

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pinealisverkalkung und Saisonalität beim Menschen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nina Kaempfe

aus Kiel

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. D. Kunz
2.: Prof. Dr. med. H.-Chr. Gunga
3.: Prof. Dr. J. Zulley

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Glandula pinealis und Melatonin.....	7
1.1.1 Historische Aspekte	7
1.1.2 Makro- und Mikroanatomie der Glandula pinealis.....	8
1.1.3 Melatonin synthese und -metabolismus.....	8
1.1.4 Innervation der Glandula pinealis.....	8
1.1.5 Verkalkung der Glandula pinealis	9
1.1.5.1 Mechanismus der Verkalkung.....	9
1.1.5.2 Pinealisverkalkung und Melatonindefizit	10
1.1.5.3 DOC (Degree of Pineal Calcification).....	12
1.2 Biologische Rhythmen.....	13
1.2.1 Das zirkadiane System	13
1.2.2 Das saisonale System bei Säugetieren.....	14
1.2.3 Das saisonale System beim Menschen	14
1.2.3.1 SAD (Seasonal Affective Disorder)/ Herbst-/Winterdepression ...	15
1.2.3.2 Pathogenese der SAD	16
1.2.3.3 Therapie der SAD	18
1.3 Herleitung der Aufgabenstellung	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Probandenrekrutierung.....	20
2.2 Telefoninterview	23
2.3 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).....	25
2.3.1 Validität des SPAQ´s.....	25

2.3.2	Beschreibung des SPAQ's	25
2.3.3	Kriterien für die Stellung einer SAD- oder S-SAD-Diagnose anhand des SPAQ's	27
2.4	CT- Auswertung und Berechnung des DOC's	28
2.5	Datenauswertung	30
2.5.1	Beschreibung der Variablen.....	30
2.5.2	Beschreibung der angewandten statistischen Verfahren	30
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Deskription der Stichprobe.....	33
3.1.1	Stichprobe.....	33
3.1.2	DOC.....	33
3.1.2.1	Interraterreliabilität	34
3.1.3	Saisonalitätsscore (Frage 12)	34
3.1.4	Stimmungsverschlechterung im Winter (Frage 13)	35
3.1.5	Schlafdauer (Frage 16)	35
3.1.6	Subjektive Bewertung des Einflusses des Jahreszeitenwechsels auf das Befinden (Frage 18)	36
3.1.7	SAD/ S-SAD.....	36
3.2	Überprüfung von Zusammenhängen zwischen dem DOC und Parametern der Saisonalität	37
3.2.1	Korrelation des DOC's mit Saisonalitätsvariablen	37
3.2.2	Vergleich der DOC-Gruppen.....	39
3.2.2.1	Vergleich der Gruppen mit DOC-Werten über und unter 0,5	39
3.2.2.2	Vergleich der DOC-Extremgruppen	40
3.2.3	DOC und Stimmungsverschlechterung in den Wintermonaten	41
3.2.4	DOC und SAD/ S-SAD.....	42
3.2.5	SAD und Schlafdauer.....	43

4	Diskussion	45
4.1	Diskussion der Daten zur Saisonalität	45
4.1.1	Prävalenz der Saisonalität	45
4.1.2	Altersverteilung der Saisonalität.....	45
4.1.3	Geschlechtsverteilung der Saisonalität	46
4.2	Saisonalität und Degree of Pineal Calcification (DOC)	46
4.3	Methodenkritik	50
4.3.1	DOC.....	50
4.3.2	SPAQ.....	51
4.4	Fazit	52
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	56
	Erklärung	64
	Lebenslauf	65
	Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT-Auswertung.....	29
Abbildung 2: CT-Auswertung.....	29
Abbildung 3: Interraterreliabilität	34
Abbildung 4: Altersgruppenprävalenz der Probanden mit einer SAD oder S-SAD	36
Abbildung 5: Vergleich des mittleren DOC´s der Probanden mit und ohne Stimmungsverschlechterung in den Wintermonaten	41
Abbildung 6: Vergleich des DOC´s von unauffälligen Probanden und Probanden mit SAD, S-SAD und SAD + S-SAD	42
Abbildung 7: Saisonaler Rhythmus der Schlafdauer bei unauffälligen Probanden und bei Probanden mit SAD oder S-SAD	43
Abbildung 8: Vergleich der Differenz der Schlafdauer zwischen Winter und Sommer von unauffälligen Probanden und SAD- + S-SAD-Probanden.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien bei der Probandenrekrutierung.....	20
Tabelle 2: Ausschlussgründe bei der CT-Befunddurchsicht	21
Tabelle 3: Ausschlussgründe bei der Anamneseüberprüfung in Medvision.....	22
Tabelle 4: Ausschlussgründe beim Telefoninterview	24
Tabelle 5: Gründe für die Vorstellung in der Rettungsstelle der eingeschlossenen Probanden	24
Tabelle 6: Durchschnittliche tägliche Schlafdauer in den vier Jahreszeiten und mittlere Schlafdauer im Jahr.	35
Tabelle 7: Korrelation zwischen DOC und Variablen des SPAQ`s	38
Tabelle 8: Mittelwertvergleich der Saisonalitätsvariablen zwischen den Probanden mit einem DOC $\leq 0,5$ und $> 0,5$	39
Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Saisonalitätsvariablen zwischen den Probanden mit einem DOC $\leq 0,2$ und $\geq 0,8$	40

1 Einleitung

Veränderungen der Stimmung und anderer psychopathologischer Variablen im Verlauf des Jahres (Saisonalität) sind ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Phänomen. Es reicht von nur leichten Beeinträchtigungen der Befindlichkeit bis zum vollen Bild einer behandlungsbedürftigen Winterdepression. Es wird vermutet, dass die Glandula pinealis und das dort gebildete Hormon Melatonin in der Entstehung der Saisonalität ursächlich eine Rolle spielen. Im Folgenden werden zunächst die Physiologie und Pathophysiologie der Glandula pinealis und des Melatonins erläutert, anschließend wird das zirkadiane und saisonale System des Menschen beschrieben und der Bezug zu saisonalen Verhaltens- und Stimmungsänderungen hergestellt. Zuletzt wird in der Herleitung der Aufgabenstellung ein zu prüfender Zusammenhang zwischen der Saisonalität und dem Funktionszustand der Glandula pinealis formuliert und das Ziel der vorliegenden Arbeit definiert.

1.1 Glandula pinealis und Melatonin

1.1.1 Historische Aspekte

Die erste Identifikation der Glandula pinealis (= Epiphyse, Pinealis, Zirbeldrüse) findet man ca. 300–400 v. Chr. bei Herophilus, Anatom der alexandrinischen Schule. Ca. 150 n. Chr. beschreibt von Galen die Anatomie der Pinealis und bezeichnet sie als eine lymphknotenähnliche Drüse. Der französische Philosoph René Descartes (1515–1564) sieht in der Glandula pinealis den Sitz der Seele und nimmt an, dass durch sie psychophysiologische Prozesse reguliert werden (Macchi und Bruce 2004).

1958 gelingt es Lerner, bei Rindern den seit langem beschriebenen "Extrakt" der Pinealis zu isolieren und ihn als ein Indolamin (N-Azetyl-5-Methoxytryptamin) zu identifizieren. Wegen seiner chemischen Ähnlichkeit zu Serotonin und seiner Fähigkeit, die Pigmentverteilung von Melanophoren in der Haut von Amphibien zu verändern, nennt er das Hauptsekretionsprodukt der Pinealis Melatonin (Lerner et al. 1960).

1.1.2 Makro- und Mikroanatomie der Glandula pinealis

Die Glandula pinealis des Menschen ist ein ca. 1 cm großes und 100–500 mg schweres unpaares Organ. Sie ist Teil des Epithalamus und ist über die Habenulae (Zügel) am hinteren Rand des Diencephalons befestigt. Sie liegt in der Cisterna ambiens zwischen den Colliculi superiores der Vierhügelplatte, dem dorsalen Abschnitt des Mesencephalons, auf. Rostral der Pinealis liegt der dritte Ventrikel mit den Recessus pinealis und suprapinealis, dorsal befindet sich das Corpus callosum. Die Pinealis wird von den Meningen, bestehend aus Arachnoidea und Pia mater, umhüllt und ist vollständig von Liquor cerebrospinalis umgeben. Zwischen einem Maschenwerk aus Gliazellen liegen die Pinealozyten, die ca. 80 % der Pinealis ausmachen (Vollrath 1981; Schiebler et al. 1999). Es lassen sich helle funktionsfähige und dunkle inaktive Pinealozyten unterscheiden (Humbert und Pevet 1994). Die Pinealis ist sehr stark vaskularisiert.

1.1.3 Melatoninsynthese und -metabolismus

Melatonin wird vor allem in der Glandula pinealis produziert, kann aber auch in anderen Geweben wie der Retina, dem Gastrointestinaltrakt und in Leukozyten nachgewiesen werden.

Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) wird über mehrere enzymatisch katalysierte Schritte aus Tryptophan synthetisiert (Arendt 1995). Eine Speicherung des Hormons in der Pinealis lässt sich nicht nachweisen (Reiter 1981). Nach der Biosynthese wird das sowohl lipophile als auch hydrophile Melatonin direkt in die Blutbahn ausgeschüttet und liegt dort zu 70 % an Albumin gebunden vor. Die Synthese und die Sekretion erfolgen in der Nacht und erreichen ihr Maximum zwischen ca. 3 und 4 Uhr (Claustrat et al. 2005; Arendt 1995). Die Metabolisierung von Melatonin erfolgt hauptsächlich in der Leber, zu einem geringeren Teil in der Niere. 90 % des Hormons werden in Form seines Hauptabbauproduktes 6-Hydroxymelatonin entweder sulfatiert oder glukuronidiert mit dem Urin ausgeschieden (Arendt 1995).

1.1.4 Innervation der Glandula pinealis

Die postganglionären sympathischen Nervenfasern des Ganglion cervicale superior und ihr Neurotransmitter Noradrenalin stellen die physiologisch bedeutendste Innervation

der Pinealis dar. Sie bilden die Endstrecke der neuronalen Funktionseinheit, bestehend aus retinalen Ganglionzellen, den Nuclei suprachiasmatici (SCN), dem Nucleus paraventricularis, der Formatio reticularis, der intermediolateralen Zellsäule des vorderen Brustmarks und dem Ganglion cervicale superior, über die die photoperiodischen Stimuli in eine dem Tag-/Nachtrhythmus angepasste Melatoninsekretion umgesetzt werden (s. 1.2.1).

Die genaue Funktion der in der Pinealis vorkommenden Neuropeptide und parasymphatischen Afferenzen ist noch ungeklärt (Arendt 1995).

1.1.5 Verkalkung der Glandula pinealis

Auffälliges Charakteristikum der Pinealis können Verkalkungen des parenchymatösen und zellulären Gewebes sein, ohne dass sie ein pathologisches Korrelat aufweisen. Sie setzen sich hauptsächlich aus den anorganischen Bestandteilen Kalziumphosphat und Hydroxylapatit zusammen und weisen außerdem organische Anteile wie Proteoglykane und Glykoproteine auf (Vollrath 1981; Vigh et al. 1998). Die Verkalkungen werden häufig auch als Corpora arenacea oder Acervuli cerebri bezeichnet.

Intrapineale Verkalkungen zeigen eine unregelmäßige, beerenförmige Struktur (Vigh et al. 1998) und sind asymmetrisch verteilt, wobei das Zentrum der Verkalkung bei Gesunden maximal 2 mm von der Mittellinie der Pinealis entfernt liegt (Pilling 1977).

Macpherson und Matheson fanden mittels Computertomographie Verkalkungen der Pinealis bei 2 % der 0–3-Jährigen, bei 32 % der 10–18-Jährigen, bei 53 % der 20–29-Jährigen und bei 83 % der über 30-Jährigen (Macpherson und Matheson 1979).

1.1.5.1 Mechanismus der Verkalkung

Obwohl die Beschreibung von Verkalkungen der menschlichen Glandula pinealis mehrere hundert Jahre zurückreicht, ist ihr Entstehungsmechanismus nicht vollständig geklärt, so dass verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Verkalkung formuliert werden:

Vigh und Mitarbeiter beschreiben eine multifaktorielle Genese der Pinealisverkalkung bei Säugetieren: Die Pinealozyten weisen einen hohen Kalziumumsatz auf und es kommt zu Ablagerungen von freien Kalziumionen an der Zellmembran. Die große Anzahl von Pinealozyten bei Säugetieren fördert den Anstieg der lokalen Kalziumkonzentration, gleichzeitig bildet die Arachnoidea, die die Pinealis überzieht,

eine Barriere und verhindert eine Diffusion von Kalzium aus der Pinealis. Zusammengenommen bilden diese Faktoren die Basis für den Verkalkungsprozess (Vigh 1998).

Andere Untersuchungen ergeben Hinweise, dass die Degeneration der Pinealozyten selbst zu den Verkalkungen führt: Ein gestörter Kalziumtransport an der Zellmembran führt zu einer Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration und schließlich zur Ausfällung von Kalziumphosphatestern. Durch Anlagerung von Hydroxylapatit vergrößern sich die intrazellulären Konkremente, zerstören die Zelle und gelangen in den extrazellulären Raum. Mit zunehmender Verkalkung kommt es somit zu einer Abnahme funktionsfähiger Pinealozyten, was schließlich zu einer Reduktion der Melatoninproduktion führt (Krstic 1986; Schmid 1993; Humbert und Pevet 1994). Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der Melatoninproduktion auf eine Abnahme der hellen funktionsfähigen Pinealozyten zurückzuführen ist. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der dunklen Pinealozyten, die Zeichen der Zelldegeneration und vermehrte Kalziumablagerungen aufweisen (Humbert und Pevet 1994).

