert und Pevet [23] untersuchten ältere Ratten und beschreiben eine Reduktion der individuellen Melatoninsekretion, die mit einer verringerten Zahl von Pinealozyten korreliert. Kunz et al. [31] untersuchten 23 gesunde Probanden mit Schlafbeschwerden und drei

gesunde Probanden ohne Schlafstörung. Auch hier konnten die Autoren zeigen, dass die im Urin gemessene aMT6s (24-Stunden Sammelurin) mit der Menge an unverkalktem funktionsfähigen Pinealischgewebe korreliert.

Mahlberg et al. [36] konnten ebenfalls zeigen, dass der verkalkungsbedingte quantitative Verlust von Pinealozyten bei gesunden älteren Probanden zu einer verminderten Melatoninsekretion in der Nacht, abends und morgens führt, die nicht durch im unverkalkten Gewebe verbliebene Pinealozyten kompensiert werden kann. Im Gegensatz dazu zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der täglichen Melatoninsekretion und dem Alter der Probanden. Es konnte aber gezeigt werden, dass bei älteren Probanden, die unter einer Demenz vom Typ eines M. Alzheimer litten, der DOC-Wert signifikant höher und die Fläche des unverkalkten Gewebes kleiner waren, als im Vergleich zu gesunden Probanden oder Patienten, die an einer Depression oder anderen Demenzformen erkrankt waren [34].

Allerdings weisen die Autoren einschränkend auch darauf hin, dass eine große interindividuelle Variabilität der Melatoninproduktion besteht. Somit können weder die Melatonin-Werte im Serum noch seine Metaboliten im Urin eine klare Auskunft darüber geben, ob die Fähigkeit der Epiphyse in ihrer Melatoninproduktionskapazität insgesamt beeinträchtigt ist [36, 31].

In der hier durchgeführten Studie mit n=41 Demenzpatienten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den erhobenen Melatonin-Werten im Serum und dem Grad der Epiphysenverkalkung oder der Fläche des unverkalkten Gewebes der Epiphyse. Unsere Ergebnisse stehen somit im Kontrast zu den Ergebnissen der drei oben genannten Arbeiten.

Dabei muss nun allerdings berücksichtigt werden, dass in unserem Kollektiv leicht- bis mittelschwer erkrankte ältere Demenzpatienten untersucht wurden, während es sich in den anderen Arbeiten im Wesentlichen um gesunde Probanden oder um ein bezüglich der Krankheitsentitäten gemischtes Kollektiv handelte [36, 31]. Auch die oben erwähnte große Varianz der Melatonin-Produktionskapazität kann diese Unterschiede zu den o.g. Studien mit erklären. Festzustellen bleibt, dass es kaum Studien zu Veränderung der Melatoninproduktionskapazität über längere Zeiträume

(Longitudinalstudien) oder bei definierten Erkrankungen (z.B. im Rahmen neurodegenerativer Prozesse) gibt.

Des Weiteren untersuchten wir Zusammenhänge zwischen den Melatonin-Werten im Serum und psychopathologischen Symptomen der Patienten. In unserer Arbeit ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den erhobenen Melatonin-Werten und den neuropsychiatrischen Symptomen bzw. den CMAI-Werten, den NPI-12 Werten sowie den Werten der emotionalen und schlafbezogenen Items des NPIs.

Die erhobenen Melatonin-Werte zeigten keinen Zusammenhang zu den neuropsychiatrischen Symptomen wie Agitation, Angst, Dysphorie/Depressivität, Apathie, Angst, Reizbarkeit, Stimmungsauffälligkeiten sowie Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten.

Eine Studie mit 367 Probanden im Alter zwischen drei Tagen und 90 Jahren von Waldhauser et al. [61] stellte die nächtliche (zwischen 23:00 und 01:00 Uhr) Serumkonzentrationen des Melatonins in verschiedenen Altersgruppen dar. Die mittlere nächtliche Plasmakonzentration des Melatonins bewegte sich in den ersten 6 Lebensmonaten auf einem niedrigen Niveau, danach stieg sie bis zum Alter von eins bis drei Jahren an. Dann fiel die Plasmakonzentration wieder ab. Sehr niedrige Werte wurden im hohen Alter zwischen 70 und 90 Jahren mit durchschnittlich $29,2 \pm 6,1$ pg/ml gemessen. Die Zirbeldrüse produziert beim Kleinkind ebenso viel Melatonin wie beim Erwachsenen. Bedingt durch die Zunahme des Extrazellulärvolumens während des Wachstums verteilt sich die gleiche Menge Melatonin aber auf ein größeres Volumen. So kann der Abfall der Melatonin-Werten in der Kindheit und Adoleszenz erklärt werden, nicht aber die sehr niedrigen Werte im hohen Lebensalter. Studien zeigten signifikant erniedrigte Melatonin-Werte im Serum [45] und im Liquor cerebrospinalis bei Alzheimer-Patienten [64]. Gehrman und seine Kollegen [16] untersuchten, ob die Gabe von Melatonin sich positiv auf Schlafstörungen und Agitation bei Patienten mit Alzheimer Demenz auswirken könnte. Im Ergebnis fanden die Autoren hier allerdings keine Besserung des gestörten Schlafes oder der neuropsychiatrischen Symptome.

Mit der gleichen Fragestellung bei Demenz wurden neun Arbeiten, darunter vier randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (n = 243) und fünf Fallserien (n = 87), im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit analysiert. Zwei der RCTs fanden eine signifikante Verbesserung des Sundowning-Phänomens bzw. von herausforderndem Verhalten. Auch zeigten alle fünf Fallserien hier eine Verbesserung. Die Ergebnisse zur Schlafqualität und zur Tagesfunktion waren hingegen nicht einheitlich. In einer randomisierten kontrollierten Studie und drei Fallserien berichteten die Autoren von einer Verbesserung des Schlafs bzw. der Schlafqualität [26].

Unsere Arbeit ist mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur vereinbar, die implizieren dass die absoluten Messwerte von Melatonin kein wirklich aussagekräftiger Indikator dafür sind, ob ein Melatonindefizit bei individuellen Patienten vorliegt [31, 36]. Es besteht aber weiterhin Forschungs- und Klärungsbedarf bezüglich des Einflusses eines Melatonindefizits auf neuropsychiatrische Symptome bei Demenzpatienten und hinsichtlich möglicher positiver Effekte einer Melatoninsubstitution bei diesen Patienten.

Des Weiteren beschäftigen wir uns mit möglichen Zusammenhängen zwischen neuroanatomischen Aspekten (DOC, UPT) und psychopathologischen Symptomen. Bei Alzheimer Demenz Patienten war der Anteil an unverkalktem Gewebe kleiner und der DOC-Wert höher im Vergleich zu Patienten, die unter anderen Demenzen oder Depression litten. Dies zeigte sich auch im Vergleich zu gesunden Probanden [37].

In unserer Arbeit ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Fläche des unverkalkten Gewebes der Epiphyse (UPT) und den CMAI-Werten sowie den NPI-12 und NPI-Dimensionen „emotionale Labilität“ und „Schlafstörungen“. Dies steht auch in Einklang zu unseren eingangs beschriebenen Befunden, bei denen wir keine Zusammenhänge zwischen Melatonin-Werten und der Größe des unverkalkten Epiphysengewebes sehen konnten.

Eine Ausnahme zeigte sich bei der hochgradig signifikant negativen Korrelation zwischen Fläche des unkalzifizierten Gewebes der Epiphyse und dem Epiphysenverkalkungsgrad (DOC). Dies kann als zusätzlicher Hinweis dafür gewertet werden, dass die Bearbeitung und Auswertung der Bildgebungsdaten mit der

genutzten Software zuverlässig valide Informationen erbringt, mindestens bezüglich des Verkalkungsgrades. In den klinischen Kontext übersetzt, bedeutet dieser Zusammenhang, dass bei einem hohen Grad der Epiphysenverkalkung eine relativ kleinere Fläche unkalzifizierten Gewebes zu erwarten ist.