1.1.5.2 Pinealisverkalkung und Melatonindefizit

In verschiedenen Studien werden Hypothesen geprüft, die einen Zusammenhang zwischen dem Verkalkungsausmaß und speziellen Krankheitsbildern formulieren: Friedland und Mitarbeiter vergleichen zum Beispiel die absolute Größe der Verkalkung bei Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollpersonen und können keinen Unterschied feststellen (Friedland et al. 1990).

Des Weiteren kann keine negative Assoziation zwischen Melatonin im Plasma bzw. 6-Sulfatotoxymelatonin im Urin und der Größe der Pinealisverkalkung bei gesunden Probanden gefunden werden, mit der Schlussfolgerung, dass die Verkalkung die Melatoninproduktion nicht reduziert (Bojkowski und Arendt 1990).

Kunz und Mitarbeiter können aber zeigen, dass der Anteil an nicht verkalktem Gewebe an der Gesamtpinealis statistisch signifikant und positiv assoziiert ist mit der Gesamtmenge von 6-Sulfatotoxymelatonin, das als Hauptabbauprodukt des Melatonins im Urin ausgeschieden wird (Kunz et al. 1999).

Größe und Gewicht der Pinealis sind genetisch determiniert und weisen interindividuelle Unterschiede um das 20-fache auf (Vollrath 1981; Macchi und Bruce 2004). Bereits

nach Ablauf des ersten Lebensjahres hat die Pinealis ihre endgültige Größe erreicht und behält diese lebenslang bei (Schmidt et al. 1995). Gomez Brunet und Mitarbeiter können zeigen, dass bereits bei neugeborenen Lämmern die Melatoninkonzentration im Blut von der Größe der Pinealis abhängig ist. Je größer die Pinealis, desto größer ist die Anzahl der melatoninproduzierenden Pinealozyten und desto höher ist die Melatoninkonzentration im Blut (Gomez Brunet et al. 2002).

Geht man davon aus, dass die Pinealis zu über 80 % aus Pinealozyten besteht und dass mit zunehmender Pinealisgröße auch die absolute Anzahl der Pinealozyten zunimmt, dann steigt mit der Größe des Organs auch die Melatoninproduktionskapazität. Der interindividuelle Größenunterschied der Glandula pinealis um das 20-fache erklärt somit, dass auch die absolute Menge der Melatoninproduktion in der Bevölkerung um das 20-fache variiert, ohne einen pathologischen Wert zu haben (Mahlberg et al. 2006a).

Eine Verkalkung der Pinealis, einhergehend mit einer Abnahme der Pinealozyten, führt zu einer Reduktion der individuellen Melatoninsekretion (Krstic 1986; Schmid 1993; Humbert und Pevet 1994). Die Höhe der verbleibenden Melatoninausschüttung ist wiederum abhängig von der Menge an unverkalktem funktionsfähigen Pinealischgewebe (Kunz et al. 1999). Der mit der Verkalkung einhergehende Verlust von Pinealozyten und somit ihrer Melatoninproduktion scheint also nicht durch das Restgewebe kompensiert zu werden.

Die hohe interindividuelle Variabilität der Melatoninsekretion verhindert, dass anhand absoluter Messdaten des Hormons im Blut oder seines Abbauproduktes im Urin eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die Fähigkeit der Pinealis zur Melatoninproduktion pathologisch verändert ist bzw. ob ein Melatonindefizit oder Hypopinealismus vorliegt (Mahlberg et al. 2006a). Dementsprechend ergeben zum Beispiel Studien, die einen Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und dem Melatoninspiegel überprüfen, sowohl höhere (Kripke et al. 2003; Rubin et al. 1992) als auch niedrigere Melatoninkonzentrationen (Beck-Friis et al. 1984; Claustrat et al. 1984) bei Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Nicht die Messung der absoluten Melatoninmenge, sondern die Bestimmung der individuellen Abnahme der Melatoninproduktionskapazität gegenüber einer genetisch determinierten, von der Größe der Pinealis abhängigen Ausgangskapazität geben Informationen über Veränderungen des Melatoninhaushalts. Allein auf Grund der absoluten Größe einer Pinealisverkalkung Rückschlüsse auf den aktuellen

Funktionszustand der Pinealis zu ziehen, scheint nicht sinnvoll zu sein, da das verbleibende Melatonin produzierende Pinealislsgewebe interindividuell stark variiert.

1.1.5.3 DOC (Degree of Pineal Calcification)

Mit dem DOC (Degree of Pineal Calcification) steht ein Marker zur Verfügung, der Aussagen über den individuellen Verkalkungsgrad und das verbleibende funktionsfähige Pinealislsgewebe ermöglicht. Er liefert die Information, inwieweit die individuelle Kapazität zur Melatoninproduktion durch die Verkalkung reduziert ist (Kunz et al. 1999).

Die Berechnung des DOC's basiert auf der Bestimmung des Anteils der Pinealisverkalkung am Gesamtvolumen der Drüse und auf der Messung der maximalen Verkalkungsdichte in Hounsfield-Einheiten. Ein niedriger DOC entspricht einem hohen Volumengrad an unverkalktem funktionstüchtigen Gewebe und einer geringgradigen Verkalkung, bei einem hohen DOC verhält es sich genau umgekehrt. Je höher der DOC, desto mehr ist die ursprüngliche individuelle Kapazität zur Melatoninproduktion reduziert (Kunz et al. 1999).

Die Computertomographie ist ein geeignetes bildgebendes Verfahren, um Pinealisverkalkungen darzustellen und ihren Anteil an der Gesamtepiphyse zu bestimmen. Sie besitzt ein hohes Auflösungsvermögen für Kontraste, so dass eine Differenzierung zwischen unverkalktem und verkalktem Hirngewebe gut möglich ist. Zur Bestimmung der Größe und des Verkalkungsgrades ist eine Schichtdicke von ein bis zwei Millimetern am besten geeignet (Schmitz et al. 2006).

Mahlberg und Mitarbeiter zeigen, dass ein hoher DOC, als ein Marker für eine individuell reduzierte Melatoninsekretion, mit Alzheimer Demenz assoziiert ist (Mahlberg et al. 2006b). Erste Pilotstudien weisen Zusammenhänge zwischen dem DOC und erhöhter Tagesmüdigkeit sowie der subjektiven Schlafqualität auf (Kunz et al. 1998, 2001).

1.2 Biologische Rhythmen

1.2.1 Das zirkadiane System

Der tägliche Wechsel von Helligkeit und Dunkelheit sowie die jahreszeitlich bedingten Veränderungen der Tages- und Nachtlänge, bedingt durch die Erdrotation und den Lauf der Erde um die Sonne, sind beständige, sich immer wiederholende Prozesse. Alle Lebewesen haben sich in ihrer Lebensweise an diese natürlichen Gegebenheiten angepasst. Die verschiedenen Verhaltensweisen wie Nahrungsaufnahme und Schlaf sowie metabolische und hormonelle Aktivitäten zu einer bestimmten Tages- bzw. Nachtzeit werden durch innere Taktgeber/ "Uhren", die in praktisch jeder Zelle vorkommen, reguliert (Kasper und Möller 2004). Die Synchronisation dieser peripheren "Uhren" erfolgt durch einen zentralen Oszillator, den Nucleus suprachiasmaticus (SCN, "master clock") des Hypothalamus. Unter Abschluss von der Umwelt generiert der SCN einen endogenen zirkadianen (circa = ungefähr; diēs = Tag) "freilaufenden" Rhythmus zwischen 23 und 25 h (Hastings und Maywood 2000; Macchi und Bruce 2004). Körperliche und soziale Aktivitäten, aber vor allem das Tageslicht, stellen äußere Zeitgeber dar, die eine Anpassung des SCN an den Tag-Nacht-Rhythmus bewirken. Über Signale des retinohthalmischen Nervenstranges, ausgehend von retinalen Ganglionzellen (Berson et al. 2002), wird dem SCN der Wechsel von Licht und Dunkelheit übermittelt und seine Aktivität an den Tag-Nacht-Zyklus angepasst. Mit dem Anbruch des Tages erhöht sich die Anzahl der efferenten Signale des SCN und nimmt bei einsetzender Dunkelheit wieder ab. Über eine multisynaptische Verschaltung zwischen Nucleus paraventricularis, Formatio reticularis, intermediolateraler Zellsäule des vorderen Brustmarks und dem Ganglion cervicale superior steht die Melatoninproduktion in der Glandula pinealis unter der Kontrolle des SCN. Die efferenten Projektionen des SCN hemmen am Tage die Melatoninproduktion, während in der Nacht auf Grund der fehlenden Signalauslösung die Hormonproduktion erfolgt (Moore 1996) (s. 1.1.3).

In allen bis heute untersuchten Lebewesen wird Melatonin in der dunklen Phase des Tages produziert, unabhängig davon, ob ein Tier zum Beispiel tag- oder nachtaktive ist (Pévet 2000).

1.2.2 Das saisonale System bei Säugetieren

Bei Säugetieren ist bekannt, dass über die Veränderung der Tages- und Nachtlänge im Verlauf des Jahres saisonale Verhaltensweisen wie Fortpflanzung, Migration und Winterschlaf reguliert werden. Vermittelt durch die neuronale Aktivität des SCN, ändert sich die Dauer der Melatoninausschüttung parallel zur Nachtlänge (Skotoperiode), so dass die Sekretion in Winternächten länger andauert als in Sommernächten. Das veränderte Melatoninmuster ist für die Triggerung saisonalen Verhaltens verantwortlich. Die Pars tuberalis der Adenohypophyse und Areale des Hypothalamus posterior spielen bei der Übersetzung des Melatoninsignals in ein der Jahreszeit angepasstes Verhalten eine entscheidende Rolle (Malpoux et al. 2001).

Der SCN fungiert über die sich verändernde Melatoninausschüttung somit nicht nur als ein zirkadianer, sondern auch als ein zirkannueller Taktgeber (Wehr 1998, 2001b). Wird die Pinealis entfernt, kommt es wegen des fehlenden Melatoninsignals zu einer Desynchronisation saisonaler Verhaltensweisen (Hiebert et al. 2000; Woodfill et al. 1994).

1.2.3 Das saisonale System beim Menschen

Beim Menschen steht wie bei Säugetieren die Melatoninproduktion unter dem Einfluss von Licht. Werden Menschen in der Nacht artifiziell Licht ausgesetzt, kommt es zu einer Unterdrückung der Melatoninproduktion (Lewy et al. 1980).

Unter experimentellen Bedingungen kann gezeigt werden, dass beim Menschen die chronobiologischen Basismechanismen und deren Beeinflussbarkeit durch die Photoperiode erhalten sind. Die Achse Retina-Hypothalamus-Pinealis reguliert wie beim Tier auch beim Menschen die Melatoninproduktion und vermittelt eine proportionale Zu- bzw. Abnahme der nächtlichen Melatoninsekretion im Verhältnis zur Skotoperiode. Eine Zunahme der Nachtlänge führt zu einer Verlängerung der nächtlichen Melatoninsekretion (Wehr et al. 1991, 1993; Buresova et al. 1992; Vondrasova et al. 1997).

Im Gegensatz dazu ergeben sowohl die Studien von Illnerova und Mitarbeitern als auch die von Wehr und Mitarbeitern bei der Untersuchung der Melatoninproduktion gesunder Probanden in deren gewohnter Lebensumgebung keinen Unterschied in der Dauer der

nächtlichen Melatoninsekretion im Verlauf des Jahres (Illnerova et al. 1985; Wehr et al. 1995).

Der größte Teil der Bevölkerung der Industriegesellschaften lebt heute unabhängig von den tages- und jahreszeitlichen Veränderungen der Umwelt. Artifizielles Licht ist überall und zu jeder Zeit verfügbar. Dadurch scheinen der natürliche Wechsel von Hell und Dunkel und die Veränderung des Verhältnisses zwischen Tages- und Nachtlänge im Jahresverlauf überdeckt und die Fähigkeit zur Anpassung der Melatoninproduktion an die Jahreszeiten beeinflusst zu werden (Wehr 1997).

Trotz der von dem natürlichen Rhythmus abweichenden modernen Lebensweise beschreibt fast ein Viertel der Bevölkerung jahreszeitabhängige Schwankungen in seiner Befindlichkeit und sozialen Aktivität, seines Schlafbedürfnisses und Appetits, zusammengefasst unter dem Begriff Saisonalität (Kasper et al. 1989a, 1991; Hardin et al. 1991).

1.2.3.1 SAD (Seasonal Affective Disorder)/ Herbst-/Winterdepression

Schon Hippokrates stellte fest, dass der Wechsel der Jahreszeiten Einfluss auf die Entstehung von Erkrankungen hat (Jones 1967). Anfang des 20. Jahrhunderts beschreiben Hellbach und Kraepelin zyklische saisonale Gemütsschwankungen (zitiert bei Rosenthal et al. 1984a). Es folgen systematische Studien, die sich mit der saisonalen Verteilung von Suizidraten, von stationären Aufnahmen bei depressiven Störungen und von Verschreibungen antidepressiver Medikamente beschäftigen (Eastwood und Peter 1988).

1984 beschreiben Rosenthal und Mitarbeiter die Symptome einer Depression mit saisonalem Muster (Seasonal Affective Disorder - SAD) und legen diagnostische Kriterien dafür fest (Rosenthal et al. 1984a).

In Anlehnung an Rosenthal wird in der DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder), dem nationalen Klassifikationssystem der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung für psychiatrische Erkrankungen, die SAD als eine regelmäßig im Herbst oder Winter wiederkehrende Depression definiert, die keine kausale Abhängigkeit von saisonalen psychosozialen Auslösefaktoren (z.B. regelmäßige Arbeitslosigkeit im Winter) zeigt. Im darauf folgenden Frühling oder Sommer kommt es zu einer vollständigen Remission der Krankheit. Die saisonale Symptomatik muss in mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren auftreten, ohne

dass im selben Zeitraum eine nicht-saisonale Depression diagnostiziert wird (American Psychiatric Association 1994).

In der ICD 10 (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version) wird die SAD der Gruppe der „Rezidivierenden depressiven Störungen“ (F33) zugeordnet. Die Forschungskriterien der ICD 10 fordern für die Diagnose einer SAD mindestens drei affektive Episoden in drei aufeinander folgenden Jahren, wobei sowohl der Beginn als auch die Remission in eine bestimmte 90-Tage-Periode im Jahr fallen müssen. Die saisonalen Episoden sollen insgesamt häufiger sein als nicht-saisonale Episoden (WHO 1994).

Ca. 1-3 % der Erwachsenen, die in gemäßigten Klimazonen leben, erfüllen die Kriterien einer SAD, Frauen sind 2- bis 4-mal häufiger betroffen (Magnusson und Boivin 2003; Kasper und Möller 2004).

Das klinische Bild ist geprägt von gedrückter Stimmung, Interesseverlust und Konzentrationsschwierigkeiten. Im Vergleich mit anderen depressiven Störungen zeigen die Betroffenen außerdem Symptome wie erhöhtes Schlafbedürfnis, Appetitzunahme, vor allem für Kohlenhydrate, und Gewichtszunahme (Magnusson und Boivin 2003).

Neben dem Vollbild einer SAD wird eine subsyndromale Form (S-SAD) mit einer Prävalenz von ca. 13 % beschrieben. Die Betroffenen zeigen die gleichen Symptome wie SAD-Patienten, fühlen sich aber in ihrem Alltag in ihrer Leistungsfähigkeit nicht wesentlich beeinflusst und schreiben der Symptomatik keinen Krankheitswert zu (Kasper et al. 1989a).

Rating-Skalen wie der Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) können zur Abschätzung des Ausmaßes saisonaler Veränderungen herangezogen werden (Rosenthal et al. 1984b). Der Fragebogen liegt in deutscher Übersetzung von Siegfried Kasper vor (Kasper 1991).

1.2.3.2 Pathogenese der SAD

Zur Pathogenese der SAD werden verschiedene Hypothesen formuliert:

Zirkadiane Hypothesen zur Ätiologie der SAD beschreiben zum einen eine Phasenverschiebung des zirkadianen Systems (Phase-Shift-Hypothese) und zum anderen Veränderungen der Melatoninsekretion in Abhängigkeit von der Photoperiode (Melatonin- oder Photoperioden-Hypothese):

Vertreter der Phase-Shift-Hypothese sehen in einer Verschiebung des endogenen zirkadianen Systems "nach hinten" relativ zum Tag-/ Nachtzyklus und Schlaf-/Wach-Rhythmus die Ursache für die Winterdepression. Lichttherapie am Morgen oder die Gabe von Melatonin am Nachmittag führen zu einer Resynchronisierung des zirkadianen Rhythmus mit den äußeren Zeitgebern und damit zu einer Besserung der Symptomatik (Lewy et al 1987, 2006).

Unter der Annahme, dass die Photoperiode in der Entstehung der SAD eine Rolle spielt, wird vermutet, dass sich ihre Prävalenz mit zunehmendem Breitengrad und einer damit verbundenen größeren Varianz der Photoperiode erhöht. Rosen und Mitarbeiter bestätigen diese Hypothese (Rosen et al. 1990). Die Studie von Levitt und Boyle (Levitt und Boyle 2002) und der Vergleich verschiedener Studien zur Prävalenz ergeben hingegen keine Korrelation zwischen Breitengrad und Häufigkeit der SAD (Mersch et al. 1999b).

Auch Rosenthal und Mitarbeiter sehen in der Veränderung der Photoperiodenlänge im Verlauf des Jahres einen Auslösefaktor für die Winterdepression. Ihre Hypothese, dass die verkürzte Photoperiode im Winter die Entwicklung der SAD triggert, wird dadurch gestützt, dass eine künstliche Verlängerung der Photoperiode durch Lichttherapie am Morgen und am Abend sich bei SAD-Patienten als therapeutisch wirksam erweist, gemessen an einem niedrigeren Punktwert in Fragebögen zur Abschätzung der Schwere einer Depression (HRS = Hamilton Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory) (Rosenthal et al. 1984a).

Ähnlichkeiten saisonaler Verhaltensweisen bei Tieren mit saisonalen Symptomen bei Menschen und das Wissen, dass Melatonin der „chemische Übersetzer“ für die jahreszeitlichen Veränderungen in der Photoperiode ist, führen zu der Hypothese, dass auch beim Menschen über eine Veränderung des Melatoninhaushalts im Winter saisonale Verhaltensänderungen bzw. saisonal abhängige Depressionen ausgelöst werden (Partonen und Magnusson 2001). Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit SAD im Vergleich zu gesunden Probanden die Melatoninsekretion, gemessen an der Plasmakonzentration, im Winter signifikant länger andauert als im Sommer (Wehr et al. 2001a). Schlager bestätigt die Hypothese, dass die Melatoninsekretion eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Erkrankung einnimmt, indem er die Wirksamkeit morgendlicher Gaben kurz-wirkender β -Blocker, die die

Melatoninsynthese unterdrücken, in der Therapie der Winterdepression nachweisen kann (Schlager 1994).

1.2.3.3 Therapie der SAD

Lichttherapie (Phototherapie) wird in der Behandlung der Winterdepression am häufigsten eingesetzt. In einem Abstand von 0,5 bis 1 Meter zum Patienten wird eine Lichtbox platziert und Licht in einer Stärke von 2000 bis 10000 Lux für 30 bis 120 Minuten appliziert. Studien können nachweisen, dass die höchste Effektivität der Lichttherapie bei ihrem Einsatz am Morgen erreicht wird (Eastman et al. 1998; Terman et al. 2001). Bei ca. 65 % der behandelten Patienten führt die Lichttherapie zu einer Besserung der Symptomatik (Lam und Levitt 2002).

Eine medikamentöse Therapie der Winterdepression kann mit SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) durchgeführt werden. Hierbei zeigt vor allem Sertralin eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebogaben (Moscovitch et al. 2004).

1.3 Herleitung der Aufgabenstellung

Saisonalität beim Menschen kann wie saisonale Verhaltensweisen bei Tieren als eine physiologische Anpassung an jahreszeitliche Veränderungen angesehen werden. Bei Tieren wird die Zu- und Abnahme der Skotoperiodenlänge in ein sich parallel veränderndes Melatoninsignal übersetzt, welches die saisonalen Verhaltensweisen wie zum Beispiel Winterschlaf oder Anlegung von Fettdepots reguliert. Es kann gezeigt werden, dass bei Patienten mit saisonal affektiven Störungen die gleiche Anpassung der Melatoninausschüttung an die Photoperiode stattfindet. Diese Änderung des Melatoninsignals ist möglicherweise auch beim Menschen für die Entwicklung saisonaler Stimmungsschwankungen, Appetitzunahme und Steigerung des Schlafbedürfnisses verantwortlich. Weiterhin wird festgestellt, dass ein niedriger DOC (Degree of Pineal Calcification) mit einer höheren saisonalen Variation bezüglich des Schlafbedürfnisses assoziiert ist (Kunz et al. 2001). Dieses Ergebnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass nur eine unbeeinträchtigte individuelle Melatoninproduktionskapazität, die nicht durch einen hohen Verkalkungsanteil reduziert wird, einen wirksamen saisonalen Melatoninrhythmus erzeugen kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eines validierten Fragebogens bei den teilnehmenden Probanden individuelle saisonale Verhaltensänderungen zu bestimmen und die Assoziation zwischen niedrigen DOC-Werten und einer erhöhten Saisonalität zu prüfen.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenrekrutierung

Als Einsschlusskriterium für die vorliegende Studie wurde ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren definiert. Die Probanden durften keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen aufweisen. Außerdem musste jeweils eine unauffällige craniale Computertomographie (cCT) in 2 mm Schichtung vorliegen. Ausschlusskriterien waren ein pathologischer Befund im cCT, akute oder chronische Krankheiten, Arbeit im Schichtdienst, Alkohol- oder Drogenkonsum oder die Einnahme von Medikamenten, die einen Einfluss auf die Melatoninsekretion haben. Hierzu zählen β -Blocker (Cowen et al. 1984), Benzodiazepine (McIntyre et al. 1988; Hajak et al. 1996), Antidepressiva (Skene et al. 1994) und Analgetika (Murphy et al. 1996). Außerdem wurden Probanden, die regelmäßig ACE-Hemmer, Lipidsenker oder pflanzliche Beruhigungsmittel wie Baldrian und Johanniskraut einnahmen, aus der Studie ausgeschlossen (s. Tabelle 1).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 18 und 80 Jahre	pathologischer Befund im cCT
unauffälliges craniales CT in 2 mm Schichtung	akute oder chronische Erkrankungen
	Arbeit im Schichtdienst
	Alkohol- oder Drogenkonsum
	Medikamente: <ul style="list-style-type: none">- β-Blocker- Benzodiazepine- Antidepressiva- Analgetika- ACE-Hemmer- Lipidsenker- Baldrian- Johanniskraut

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien bei der Probandenrekrutierung

Zunächst wurden 3011 Patienten, die in der Zeit vom 01.01.2003 bis zum 08.06.2006 in der Rettungsstelle der Charité vorstellig wurden und bei denen zur Diagnostik eine craniale computertomographische Aufnahme ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde, als potenzielle Probanden in die Studie eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der

Ausschlusskriterien verblieben nach Durchsicht der CT-Befunde 1064 Patienten in der Studie. Die Gründe für den Ausschluss der 1947 Patienten setzen sich wie folgt zusammen: 9 % erfüllten nicht die Alterskriterien der Studie. Bei 61 % der ausgeschlossenen Patienten wurden neurologische Erkrankungen oder Symptome (vor allem akute cerebrale Insulte, Krampfanfälle, Hirntumore und intracranielle Blutungen) beschrieben. 8 % mussten auf Grund psychiatrischer Erkrankungen einschließlich Alkoholmissbrauchs ausgeschlossen werden. Weitere 8 % der Patienten hatten extracranielle maligne Tumoren. Akute oder chronische kardiale Erkrankungen zeigten sich bei 3 %. Gründe für den Ausschluss der verbleibenden 11 % waren vor allem Infektionskrankheiten, Drogenmissbrauch, Medikamenteneinnahme, endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislaufstillstand bei Aufnahme in die Rettungsstelle (s. Tabelle 2).

Ausschlussgrund	Anzahl der ausgeschlossenen Patienten nach CT-Befunddurchsicht (n = 1947)	Anteil in % am Gesamtausschluss (n = 1947) nach CT-Befunddurchsicht
Alter	170	8,7
Neurologische Erkrankungen, gesamt	1185	60,9
Ischämie	540	27,7
ICB + SAB, Kontusions-, Massenblutungen, SDH	138	7,1
Hirntumore	114	5,9
Epilepsie	41	2,1
Krampfanfälle	38	2
cranielle Gefäßthrombosen, -stenosen, -dissektionen	25	1,3
Neurologische Erkrankungen, sonstige	289	14,8
Psychiatrische Erkrankungen, gesamt	148	7,6
Psychiatrische Erkrankungen, sonstige	48	2,5
Alkoholabusus o. -abhängigkeit	100	5,1
Extracranielle Tumoren	164	8,4
Kardiale Erkrankungen	68	3,5
Diabetes mellitus	16	0,8
Drogen	4	0,2
Medikamente	27	1,4
HIV	22	1,1
Reanimation	21	1,1
Ausländische Touristen	7	0,4
Kein adäquates cCT	60	3,1
Sonstiges	55	2,8

Tabelle 2: Ausschlussgründe bei der CT-Befunddurchsicht

Die Anamnese der 1064 eingeschlossenen Patienten einschließlich der jeweiligen Verfügbarkeit einer cCT-Aufnahme in 2 mm Schichtung wurde nochmals im Datenerfassungssystem der Charité (Medvision) überprüft. Außerdem waren an dieser Stelle Adresse und Telefonnummer der Patienten verzeichnet, falls diese bei der Aufnahme angegeben worden waren. Auf Grund der über Medvision zusätzlich erhaltenen anamnestischen Informationen mussten weitere 379 Patienten ausgeschlossen werden: bei 41 % war kein cCT in 2 mm axialer Schichtung verfügbar, 18 % hatten neurologische, 9 % psychiatrische und 6 % kardiale Erkrankungen, 6 % der Patienten waren nicht im Medvision verzeichnet, 5 % hatten extracranielle Tumoren. Die Gründe für den Ausschluss der verbleibenden 15 % waren v.a. endokrinologische oder Infektionserkrankungen, Drogenmissbrauch und Medikamenteneinnahme. Es verblieben 685 Patienten, die für die telefonische Befragung geeignet waren (s. Tabelle 3).