Der DOC Wert berücksichtigt nicht nur den prozentualen Anteil an verkalktem Epiphysengewebe sondern zusätzlich auch die in Houndsfield-units gemessene Verkalkungsdichte des Epiphysengewebes. Der DOC Wert scheint ein besserer Indikator des Melatonindefizits im Vergleich zum Melatonin-Wert im Serum [35].

Ein niedriger DOC entspricht einem hohen Volumen von unkalzifiziertem Gewebe und/oder einer geringgradigen Verkalkung. Je höher der DOC-Wert, desto mehr ist die ursprüngliche Kapazität zur Melatoninproduktion reduziert [27, 31].

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DOC-Wert bzw. dem CMAI-Wert sowie der Werte für den NPI-12 und emotionalen NPI-Score hergestellt werden. Es zeigte sich aber eine schwache aber statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem NPI-Score für den Schlaf und dem DOC-Wert (Korrelation nach Pearson $r = -0.30$, Signifikanz $p = .05$).

Mahlberg und seine Kollegen untersuchten 31 Patienten mit primärer Insomnie und fanden bei höheren Verkalkungsgraden schlechtere Schlafparameter, insbesondere eine verringerte REM-Schlafdauer, Gesamtschlafdauer und Schlafqualität [35].

In unserer Arbeit bei 41 Demenz Patienten konnten diese Ergebnisse in Bezug auf das Schlafverhalten allerdings nicht bestätigt werden. Je höher der NPI-Schlaf-Score ist, desto störender und belastender ist ja das Schlafverhalten der Patienten. Folglich wäre eher eine positive Korrelation mit dem DOC-Wert zu erwarten gewesen. Die in unserer Studie gefundene negative Korrelation stellt somit eher ein kontraintuitives Ergebnis dar und spiegelt die uneinheitlichen Ergebnisse der aktuellen Literatur wider.

Als Limitationen der Studie muss festgehalten werden, dass in der Studie 87 Patienten teilnahmen, wobei nur bei 68 Patienten alle für diese Arbeit erforderliche Daten vorlagen. Die hier unterliegenden Gründe sind vielfältig. Zum einen erfolgte die bildgebende Diagnostik bei einigen Patienten ($n = 6$) mittels MRT, so dass hier

keine zusätzlichen computertomographischen Aufnahmen angefertigt wurden und zwei Patienten lehnten eine Bilddiagnostik ab. Zum anderen konnten teilweise die Patienten aufgrund vom aversiven/ablehnenden Verhalten nicht zur Blutentnahme (n= 12) motiviert werden. Aus Praktikabilitätsgründen erfolgte diese um 08:30 Uhr. Somit ist der Vergleich von unseren Melatoninwerten zu den nächtlichen Melatoninkonzentrationen im Serum von vergleichbaren Stichproben nicht möglich. Zu den Ausschlusskriterien gehörte ebenfalls das Vorhandensein einer vaskulären Demenz, einer Demenz bei Parkinson oder LBD (n= 15). Zudem mussten 12 weitere Probanden aus der Studie ausgeschlossen werden, weil die Glandula pinealis im CT-Bild z.B. wegen im Gewebe eingeschlossener Zysten nicht eindeutig zu beurteilen war oder nicht dargestellt werden konnte.

Die Computertomographie ist bereits ein Standarddiagnoseverfahren bei Patienten mit Demenz. Die hier beschriebene und eingesetzte Methode der semiquantitativen Bildanalyse von computertomographischen Aufnahmen des Gehirns unterliegt jedoch einigen Einschränkungen. Wegen des retrospektiven Designs unserer Studie konnten wir nur die verfügbaren 4-10 mm Schnitte nutzen, was bei der Zirbeldrüse mit einer Größe von ca. 2 bis 8 mm ungünstig ist. Dieser Faktor ist eine mögliche Quelle für Ungenauigkeit und stellt damit eine zusätzliche Limitation der Studie dar. Für weitere Studien wäre ein höher auflösendes Bildgebungsverfahren zu bevorzugen. Die zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) ist hier der Computertomographie bzgl. der Genauigkeit der anatomischen Darstellung gerade kleinster Hirnstrukturen überlegen. Zusätzlich könnte ein rein quantitatives, vom Auswerter unabhängiges Verfahren wie z.B. die voxelbasierte Morphometrie (VBM) sowohl Genauigkeit als auch Vergleichbarkeit der hirnanatomischen Analysen verbessern.