Ausschlussgrund	Anzahl der ausgeschlossenen Patienten nach Medvision (n = 379)	Anteil in % am Gesamtausschluss (n = 379) nach Medvision
Neurologische Erkrankungen, gesamt	68	17,9
Ischämie	20	5,3
SAB	2	0,5
Hirntumor	1	0,3
Epilepsie	6	1,6
Krampfanfälle	2	0,5
cranielle Gefäßthrombosen, -stenosen, -dissektionen	7	1,8
Neurologische Erkrankungen, sonstige	30	7,9
Psychiatrische Erkrankungen, gesamt	31	8,2
Psychiatrische Erkrankungen, sonstige	14	3,7
Alkoholabusus o. -abhängigkeit	17	4,5
Extracranielle Tumoren	20	5,3
Kardiale Erkrankungen	21	5,5
Kein CT in 2 mm Schichtung	154	40,6
Kein Eintrag in Medvision	22	5,8
Diabetes mellitus	12	3,2
Drogen	3	0,8
HIV	2	0,5
Reanimation	1	0,3
Ausländische Touristen	3	0,8
Verstorben	1	0,3
Medikamente	2	0,5
Sonstiges	39	10,3

Tabelle 3: Ausschlussgründe bei der Anamneseüberprüfung in Medvision

2.2 Telefoninterview

Die telefonische Befragung erfolgte vom 01.02.2006 bis 31.06.2006. Zu Beginn eines Telefoninterviews wurde jeder Proband über den Inhalt der Studie informiert. Außerdem erhielt der Proband die Information, dass alle persönlichen Daten, die der Charité vorlägen, nur dem befragenden Arzt bekannt seien und keinen Eingang in die Studie fänden. Des Weiteren unterliege auch der Inhalt der telefonischen Befragung dem Datenschutz und werde weder namentlich veröffentlicht noch weitergereicht. 19 Probanden lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Nach Einwilligung eines Probanden in das Telefoninterview wurde zunächst eine ausführliche Anamnese durchgeführt, die Fragen zum Verlauf der Symptomatik, die zur Vorstellung in der Rettungsstelle geführt hat, zur Medikamenteneinnahme, zum Alkohol- und Drogenkonsum sowie zu somatischen und psychiatrischen Erkrankungen beinhaltete. 156 Patienten mussten auf Grund der Anamnese von der Studie ausgeschlossen werden. Die Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf den Melatoninhaushalt haben, neurologische Erkrankungen (vor allem Rückenschmerzen und Migräne), erhöhter Alkoholkonsum und die Arbeit im Schichtdienst stellten hierbei die häufigsten Ausschlussgründe dar (s. Tabelle 4). Das Telefonat wurde in diesen Fällen nach dem Anamnesegespräch abgebrochen. 24 weitere Patienten konnten wegen mangelnder Deutschkenntnisse nicht an der Studie teilnehmen. 166 Probanden waren auch nach mehrmaligen Versuchen zu verschiedenen Tageszeiten telefonisch nicht zu erreichen. 210 Probanden hatten ihre Telefonnummer in der Rettungsstelle nicht angegeben und konnten auch nicht über die Auskunft erreicht werden (s. Tabelle 4).

110 Probanden beantworteten die Fragen des Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Tabelle 5 zeigt eine Aufschlüsselung der Gründe, die bei diesen Probanden zur Vorstellung in der Rettungsstelle geführt haben, wobei Schädelprellungen, Kopfschmerzen und Schwindel den größten Anteil ausmachen. Zum Zeitpunkt der Befragung waren alle Probanden beschwerdefrei.

Ausschlussgrund	Anzahl der im Telefoninterview ausgeschlossenen Probanden (n = 575)	Anteil in % am Gesamtausschluss (n = 575) nach dem Telefoninterview
Keine Telefonnummer	210	36,5
Nicht erreicht	166	28,9
Befragung abgelehnt	19	3,3
Keine ausreichenden Deutschkenntnisse	24	4,2
Medikamente	56	9,7
Neurologische Erkrankungen	42	7,3
Psychiatrische Erkrankungen	7	1,2
Alkoholabusus o. -abhängigkeit	12	2,1
Extracranielle Tumoren	3	0,5
Apnoe	2	0,3
Schichtdienst	16	2,8
Diabetes mellitus	3	0,5
Kardiale Erkrankung	1	0,2
Verstorben	1	0,2
Sonstiges	13	2,3

Tabelle 4: Ausschlussgründe beim Telefoninterview

Vorstellungsgrund	Anzahl der Probanden (n = 110)	Anteil in % am Gesamteinschluss
Schädelprellung, gesamt	56	51
Sturz	37	33,6
Verkehrsunfall	7	6,4
Körperverletzung	6	5,5
Sonstiges	6	5,5
Kopfschmerzen	33	30
Schwindel	7	6,4
Synkope	5	4,5
Hemihypästhesie	5	4,5
Sehstörung	4	3,6

Tabelle 5: Gründe für die Vorstellung in der Rettungsstelle der eingeschlossenen Probanden

2.3 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)

Als Erhebungsinstrument zur Erfassung saisonaler Phänomene dient der SPAQ, ein retrospektiver Selbstbefragungsbogen (Rosenthal et al. 1984b), in seiner deutschen Übersetzung von Kasper (Kasper 1991).

2.3.1 Validität des SPAQ's

In der Literatur findet man zwei verschiedene Studientypen, die sich mit der Validität des SPAQ's beschäftigen. Zum einen wird gezeigt, dass in einer Untersuchungspopulation, bestehend aus SAD-Patienten, S-SAD-Patienten und gesunden Individuen, mit dem SPAQ-Score eine signifikante Unterscheidung zwischen den verschiedenen Untergruppen möglich ist (Kasper et al. 1989; Thompson et al. 1988; Hardin et al. 1991). Zum anderen werden mit dem SPAQ gestellte SAD-Diagnosen mit klinischen SAD-Diagnosen verglichen (Kasper et al. 1989; Magnusson 1996; Raheja 1996; Lam et al. 1991). Der positiv prädiktive Wert des SPAQ's liegt bei 50 – 100 %; der Fragebogen zeigt hier also eine eingeschränkte bis sehr gute Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose.

In Arbeiten zur Prävalenz der SAD wird festgestellt, dass mit dem SPAQ im Vergleich zum klinischen Interview, basierend auf den DSM-IV-Kriterien, zu hohe Prävalenzraten ermittelt werden (Blazer et al. 1998; Levitt and Boyle 1997). Andere Studien zur Einschätzung der Validität des SPAQ's zeigen aber bei der Bestimmung der Prävalenz saisonaler Störungen mit dem Fragebogen keine Tendenz, überhöhte Zahlen zu ermitteln (Kasper et al. 1989; Magnusson 1996).

2.3.2 Beschreibung des SPAQ's

In den ersten 11 Fragen werden personenbezogene Daten (Geburtsort/ -land, Größe und derzeitiges Gewicht, Schulbildung, Familienstand, Beruf, Arbeit im Schichtdienst und Wohnort) erhoben.

In Frage 12 wird der Proband zu Stimmungs- und Verhaltensänderungen im Zusammenhang mit den Jahreszeiten befragt. Sechs Symptome (Schlaflänge, soziale Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energie) sollen jeweils auf einer fünfstufigen Skala bezüglich einer von den Jahreszeiten abhängigen Veränderung eingeordnet

werden. Ein Punktwert von 0 steht für "keine Veränderung", 1 entspricht einer "geringen Veränderung", 2 einer "mäßigen Veränderung", 3 einer "deutlichen Veränderung" und 4 einer "extrem ausgeprägten Veränderung" des jeweiligen Symptoms im Verlauf des Jahres. Die Summe der sechs einzelnen Punktwerte ergibt den Saisonalitätsscore.

In Frage 13 sollen bestimmte Verhaltens- und Befindlichkeitsmuster den Monaten zugeordnet werden, in denen sie ihre maximale bzw. minimale Ausprägung zeigen. Dabei soll der Proband angeben, in welchen Monaten er

- a) sich am besten fühlt
- b) an Gewicht zunimmt
- c) die meisten sozialen Kontakte hat
- d) am meisten schläft
- e) am meisten isst
- f) an Gewicht abnimmt
- g) die wenigsten sozialen Kontakte hat
- h) sich am schlechtesten fühlt
- i) am wenigsten isst

Außerdem gibt es jeweils die Option, die Punkte a) – i) keinem speziellen Monat zuzuordnen.

Frage 14 des SPAQ's umfasst eine Einschätzung des Einflusses folgender Wetterbedingungen auf die Stimmung:

- a) kalt
- b) heiß
- c) feucht
- d) sonnig
- e) trocken
- f) grau, wolkenverhangen
- g) lange Tage
- h) hoher Pollengehalt
- i) Nebel und Smog
- j) kurze Tage

Die einzelnen Witterungen sollen auf einer Skala von -3 (Stimmung sehr schlecht) über 0 (kein Effekt auf die Stimmung) bis +3 (Stimmung deutlich gebessert) bewertet werden.

In Frage 15 werden Gewichtsschwankungen im Jahresverlauf erfasst. Das Ausmaß der Schwankung, angegeben in Kilogramm, wird einer fünfstufigen Skala zugeordnet:

0 –1 kg \triangleq 0; 2–3 kg \triangleq 1; 4–5 kg \triangleq 2; 6–7 kg \triangleq 3; 8–10 kg \triangleq 4.

In Frage 16 wird die Anzahl der Stunden erfragt, die ein Proband in einer Zeitspanne von 24 Stunden durchschnittlich jeweils in den vier Jahreszeiten schläft.

Frage 17 ermittelt jahreszeitliche Veränderungen in der Auswahl von Nahrungsmitteln.

Abschließend werden die Probanden in Frage 18 gefragt, ob die Veränderungen, die die verschiedenen Jahreszeiten mit sich bringen, ein Problem für sie darstellen, und wenn ja, in welcher Ausprägung. Die Beeinträchtigung kann von den betroffenen Probanden auf einer fünfstufigen Skala von "gering", über "mäßig", "deutlich", "schwer" bis "invalidisierend" bewertet werden.

2.3.3 Kriterien für die Stellung einer SAD- oder S-SAD-Diagnose anhand des SPAQ's

Ein Proband erfüllt nach dem SPAQ in der Telefonversion die Diagnosekriterien einer SAD (Seasonal Affective Disorder), wenn der Saisonalitätsscore ≥ 10 ist (Frage 12), der Wechsel der Jahreszeiten als ein mäßiges, deutliches, schweres oder invalidisierendes Problem angesehen wird (Frage 18) und bei Frage 13 h die Wintermonate Dezember und/ oder Januar und/ oder Februar angegeben werden. Die S-SAD-Kriterien (Subsyndromal-Seasonal Affective Disorder) werden erfüllt, wenn 1.) ein Saisonalitätsscore ≥ 10 vorliegt, die verschiedenen Jahreszeiten aber nur ein geringes oder gar kein Problem darstellen (Frage 18), oder wenn 2.) der Saisonalitätsscore 8 oder 9 beträgt und die verschiedenen Jahreszeiten entweder als Problem angesehen werden oder nicht (Frage 18). Bei beiden S-SAD Antwortmustern muss der Proband zusätzlich bei Frage 13 h die Monate Dezember und/ oder Januar und/ oder Februar angegeben haben (Kasper et al. 1989a, 1991).

In anderen Arbeiten wird beim SPAQ-Saisonalitätsscore als Cut-off point zur Diagnostik einer SAD ein Punktwert von ≥ 11 angegeben (Lam et al. 1991; Magnusson 1996). Nach Kasper entspricht ein Wert von 10 des Telefon-SPAQ's einem Wert von 11 der persönlich ausgefüllten Version (Kasper et al. 1989a, 1991), so dass in der vorliegenden Arbeit ein Grenzwert von ≥ 10 festgelegt wurde.

Die Definition der Wintermonate ist in der Literatur uneinheitlich. Auch hier dient die Festlegung der Monate Dezember, Januar und Februar von Kasper als Vorlage (Kasper et al. 1989a, 1991).

2.4 CT- Auswertung und Berechnung des DOC's

Die diagnostischen cranialen Computertomographien in 2 mm axialer Schichtung wurden mit Mehrschicht-Computertomographen der Firma Toshiba (Aquilion, Toshiba Medical Systems Europa, Zoetermeer, Niederlande) in der neuroradiologischen Abteilung der Charité Berlin durchgeführt. Von jedem Probanden stand eine Aufnahmeserie zur Verfügung. Zur Bestimmung der Interraterreliabilität erfolgte die CT-Auswertung durch zwei Untersucher, welche für alle vorliegenden klinischen Daten der Probanden geblindet waren, einschließlich Geschlecht, Alter und der Ergebnisse der Probandenfragebögen. Die Ergebnisse des ersten Raters gingen in die statistische Auswertung ein, nachdem diese in einem Expertenkonsensus bestätigt wurden. Die CTs wurden mit dem DICOM-Viewer "Escape Medical Viewer" (EMV) ausgewertet. 11 weitere Probanden mussten zu diesem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden, weil die Pinealis im CT-Bild z.B. wegen im Gewebe eingeschlossener Zysten nicht eindeutig zu beurteilen war. Der Dichtebereich wurde durch eine Fensterbreite (window) von 120 Hounsfield Einheiten (HE) und einer Fensterlage (center) bei 35 HE definiert. Auf allen Schichten einer CT-Serie, die einen Anschnitt der Pinealis zeigten, wurde ihre jeweilige Fläche mit dem Polygon-Tool freihand markiert und per Computersoftware in Quadratmillimetern berechnet. Die Ausmessung der verkalkten Bereiche erfolgte auf gleiche Weise, und ihre Größen wurden als prozentuale Anteile der jeweiligen Gesamtflächen semiquantitativ bestimmt. Der Prozentwert wurde einer Skala mit vier Kategorien zugeordnet: 0–24 % \triangleq 0; 25–49 % \triangleq 1; 50–74 % \triangleq 2; 75–100 % \triangleq 3. Außerdem erfolgte in jeder Schicht, die einen Anschnitt der Pinealis zeigt, eine automatische Bestimmung der maximalen Hounsfield Einheit (HE) innerhalb der markierten Fläche. Daran schloss sich eine Skalierung der maximalen Dichte in fünf Kategorien an: 0–70 HE \triangleq 0; 71–200 HE \triangleq 1; 201–350 HE \triangleq 2; 351–550 HE \triangleq 3; 551–3000 HE \triangleq 4. Durch Addition der Skalenpunktwerte für den Verkalkungsanteil und der maximalen Organdichte innerhalb derselben Pinealisabbildung, dividiert durch das Additionsmaximum 7, erhält man den Grad der Verkalkung (Degree of Pineal Calcification - DOC) der jeweiligen Pinealisschicht (Kunz et al. 1999) (s. Abbildung 1 und 2). Zur Bestimmung des DOC's der gesamten Pinealis wurde die Summe der einzelnen DOC-Werte, die zuvor mit der jeweiligen zugehörigen Gesamtfläche

multipliziert wurden, durch die Summe der einzelnen Gesamtflächen dividiert (Mahlberg et al. 2006b).

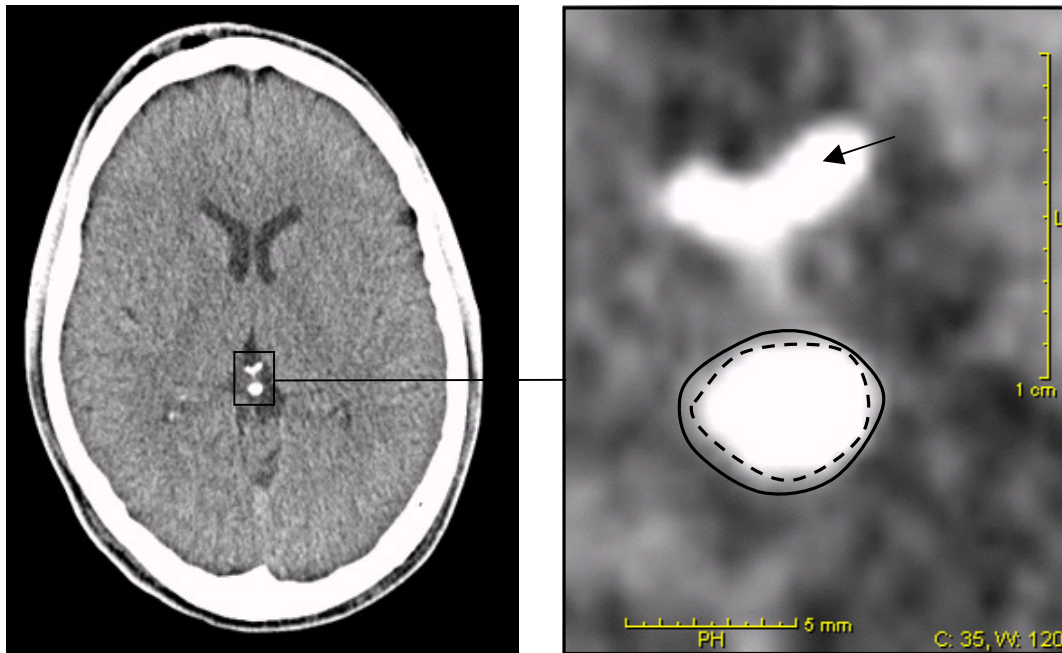


Abbildung 1: CT-Auswertung

Patient A: $HE_{\max} = 418$; verkalkter Anteil: 80 %; $DOC = (3 + 3) / 7 = 0,86$

(\rightarrow Gefäße, \bigcirc Glandula pinealis, --- verkalkter Anteil der Glandula pinealis)

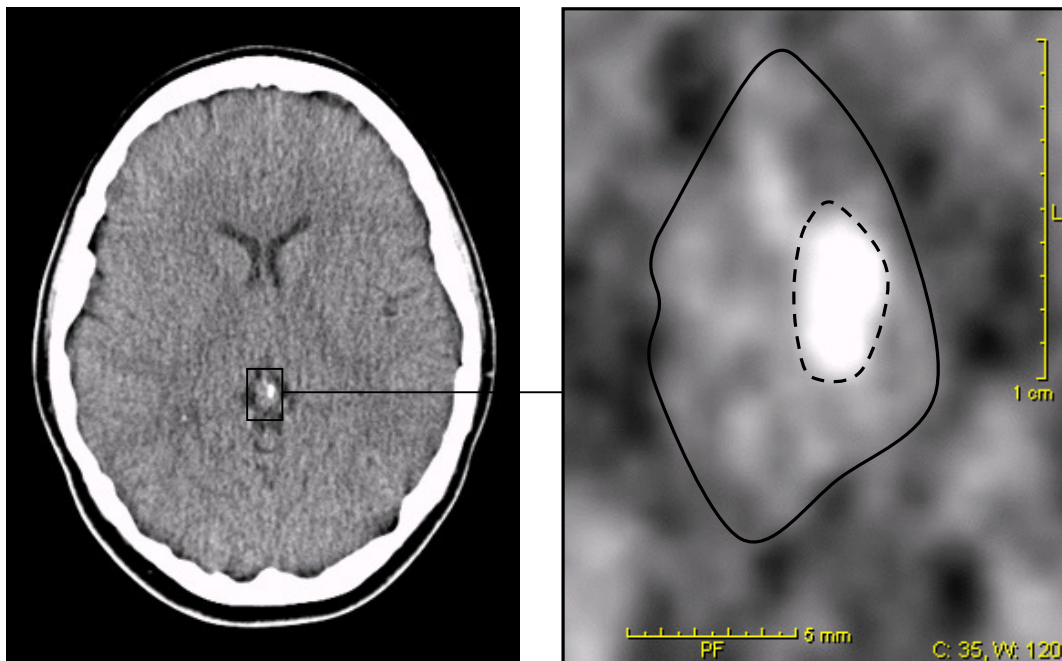


Abbildung 2: CT-Auswertung

Patient B: $HE_{\max} = 164$; verkalkter Anteil: 14 %; $DOC = (1 + 0) / 7 = 0,14$

(\bigcirc Glandula pinealis, --- verkalkter Anteil der Glandula pinealis)

2.5 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS - Version 6.0 für Windows. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 5\%$ festgelegt.

2.5.1 Beschreibung der Variablen

Folgende Variablen gingen in die deskriptive und analytische Statistik ein:

- Alter der Probanden zum Zeitpunkt der CT- Aufnahme
- Geschlecht
- Saisonalitätsscore (Dieser ergibt sich aus der Addition der sechs einzelnen Punktwerte der Frage 12 mit einem minimalen Punktwert von 0 und einem maximalen Punktwert von 24.)
- Warm- und Kaltwettereinfluss auf die Stimmung (Frage 14 A und B)
- Dauer des täglichen Schlafes in Stunden in den vier Jahreszeiten und durchschnittliche Schlafdauer im Jahr (Frage 16)
- subjektives Problem mit dem Jahreszeitenwechsel (Frage 18)
- Diagnose einer SAD oder S-SAD anhand des SPAQ's
- DOC (Degree of Pineal Calcification)

2.5.2 Beschreibung der angewandten statistischen Verfahren

Zur Deskription der Daten werden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung des Alters der Probanden, der DOC-Werte, des Saisonalitätsscores (Frage 12), der jahreszeitabhängigen Schlafdauer (Frage 16) und des Scores zur Bewertung des subjektiven Problems mit dem Jahreszeitenwechsel berechnet (Frage 18).

Zwei Untersucher führen unabhängig voneinander die CT-Auswertung durch und berechnen für jeden Probanden den DOC (s. 2.4). Zur Bestimmung der Interraterreliabilität wird die Korrelation zwischen den Messergebnissen von Rater 1 und 2 berechnet (Pearson).

Mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben werden die Variablen auf mögliche Geschlechtsunterschiede überprüft. Außerdem werden mögliche Abhängigkeiten vom Alter aufgedeckt, indem eine Korrelation (Pearson) zwischen den Parametern und dem Alter in Lebensjahren durchgeführt wird.

Es erfolgt eine Zählung der Probanden, die in den Wintermonaten eine Stimmungsverschlechterung verspüren bzw. nicht verspüren (Frage 13 h). Des Weiteren wird innerhalb dieser Probandengruppen die Geschlechtsverteilung ermittelt und auf signifikante Unterschiede überprüft (Chi-Square).

Es wird die Anzahl der Probanden bestimmt, die die Kriterien einer SAD oder S-SAD erfüllen. Auch hier wird überprüft, ob es in dieser Gruppe signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung gibt und ob diese Diagnosen in bestimmten Altersgruppen häufiger gestellt werden (Chi-Square).

Um einen Zusammenhang zwischen dem DOC und den mit dem SPAQ gewonnenen Daten zur Saisonalität zu überprüfen, werden die DOC-Werte der gesamten Stichprobe mit dem Saisonalitätsscore (Frage 12), mit den Skalenwerten zur Bestimmung des Einflusses von kaltem bzw. heißem Wetter auf die Stimmung (Frage 14 A und B), mit der jahreszeitabhängigen Schlafdauer (Frage 16) und mit den Skalenwerten hinsichtlich des subjektiven Problems mit jahreszeitlichen Veränderungen (Frage 18) korreliert (Pearson). Zusätzlich wird eine für die Geschlechter getrennte Überprüfung der Korrelation zwischen den beschriebenen Variablen durchgeführt. In einem weiteren Schritt wird die Korrelation alterskorrigiert berechnet (Partialkorrelation).

Zur weiteren Prüfung, ob sich bei der Nutzung gröberer Kategorien, innerhalb derer sich eventuelle Messungenauigkeiten bei der DOC-Bestimmung weniger stark niederschlagen, ein Zusammenhang zwischen dem DOC und der Saisonalität nachweisen lässt, wird die Stichprobe anhand des DOC's in zwei Gruppen mit hohen bzw. niedrigen DOC-Werten aufgeteilt. Des Weiteren werden zwei Extremgruppen mit den höchsten bzw. den niedrigsten DOC-Werten gebildet. Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wird überprüft, ob sich beim Saisonalitätsscore (Frage 12), bei der Skala zur Bestimmung des Wettereinflusses auf die Stimmung (Frage 14), bei der jahreszeitabhängigen Schlafdauer (Frage 16) und in der Skala, auf der ein Proband

bewertet, inwieweit die jahreszeitlichen Veränderungen ein subjektives Problem darstellen (Frage 18), Gruppenunterschiede im Mittelwertvergleich zeigen.

Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wird überprüft, ob sich der mittlere DOC der Probanden, die in Frage 13 h angeben, sich in den Wintermonaten (Dezember u./o. Januar u./o. Februar) schlechter zu fühlen, von dem mittleren DOC der Probanden unterscheidet, die keine Stimmungsverschlechterung in diesen Monaten angeben.

Des Weiteren wird mit demselben Testverfahren überprüft, ob sich zwischen den Probanden, die die Kriterien einer SAD und/ oder S-SAD erfüllen, und den restlichen Probanden im Vergleich der Mittelwerte des DOC's ein signifikanter Unterschied zeigt. Außerdem wird überprüft, ob die Probanden mit und ohne SAD/S-SAD-Diagnose bezüglich ihrer Schlafdauer ein saisonales Muster zeigen (t-Test) und ob es zwischen SAD/S-SAD-Probanden und unauffälligen Probanden einen signifikanten Unterschied in der Veränderung der Schlafdauer von Sommer zu Winter gibt (t-Test für unabhängige Stichproben).

3 Ergebnisse

3.1 Deskription der Stichprobe

3.1.1 Stichprobe

Der Stichprobenumfang n der Studie beträgt 99; davon sind 44 Frauen und 55 Männer in einem Alter von 18 bis 68 Jahren und einem Durchschnittsalter von 35,3 (SD = 13,4) Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen ($m = 36$; SD = 15,25) und das Durchschnittsalter der Männer ($m = 34,7$; SD = 11,88) unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,63$, t-Test). Die häufigsten Symptome, die diese Probanden in die Rettungsstelle führten und die die Durchführung einer cranialen Computertomographie zur Folge hatten, waren Schädelprellungen nach einem Sturz, Kopfschmerzen und Schwindel (s. Tabelle 5).