In zukünftigen Studien sollte prospektiv mit einem hochauflösenden standardisierten Bildgebungsverfahren die Analyse des Verkalkungsgrades der Epiphyse erfolgen. Statt der morgendlichen Analyse der Melatoninwerte wäre hier auch eher eine nächtliche Quantifizierung der Melatoninproduktion mittels Bestimmung der nächtlichen Melatoninkonzentration im Serum anzustreben.

Die wissenschaftliche Betrachtung von zirkadianen Rhythmusstörungen im Alter und gerade bei Demenzerkrankungen sowie der Einfluss von Melatonin und strukturellen Veränderungen der Pinealisdrüse auf diese hat eine hohe Relevanz. Weiterhin könnte es interessant sein zu untersuchen, ob die zerebrale Melatonin-Produktion ein früher Krankheitsmarker neurodegenerativer Prozesse ist und inwieweit dieser Wert als Verlaufsparemeter bei Demenzerkrankungen einsetzbar sein könnte. Auch ein möglicher therapeutischer Einsatz von Melatonin bei neuropsychiatrischen Demenzsymptomen ist von Bedeutung [34, 57]. Dies ist auch vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur interessant die zeigt, dass Melatonin nicht nur für affektive und circadiane Störungen von therapeutischer Bedeutung sein kann [60], sondern dass Melatonin anti-inflammatorisch, anti-oxidativ, neuroprotektiv und immunregulierend wirken kann und therapeutisch bei Schlafstörungen im Rahmen von neurodegenerativen Prozessen eingesetzt werden kann [8, 55, 57]. Außerdem werden onkostatistische Effekte bei Prostata- und Mamma-Karzinom sowie eine Milderung der Beschwerden bei schädlichem Gebrauch von Drogen und während der Chemotherapie [34]. Die endgültige Relevanz von Melatonin in der Pathogenese, Diagnostik, Prognose und Therapie affektiver, neurodegenerativer und Krebserkrankungen sowie Schlafstörungen bleibt noch zu klären.

Zum Thema Altern ganz allgemein kann gesagt werden, dass ein Melatonindefizit zu einer Desynchronisation des individuellen circadianen Rhythmen führt und signifikant durch eine Zunahme von freien Radikalen und somit oxidativen Stress zu Alterungsprozessen beitragen kann [49].

In den wenigen Studien, in denen Tiere lebenslang mit exogenem Melatonin ergänzt wurden, konnte die Lebenserwartung um bis zu 25 % verlängert werden [49].

Ob die Verabreichung von exogenem Melatonin dazu dienen könnten, das Leben zu verlängern, das Altern zu verschieben und die Wahrscheinlichkeit von altersbedingten Krankheiten zu verringern, sollte auch weiter untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Anaya J-M (2013). Autoimmunity: from bench to bedside. Universidad del Rosario, Bogotá.
2. Arendt J (1995). Melatonin and the mammalian pineal gland. 1. ed. Chapman, London.
3. Aulinas A (2000). Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland HJ, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP (Hrsg) Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA), URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/> (zuletzt abgerufen am 25.11.2020)
4. Benkert O, Hippus H (Hrsg) (2018). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer Berlin, Berlin.
5. Bickel DH (2007). Deutsche Version der Confusion Assessment Method (CAM) zur Diagnose eines Delirs. Psychosom Kons 1 (3) :224-228.
6. Bojkowski CJ, Arendt J (1990). Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. Clin Endocrinol (Oxf), 33 (4): 435–444.
7. Boronat, A. C., Ferreira-Maia, A. P., & Wang, Y. P. (2019). Sundown Syndrome in Older Persons: A Scoping Review. Journal of the American Medical Directors Association, 20 (6): 664-671.
8. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM (2013). Melatonin: buffering the immune system. Int J Mol Sci, 14 (4): 8638–8683.
9. Carusi DA, Gray K, Cummings JL, Mega M, Gornbein J, Rosenberg-Thomson S (1994), The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment og psychopathology in dementia.
10. Claustrat B, Leston J (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie, 61 (2–3): 77–84.
11. Cohen-mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS (1989), A Description of Agitation in Nursing Home, J Gerontol 44 (3): M77-M84.

12. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi A, Gornbein J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia, *Neurology*, 44 (12): 2308-14
13. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) (2017). S3-Leitlinie Demenzen. 1. Auflage. Springer, Berlin.
14. Ferri L, Filardi M, Moresco M, Pizza F, Vandi S, Antelmi E, Toni F, Zucchelli M, Pierangeli G, Plazzi G (2017). Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder and Melatonin Secretion Impairment in a Patient With Pineal Cyst. *J Clin Sleep Med*, 13 (11): 1355–1357.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3): 189–198
16. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S (2009). Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17 (2): 166–169.
17. Gheban BA, Rosca IA, Crisan M (2019). The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Rep*, 92 (3): 226–234.
18. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM (2015). Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (4): CD009861.
19. Hecht H, Agyemang A, Angenendt J, Antes G, Batra A, Becker T, Bengel J, Härter M (2019). *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie: in Zusammenarbeit mit der Cochrane Deutschland Stiftung*. 6., vollständig neu bearbeitete Auflage mit umfangreichen Ergänzungen auf der Online-Plattform. Berger M (Hrsg) Elsevier, München.
20. Hnasko R (Hrsg) (2015). *ELISA: methods and protocols*. Humana Press, New York (Methods in molecular biology; 1318).
21. Horst Dilling (Hrsg) (2011). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: mit Glossar und diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM-IV-TR*. 5., überarb. Aufl. unter Berücks. der German Modification (GM) der ICD-10, Nachdr. Huber, Bern.
22. Humbert W, Pévet P (1995a). Calcium concretions in the pineal gland of aged rats: an ultrastructural and microanalytical study of their biogenesis. *Cell Tissue Res*, 279 (3): 565–573.
23. Humbert W, Pevet P (1994). The decrease of pineal melatonin production with age. Causes and consequences. *Ann N Y Acad Sci*, 719: 43–63.

24. Humbert W, Pévet P (1995b). The pineal gland of the aging rat: calcium localization and variation in the number of pinealocytes. *J Pineal Res*, 18(1):32–40.
25. itk-SNAP, <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php> (zuletzt abgerufen am 20.07.2021).
26. de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE (2010). Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25 (12): 1201–1208.
27. Kaempfe N, Pinealisverkalkung und Saisonalität beim Menschen, Dissertation Universitätsmedizin Berlin (2010).
https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/12734/Dissertation_Elektronische_Version.pdf?sequence=1&isAllowed=y (zuletzt abgerufen 22.10.2020)
28. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M al, Bullock R (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia, *Int J Geriatr Psychiatry* 19 (2): 136-143
29. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY (2011). Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig*, 8 (4):275–287.
30. Klöppel S, Jessen F, Albus C, Assion H-J, Bandelow B (Hrsg) (2018). *Praxishandbuch Gerontopsychiatrie und -psychotherapie: Diagnostik und Therapie im höheren Lebensalter*. 1. Auflage. Elsevier, München.
31. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stöter C, Wolf K J, Herrmann WM (1999). A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, 21(6):765-72.
32. Kunz D, Melatonin und Schlaf-Wach Regulation Habilitationsschrift Universitätsmedizin Berlin (2006).
<http://docplayer.org/20870606-Melatonin-und-schlaf-wach-regulation.html> (zuletzt abgerufen 25.11.2020)
33. Lieb K, Frauenknecht S (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*, Urban-&-Fischer-Verlag.
34. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 56: 361–383.
35. Mahlberg R, Kienast T, Hädel S, Heidenreich JO, Schmitz S, Kunz D (2009). Degree of pineal calcification (DOC) is associated with polysomnographic sleep measures in primary insomnia patients. *Sleep Med*, 10 (4): 439–445.

36. Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D (2006). Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (5): 634–641.
37. Mahlberg R, Walther S, Kalus P, Bohner G, Haedel S, Reischies FM, Kühl K-P, Hellweg R, Kunz D (2008). Pineal calcification in Alzheimer's disease: an in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging*, 29 (2): 203–209.
38. Microsoft, URL: <https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365/previous-versions/microsoft-excel-2010> (zuletzt abgerufen 20.07.2021).
39. Morris J. , Heyman A., Mohs R., Hughes J., van Belle G., Fillenbaum G., Mellits E., Clark C (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39 (9): 1159-1165.
40. Nakamura M, Inoue Y (2013). [Characteristic and treatment of insomnia in dementia]. *Nihon Rinsho*, 71 (6): 1121–1127.
41. Nasreddine Z. , Phillips N., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V. , Collin I., Cummings J, Chertkow H (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53 (4): 695-99.
42. Niedowicz D, Nelson P, Murphy M (2011). Alzheimer's disease: pathological mechanisms and recent insights. *Curr Neuropharmacol*, 9 (4): 674-684.
43. NITRO: Neuroimaging Tools & Resources Collaboratory, <https://www.nitrc.org/projects/mricron> (zuletzt abgerufen am 20.07.2021)
44. Nölte I, Lütkehoff A-T, Stuck BA, Lemmer B, Schredl M, Findeisen P, Groden C (2009). Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers: an interdisciplinary approach. *J Magn Reson Imaging*, 30 (3): 499–505.
45. Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y (1999). Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry*, 45 (12): 1646–1652.
46. Pappolla MA, Simovich MJ, Bryant-Thomas T, Chyan Y-J, Poeggeler B, Dubocovich M, Bick R, Perry G, Cruz-Sanchez F, Smith MA (2002). The neuroprotective activities of melatonin against the Alzheimer beta-protein are not mediated by melatonin membrane receptors. *J Pineal Res*, 32 (3): 135–142.
47. Podsiadlo D, Richardson S (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39 (2): 142-148.

48. Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, Katz I, Brodathy H, Cohen-Mansfield J (2005), Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *J Geriatr Psychiatry*, 13 (11): 991-998.
49. Reiter R (1995). The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and of the data. *Experimental Gerontology*, 30 (3-4):199-212.
50. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B (2018). Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules*, 23(2).
51. Ritter JM, Rang HP (2003), Rang and Dale's pharmacology, 5th Edition, Churchill Livingstone.
52. Schmid HA (1993). Decreased melatonin biosynthesis, calcium flux, pineal gland calcification and aging: a hypothetical framework. *Gerontology*, 39 (4): 189–199.
53. Schmidt F, Penka B, Trauner M, Reinsperger L, Ranner G, Ebner F, Waldhauser F (1995). Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (4): 1221–1225.
54. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P (2002). Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 (12): 1120–1127.
55. Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J (2017). Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 15 (7): 1010–1031.
56. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ, Alzheimer's Disease Cooperative Study (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, 26 (7): 893–901.
57. Spinedi E, Cardinali D (2019). Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology*, 108(4):354-364.
58. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, Just D, Ekselius L, Cunningham JL. (2020). Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 112:104514.
59. Trepel M (2015). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 6. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer, München.

60. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solís-Chagoyán H, Argueta J, Dorantes-Barrón AM, Quero-Chávez D, Cruz-Garduño R, Cercós MG, Trueta C, Oikawa-Sala J, Dubocovich ML, Benítez-King G (2018). Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *Br J Pharmacol*, 175 (16): 3200–3208.
61. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H (1988). Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 66 (3): 648-52.
62. Weiß C (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik: mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer, Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
63. Wu Y-H, Swaab DF (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*, 38 (3): 145–152.
64. Zhou J-N, Liu R-Y, Kamphorst W, Hofman MA, Swaab DF (2003). Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*, 35 (2): 125–130.

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Distribution of the Major Age-Related Neurodegenerative Diseases | 14 |
| Abbildung 2 Pathway of Melatonin Biosynthesis | 21 |
| Abbildung 3 Circadiane Variation der Melatonin Konzentration im Serum und aMT6s im Urin..... | 22 |
| Abbildung 4 CT Bild..... | 34 |
| Abbildung 5 Segmentierung der Epiphyse und des verkalktes Gewebes-Abschätzung des unverkalkten Anteils der Zirbeldrüse..... | 35 |