3.1.2 DOC

Unter den Probanden werden DOC-Werte zwischen 0 und 1 bei einem mittleren DOC von 0,46 (SD = 0,32) ermittelt. Der mittlere DOC bei den Männern beträgt 0,51 (SD = 0,31) und bei den Frauen 0,39 (SD = 0,32). Der Mittelwertvergleich zwischen den Geschlechtern ergibt einen tendenziell signifikanten Unterschied mit $p = 0,06$ (t-Test). Für den DOC ergibt sich eine signifikante Korrelation mit dem Alter ($r = 0,34$; $p < 0,01$). Bei getrennter Berechnung der Korrelation zwischen Alter und DOC für die Geschlechter zeigt sich nur noch bei den Frauen ein signifikanter Zusammenhang ($r = 0,58$; $p < 0,01$).

3.1.2.1 Interraterreliabilität

Die Interraterreliabilität für die Bestimmung des DOC's durch Rater 1 und 2 ist mit einer Korrelation (nach Pearson) von $r = 0,91$ ($p < 0,01$) sehr hoch (s. Abbildung 3).

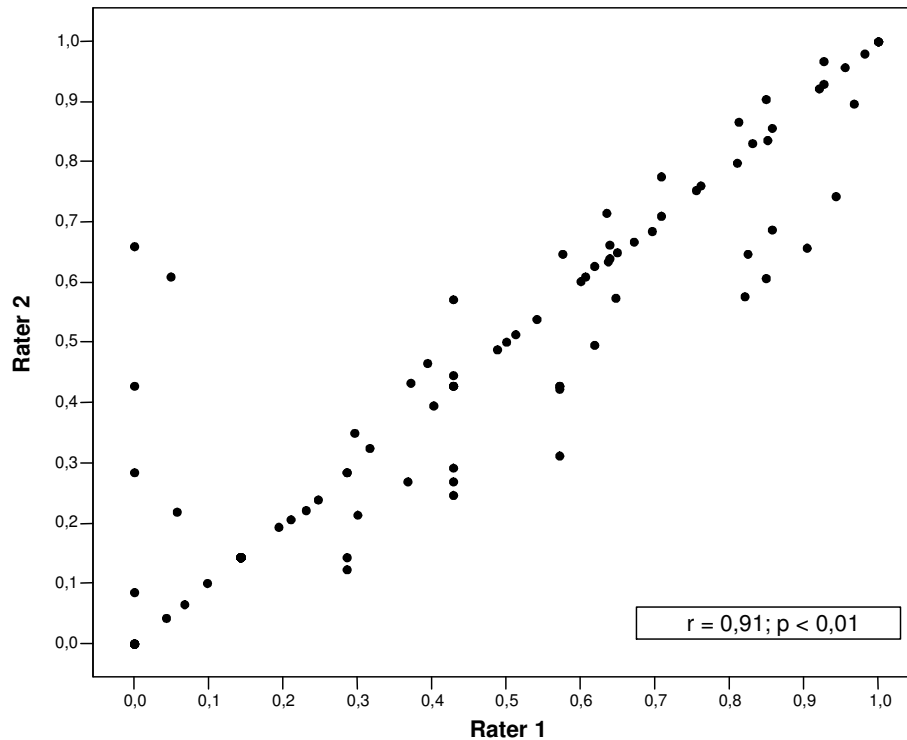


Abbildung 3: Interraterreliabilität
Korrelation zwischen den von Rater 1 und 2 ermittelten DOC-Werten

3.1.3 Saisonalitätsscore (Frage 12)

Die Saisonalitätsscorewerte der teilnehmenden Probanden reichen von 0 bis maximal 17 Punkte mit einem mittleren Wert von 6,1 Punkten ($SD = 4,5$). Die Männer erreichen im Durchschnitt 4,8 Punkte, die Frauen 7,7 Punkte. Im t-Test zeigt sich beim Saisonalitätsscore ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,001$).

Zwischen dem Alter der Probanden und dem Saisonalitätsscore ergibt sich eine signifikant negative Korrelation ($r = -0,21$; $p = 0,035$). Das bedeutet, je älter ein Proband ist, desto niedriger ist der Saisonalitätsscore. Die Berechnung der Korrelation zwischen Saisonalitätsscore und Alter für Männer bzw. Frauen zeigt nur beim weiblichen Geschlecht einen signifikant negativen Zusammenhang ($r = -0,41$; $p = 0,006$).

3.1.4 Stimmungsverschlechterung im Winter (Frage 13)

42 Probanden geben an, in den Wintermonaten eine Verschlechterung der Stimmung zu verspüren. Diese Gruppe setzt sich aus 26 Frauen und 16 Männern zusammen. Das bedeutet, dass sich die weiblichen Probanden signifikant häufiger in der dunklen Jahreszeit schlechter fühlen ($\text{Chi}^2 = 9,0$; $p = 0,003$). Die Gruppe der Probanden, die keine Stimmungsverschlechterung im Winter angeben ($n = 57$), besteht aus 39 Männern und 18 Frauen.

3.1.5 Schlafdauer (Frage 16)

Der Mittelwertvergleich zwischen Männern und Frauen bezüglich ihrer Schlafdauer in den vier Jahreszeiten und ihrer mittleren Schlafdauer zeigt keinen signifikanten Geschlechterunterschied (t-Test). Nur bei der Winterschlafdauer lässt sich ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p = 0,09$) mit einer längeren Schlafdauer bei Frauen erkennen (s. Tabelle 6).

Ein deutlicher und signifikanter Unterschied zeigt sich sowohl bei den Männer als auch bei den Frauen sowie für die Gesamtpopulation zwischen der Schlafdauer im Winter und im Sommer ($p < 0,001$, t-Test).

Die Korrelation (nach Pearson) zwischen Alter und Schlafdauer ergibt für die gesamte Stichprobe und für Männer und Frauen getrennt keinen signifikanten Zusammenhang.

Schlafdauer	Stichprobe	Schlafdauer in h	Standardabweichung	Signifikanzniveau (p)
Winter	Männer	7,6	0,96	0,09
	Frauen	8,0	1,34	
Frühling	Männer	7,2	0,92	0,70
	Frauen	7,3	1,25	
Sommer	Männer	6,9	1,04	0,99
	Frauen	6,9	1,26	
Herbst	Männer	7,4	0,94	0,31
	Frauen	7,6	1,19	
Gesamtes Jahr	Männer	7,1	0,90	0,54
	Frauen	7,3	1,12	

Tabelle 6: Durchschnittliche tägliche Schlafdauer in den vier Jahreszeiten und mittlere Schlafdauer im Jahr (Männer: $n = 55$; Frauen: $n = 44$)

3.1.6 Subjektive Bewertung des Einflusses des Jahreszeitenwechsels auf das Befinden (Frage 18)

Bei der Beantwortung der Frage 18 werden Punktwerte zwischen 0 und 4 bei einem mittleren Punktwert von 0,6 (SD = 1) erzielt. Die Männer erreichen einen mittleren Wert von 0,5, die Frauen von 0,7. Im t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Es zeigt sich keine Korrelation mit dem Alter.

3.1.7 SAD/ S-SAD

Die Diagnose einer SAD kann insgesamt bei 9 Probanden (9,1 %) gestellt werden. Die Gruppe der SAD-Probanden setzt sich aus 5 Männern und 4 Frauen zusammen. 17 Probanden (17,2 %) der Studienpopulation erfüllen die Kriterien einer S-SAD, davon sind 5 Männer und 12 Frauen. Insgesamt sind die Frauen der Stichprobe 1,6 Mal häufiger von der Diagnose einer SAD oder S-SAD betroffen ($\chi^2 = 4,17$; $p = 0,04$).

Des Weiteren lässt sich feststellen, dass in der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen die Diagnose einer SAD oder S-SAD häufiger als in den anderen Altersgruppen gestellt werden kann, wobei 10 der insgesamt 13 Probanden dieser Gruppe Frauen sind. Statistisch lässt sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und der Erkrankung nachweisen ($\chi^2 = 10,58$; $p = 0,06$). Bei den über 50-Jährigen kann keine SAD oder S-SAD diagnostiziert werden.

Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Altersgruppenprävalenz der Probanden, bei denen anhand des SPAQ's eine saisonal affektive Störung (SAD) oder subsyndromale saisonal affektive Störung (S-SAD) diagnostiziert wurde.

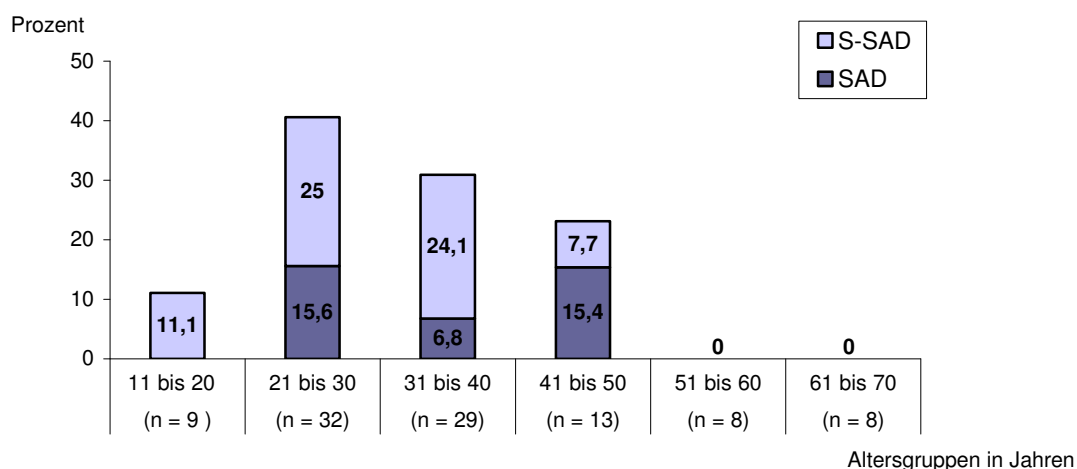


Abbildung 4: Altersgruppenprävalenz der Probanden mit einer SAD oder S-SAD

3.2 Überprüfung von Zusammenhängen zwischen dem DOC und Parametern der Saisonalität

3.2.1 Korrelation des DOC's mit Saisonalitätsvariablen

Bei der gesamten Stichprobe zeigt sich eine signifikant negative Korrelation (Pearson) zwischen dem DOC und dem Saisonalitätsscore ($r = -0,224$; $p = 0,026$). Probanden mit niedrigem DOC erreichen somit einen höheren Punktwert. Bei den männlichen Probanden kann dieser Zusammenhang nicht signifikant gezeigt werden. Die Bestimmung der Korrelation zwischen DOC und Saisonalitätsscore bei den Frauen ergibt einen noch stärkeren negativen Zusammenhang als bei der Gesamtstichprobe ($r = -0,312$; $p = 0,039$).

Weiterhin zeigt sich in der Gesamtgruppe eine negative Korrelation zwischen dem DOC und der Bewertung von warmem Wetter ($r = -0,21$; $p = 0,037$). Je positiver warmes Wetter beurteilt wird, desto niedriger ist der DOC. Außerdem lässt sich bei den Frauen ein tendenzieller Zusammenhang zwischen dem DOC und dem Einfluss von kaltem Wetter auf die Stimmung erkennen ($r = 0,288$; $p = 0,061$).

Die mittlere Schlafdauer im Jahr korreliert ebenfalls signifikant negativ mit dem DOC ($r = -0,268$; $p = 0,007$). Gleiches gilt für die jahreszeitenbezogene Schlafdauer. Das heißt, ein niedriger DOC ist sowohl mit einer hohen täglichen Schlafdauer in allen vier Jahreszeiten als auch mit einer hohen durchschnittlichen Schlafdauer verbunden.

Wird das Alter der Probanden bei der Berechnung der Korrelation herauspartialisiert, lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DOC und dem Saisonalitätsscore mehr feststellen.

Die negative Korrelation zwischen mittlerer und jahreszeitemspezifischer Schlafdauer und dem DOC wird nach der Alterskorrektur noch deutlicher (s. Tabelle 7).

	DOC Gesamtstichprobe (n = 99)	DOC Männer (n = 55)	DOC Frauen (n = 44)
Saisonalitätsscore (Frage 12)	r = - 0,224; p = 0,026* (r = - 0,158; p = 0,294)	r = - 0,076; p = 0,581 (r = 0,031; p = 0,877)	r = - 0,313; p = 0,039* (r = - 0,238; p = 0,341)
Einfluss von kaltem Wetter (Frage 14 A)	r = 0,133; p = 0,195 (r = 0,101; p = 0,505)	r = - 0,059; p = 0,673 (r = 0,030; p = 0,882)	r = 0,288; p = 0,061 (r = - 0,086; p = 0,734)
Einfluss von warmem Wetter (Frage 14 B)	r = - 0,210; p = 0,037* (r = - 0,147; p = 0,330)	r = - 0,202; p = 0,139 (r = - 0,056; p = 0,780)	r = - 0,221; p = 0,149 (r = - 0,343; p = 0,164)
Mittlere Schlafdauer im Jahr (Frage 16)	r = - 0,268; p = 0,007* (r = - 0,372; p = 0,011*)	r = - 0,334; p = 0,019* (r = - 0,333; p = 0,089)	r = - 0,211; p = 0,169 (r = - 0,510; p = 0,031*)
Schlafdauer im Winter (Frage16)	r = - 0,306; p = 0,002* (r = - 0,410; p = 0,005*)	r = - 0,294; p = 0,029* (r = - 0,377; p = 0,053)	r = - 0,279; p = 0,067 (r = - 0,421; p = 0,082)
Schlafdauer im Frühling (Frage16)	r = - 0,233; p = 0,02* (r = - 0,306; p = 0,038*)	r = - 0,200; p = 0,143 (r = - 0,145; p = 0,471)	r = - 0,261; p = 0,088 (r = - 0,524; p = 0,025*)
Schlafdauer im Sommer (Frage16)	r = - 0,205; p = 0,042* (r = - 0,292; p = 0,049*)	r = - 0,320; p = 0,017* (r = - 0,316; p = 0,108)	r = - 0,097; p = 0,533 (r = - 0,436; p = 0,070)
Schlafdauer im Herbst (Frage16)	r = - 0,245; p = 0,015* (r = - 0,333; p = 0,024*)	r = - 0,334; p = 0,013 * (r = - 0,346; p = 0,078)	r = - 0,131; p = 0,396 (r = - 0,352; p = 0,152)
Einfluss des Jahres- zeitenwechsels auf das Befinden (Frage 18)	r = 0,088; p = 0,394 (r = 0,188; p = 0,210)	r = 0,131; p = 0,350 (r = 0,374; p = 0,055)	r = 0,099; p = 0,528 (r = 0,074; p = 0,770)

* = signifikant, () = alterkorigierte Korrelation

Tabelle 7: Korrelation zwischen DOC und Variablen des SPAQ's

3.2.2 Vergleich der DOC-Gruppen

3.2.2.1 Vergleich der Gruppen mit DOC-Werten über und unter 0,5

Im t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich ein in der Tendenz signifikant höherer Saisonalitätsscore in der Gruppe der Probanden mit einem DOC $\leq 0,5$ (6,81 Punkte) im Vergleich zu der Probandengruppe mit einem DOC $> 0,5$ (5,28 Punkte) ($p = 0,09$). Außerdem schreibt die Gruppe mit den kleinen DOC-Werten warmem Wetter einen signifikant positiveren Einfluss auf die Stimmung zu als die Probanden mit hohen DOC-Werten. Weiterhin zeigt sich, dass die Probandengruppe mit DOC-Werten $\leq 0,5$ eine signifikant längere durchschnittliche Schlafdauer hat als die Gruppe der Probanden mit einem DOC $> 0,5$ ($p < 0,01$) (s. Tabelle 8).

	DOC kategorisiert in 2 Gruppen	n	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanzniveau (p)
Saisonalitätsscore (Frage 12)	$\leq 0,5$	53	6,81	4,88	0,09
	$> 0,5$	46	5,28	3,95	
Einfluss von kaltem Wetter (Frage 14 A)	$\leq 0,5$	53	-0,49	1,31	0,28
	$> 0,5$	44	-0,18	1,50	
Einfluss von warmem Wetter (Frage 14 B)	$\leq 0,5$	53	0,49	1,60	0,05*
	$> 0,5$	46	-0,20	1,81	
Mittlere Schlafdauer im Jahr (Frage 16)	$\leq 0,5$	53	7,58	0,83	< 0,01*
	$> 0,5$	46	6,87	1,06	
Schlafdauer im Winter (Frage16)	$\leq 0,5$	53	8,20	0,98	< 0,01*
	$> 0,5$	46	7,35	1,20	
Schlafdauer im Frühling (Frage16)	$\leq 0,5$	53	7,62	0,97	< 0,01*
	$> 0,5$	46	6,94	1,09	
Schlafdauer im Sommer (Frage16)	$\leq 0,5$	53	7,25	0,98	< 0,01*
	$> 0,5$	46	6,60	1,22	
Schlafdauer im Herbst (Frage16)	$\leq 0,5$	53	7,81	0,88	< 0,01*
	$> 0,5$	46	7,14	1,15	
Einfluss des Jahreszeitenwechsels auf das Befinden (Frage 18)	$\leq 0,5$	52	0,46	0,94	0,34
	$> 0,5$	44	0,66	1,10	

* = signifikant

Tabelle 8: Mittelwertvergleich der Saisonalitätsvariablen zwischen den Probanden mit einem DOC $\leq 0,5$ und $> 0,5$

3.2.2.2 Vergleich der DOC-Extremgruppen

Der Vergleich der Saisonalitätsvariablen zwischen den Extremgruppen ($DOC \leq 0,2$ und $DOC \geq 0,8$) zeigt einen signifikanten Unterschied bei der Einschätzung des Einflusses von warmem Wetter auf die Stimmung, welches von den Probanden mit sehr niedrigem DOC positiver bewertet wird ($p = 0,01$). Außerdem hat die Gruppe der Probanden mit sehr niedrigem DOC eine signifikant längere mittlere Schlafdauer als die Probandengruppe mit sehr hohen DOC-Werten ($p = 0,03$) (s. Tabelle 9).

	DOC kategorisiert in 2 Extremgruppen	n	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz- niveau (p)
Saisonalitätsscore (Frage 12)	≤ 0.2	35	6,69	5,44	0,39
	≥ 0.8	28	5,61	4,13	
Einfluss von kaltem Wetter (Frage 14 A)	≤ 0.2	35	-0,63	1,29	0,13
	≥ 0.8	27	-0,07	1,54	
Einfluss von warmem Wetter (Frage 14 B)	≤ 0.2	35	0,46	1,65	0,01*
	≥ 0.8	28	-0,64	1,66	
Mittlere Schlafdauer im Jahr (Frage 16)	≤ 0.2	35	7,53	0,76	0,03*
	≥ 0.8	28	7,02	1,00	
Schlafdauer im Winter (Frage16)	≤ 0.2	35	8,10	0,77	0,01*
	≥ 0.8	28	7,50	1,05	
Schlafdauer im Frühling (Frage16)	≤ 0.2	35	7,56	0,93	0,08
	≥ 0.8	28	7,13	1,01	
Schlafdauer im Sommer (Frage16)	≤ 0.2	35	7,23	0,97	0,07
	≥ 0.8	28	6,73	1,17	
Schlafdauer im Herbst (Frage16)	≤ 0.2	35	7,76	0,78	0,06
	≥ 0.8	28	7,32	1,06	
Einfluss des Jahres- zeitenwechsels auf das Befinden (Frage 18)	≤ 0.2	34	0,38	0,85	0,19
	≥ 0.8	26	0,73	1,12	

* = signifikant

Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Saisonalitätsvariablen zwischen den Probanden mit einem $DOC \leq 0,2$ und $\geq 0,8$

3.2.3 DOC und Stimmungsverschlechterung in den Wintermonaten

Der t-Test für unabhängige Stichproben ergibt, dass Probanden mit Stimmungsverschlechterung im Winter ($n = 42$) einen signifikant niedrigeren DOC ($m = 0,38$; $SD = 0,3$) haben als Probanden, deren Stimmung in dieser Jahreszeit unbeeinträchtigt ist ($n = 57$; $m = 0,52$; $SD = 0,32$) ($p = 0,032$) (s. Abbildung 5).

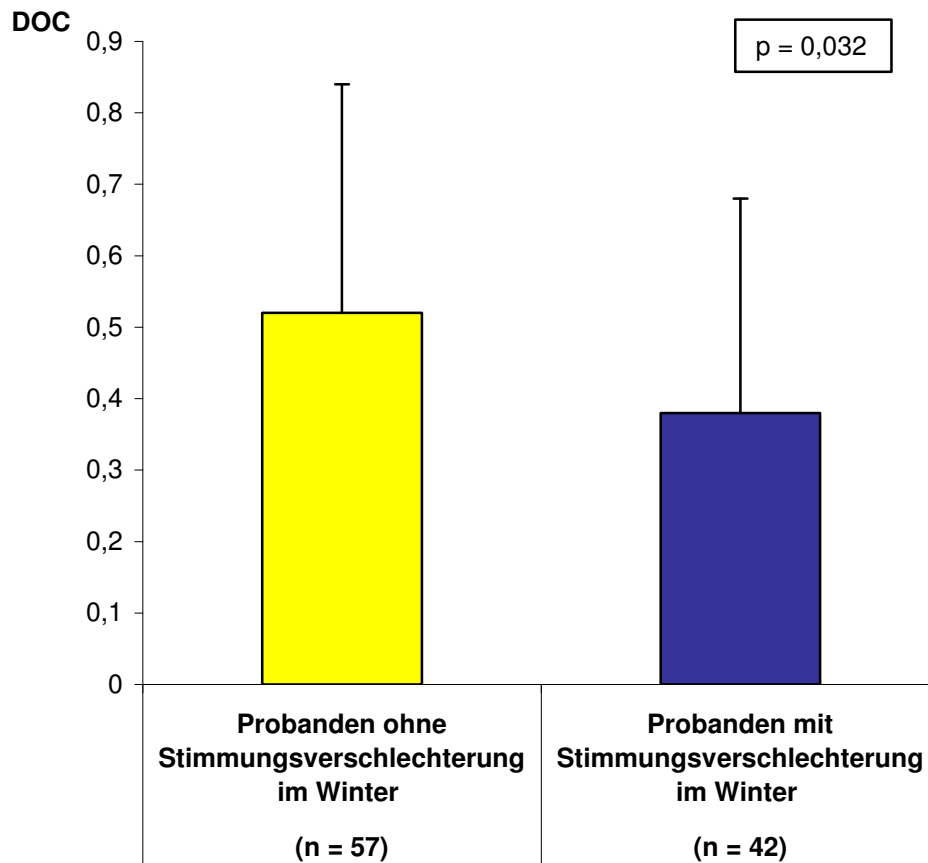


Abbildung 5: Vergleich des mittleren DOC's der Probanden mit und ohne Stimmungsverschlechterung in den Wintermonaten

3.2.4 DOC und SAD/ S-SAD

Die Gesamtgruppe der Probanden, bei denen entweder die Diagnose einer SAD oder S-SAD gestellt werden kann ($n = 26$; $m = 0,35$; $SD = 0,29$), hat signifikant niedrigere mittlere DOC-Werte als die Gruppe der Probanden ohne die oben genannten Diagnosen ($n = 73$; $m = 0,50$; $SD = 0,32$) ($p = 0,044$).

Der Vergleich der mittleren DOC-Werte von den Probanden mit einer S-SAD-Diagnose ($n = 17$; $m = 0,34$; $SD = 0,28$) mit den Werten der unauffälligen Probanden zeigt auch einen in der Tendenz signifikanten Unterschied ($p = 0,06$). Der Mittelwertvergleich ergibt keinen signifikanten Unterschied, wenn nur Probanden mit einer SAD ($n = 9$; $m = 0,38$; $SD = 0,32$) und die nicht betroffenen Probanden betrachtet werden ($p = 0,29$) (s. Abbildung 6). Der mittlere DOC der Probanden mit einer SAD ($m = 0,38$; $SD = 0,32$) unterscheidet sich nicht signifikant von dem der Probanden mit einer S-SAD ($m = 0,34$; $SD = 0,28$) ($p = 0,75$).

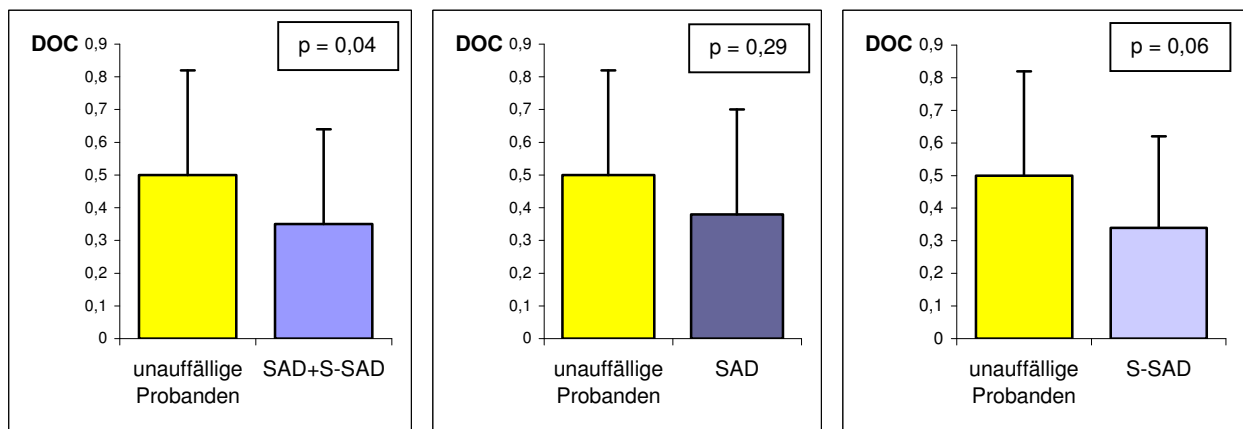


Abbildung 6: Vergleich des DOC's von unauffälligen Probanden und Probanden mit SAD, S-SAD und SAD + S-SAD
(unauffällige Probanden: $n = 73$; SAD: $n = 9$; S-SAD: $n = 17$; SAD + S-SAD: $n = 26$)

3.2.5 SAD und Schlafdauer

In Abbildung 7 wird deutlich, dass die Probanden, bei denen eine SAD oder S-SAD diagnostiziert werden kann, einen deutlicheren saisonalen Rhythmus bezüglich ihrer Schlafdauer zeigen als gesunde Probanden. Die Schlafdauer der SAD/S-SAD-Probanden nimmt im Winter, verglichen zum Sommer, durchschnittlich um 1,3 Stunden (SD = 1,2 h) zu und zeigt damit eine signifikante Veränderung übers Jahr ($p < 0,01$, t-Test).

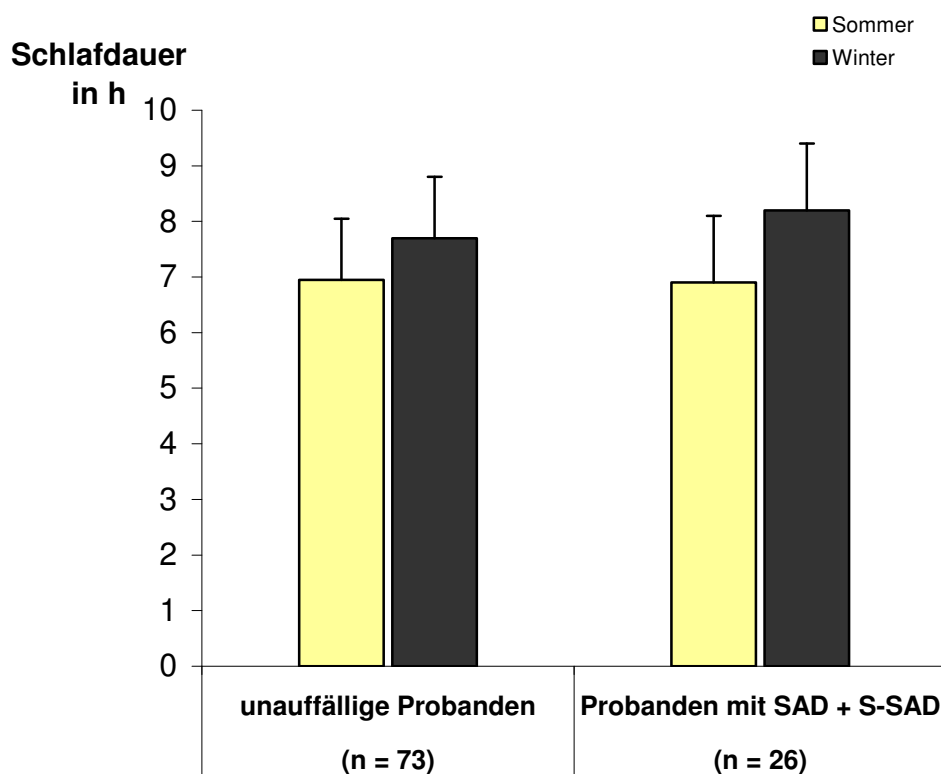


Abbildung 7: Saisonalen Rhythmus der Schlafdauer bei unauffälligen Probanden und bei Probanden mit SAD oder S-SAD

Unauffällige Probanden schlafen im Winter nur 0,7 Stunden (SD = 1,1 h) länger als im Sommer, so dass die Veränderung der Schlafdauer von Sommer zu Winter bei SAD/S-SAD-Probanden signifikant größer ist ($p = 0,021$) (s. Abbildung 8).

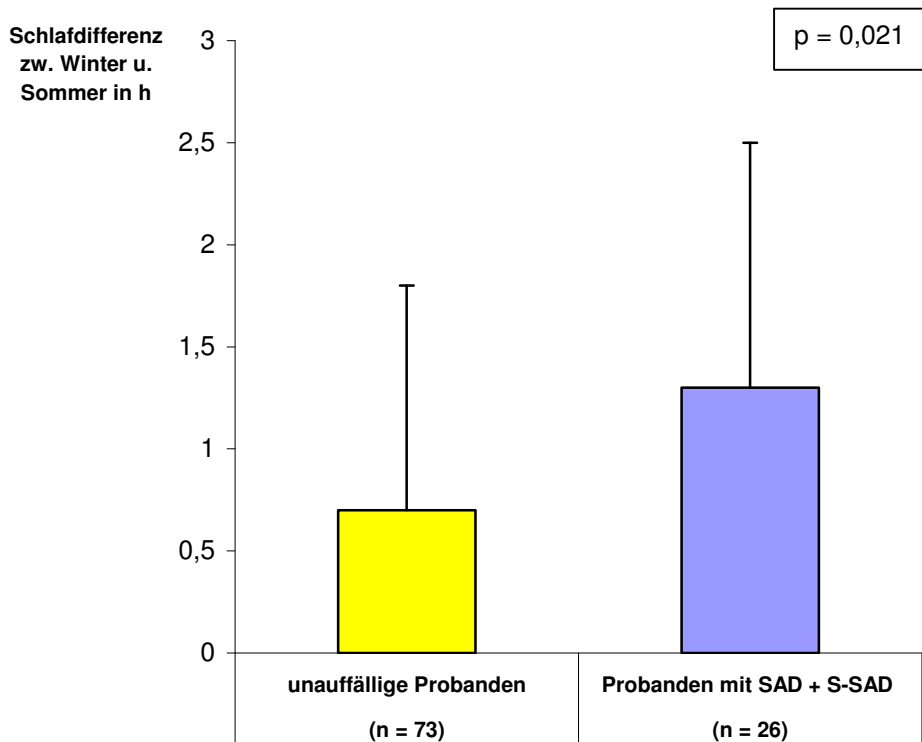


Abbildung 8: Vergleich der Differenz der Schlafdauer zwischen Winter und Sommer von unauffälligen Probanden und SAD- + S-SAD-Probanden

Im Vergleich der mittleren Schlafdauer im Jahr von Probanden mit und ohne Diagnose einer SAD u./o. S-SAD zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,51$). Es kann aber nachgewiesen werden, dass die Gruppe der Studienteilnehmer mit einer SAD oder S-SAD im Winter signifikant länger schläft (8,2 h; SD = 1,17 h) als die Gruppe der nicht betroffenen Probanden (7,7 h; SD = 1,13 h) ($p = 0,046$).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Daten zur Saisonalität

4.1.1 Prävalenz der Saisonalität

Gemessen am Saisonalitätsscore des SPAQ's, geben nur 7 % der Studienpopulation an, keine saisonalen Veränderungen an sich festzustellen. Dieses Ergebnis entspricht dem von Kasper ermittelten Wert (Kasper et al. 1989a) und weist darauf hin, dass sich Saisonalität im größten Teil der Bevölkerung in einer Bandbreite von einer nur geringen bis zu einer sehr deutlichen Ausprägung finden lässt. Eine Studie von Mersch und Mitarbeitern ergibt, dass die Stimmung, gemessen mit der CES-D (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale), bei allen untersuchten Probanden ein saisonales Muster zeigt, dass aber bei Patienten, bei denen die Diagnose einer SAD oder S-SAD gestellt werden kann, die Amplitude der Stimmungsschwankungen deutlich größer ist (Mersch 1999a).

Für die SAD und deren subsyndromale Form ergibt sich in der vorliegenden Arbeit eine Prävalenzrate von 26,3 %. Verglichen mit der Studie von Kasper (Kasper et al. 1989a) zur Bestimmung der jahreszeitabhängigen Befindlichkeit per Telefoninterview, in der ebenfalls der SPAQ als Erhebungsinstrument dient und deren Kriterien für die Diagnose einer SAD oder S-SAD übernommen wurden, ist die ermittelte Prävalenzrate um ca. 8 % höher. In der Studie von Kasper und Mitarbeitern (Maryland, USA) erfüllen zusammengenommen nur 17,8 % der Probanden die Diagnosekriterien einer SAD oder S-SAD. Die Betrachtung weiterer Studien lässt eine sehr hohe Variation in den ermittelten Prävalenzraten erkennen. Sie reichen von weniger als 1 % bis 25 % (Magnusson 2000). Die Ursachen für die voneinander abweichenden Ergebnisse können in den verschiedenen Studienpopulationen, in Unterschieden in der Erhebungsmethode, in der Definition und den diagnostischen Kriterien der SAD und S-SAD liegen.

4.1.2 Altersverteilung der Saisonalität

Die Diagnose einer SAD oder S-SAD lässt sich in der vorliegenden Arbeit am häufigsten in der Gruppe der 20- bis 30-Jährigen stellen. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SAD und dieser jungen Altersgruppe wird an verschiedenen Stellen

in der Literatur beschrieben. Jacobsen und Mitarbeiter stellen fest, dass der Beginn der Krankheit typischerweise in der zweiten oder dritten Lebensdekade liegt (Jacobsen et al. 1987). Auch Magnusson fasst in einer Übersichtsstudie zusammen, dass die Erkrankung vor allem bei jungen Erwachsenen auftritt (Magnusson 2000).

Auch die negative Korrelation des Saisonalitätsscores mit dem Alter, die auch in anderen Studien nachgewiesen werden kann (Kasper et al. 1989a; Dam et al. 1998), weist darauf hin, dass das Erleben von saisonalen Veränderungen in der Stimmung, im Antrieb und Schlafbedürfnis vor allem bei Menschen jüngeren und mittleren Alters auftritt und mit dem Alter abnimmt.

4.1.3 Geschlechtsverteilung der Saisonalität

Bei Frauen wird die Diagnose einer SAD oder S-SAD häufiger gestellt als bei Männern (Magnusson 2000). In der Literatur wird angegeben, dass Frauen 1,6 (Dam et al. 1998) bis 3,5 mal (Kasper 1991) häufiger betroffen sind als Männer. Auch die vorliegende Studie zeigt, dass insgesamt mehr Frauen von der Erkrankung betroffen sind (1,6 : 1), wenn Probanden mit einer SAD-Diagnose und Probanden mit einer S-SAD-Diagnose zu einer Gruppe zusammengefasst werden.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Saisonalität bezüglich ihrer Prävalenz sowie bezüglich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung den in der Literatur berichteten Werten im Mittel entsprechen, kann die Studienpopulation als repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung angesehen werden.

4.2 Saisonalität und Degree of Pineal Calcification (DOC)

Wehr und Mitarbeiter stellen bei SAD-Patienten eine saisonale Variation im Melatoninsignal fest und vermuten darin die Ursache für die Entwicklung von Winterdepressionen, deren Symptome saisonalen Verhaltensweisen von Säugetieren ähneln (Wehr et al. 2001a). Die Frage, warum SAD-Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden auf die saisonalen Änderungen der Natur mit einem angepassten Melatoninrhythmus reagieren, ist Gegenstand der aktuellen Forschung:

Die Melatoninsekretion wird über mehrere Stufen reguliert und kann somit durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Wichtiger Einflussfaktor ist sowohl

natürliches als auch künstliches Licht. Unter experimentellen Bedingungen können Wehr und Mitarbeiter eine Anpassung der Melatoninsekretion an eine variierende Tageslänge nachweisen (Wehr et al 1991, 1993). Der fehlende Nachweis dieser Anpassungsfähigkeit unter natürlichen Lebensbedingungen führt zu der Annahme, dass der Gebrauch von künstlichem Licht die Wahrnehmung der Zu- und Abnahme der natürlichen Photoperiode verhindert und somit das Melatoninsignal über das Jahr konstant bleibt (Illnerova et al. 1985; Wehr et al. 1995). Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass SAD-Patienten möglicherweise weniger dem Einfluss von künstlichem Licht unterliegen oder sich vermehrt in natürlichem Licht aufhalten. Dem widersprechen die Ergebnisse der Studien sowohl von Guillemette als auch von Oren und Mitarbeitern, die keine Unterschiede in der natürlichen Lichtexposition zwischen gesunden und erkrankten Probanden nachweisen können (Guillemette et al. 1998; Oren et al. 1994).

Die Lichtempfindlichkeit der Retina, die die saisonale Veränderung der Skotoperiode an die Pinealis übermittelt, gilt als ein weiterer Einflussfaktor für die Melatoninsekretion. Der Vergleich der retinalen Lichtempfindlichkeit von SAD-Patienten und gesunden Kontrollen ergibt keine eindeutigen Ergebnisse. Studien zeigen sowohl eine erhöhte (Terman und Terman 1999) als auch eine reduzierte Lichtempfindlichkeit (Remé et al. 1990) bei Patienten mit saisonal affektiven Störungen im Vergleich zu unauffälligen Probanden, so dass das Auftreten eines saisonalen Melatoninrhythmus vermutlich nicht von der individuellen Empfindlichkeit der Retina gegenüber Licht abhängig ist.

Eine weitere Einflussgröße für die Melatoninproduktion und -sekretion ist die Glandula pinealis selber. Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Saisonalität und dem Grad der Pinealisverkalkung in der vorliegenden Arbeit zeigt, dass ein niedriger DOC mit einem hohen Saisonalitätsscore assoziiert ist. Das bedeutet, dass Probanden, die angeben, eine deutliche Veränderung ihres Verhaltens mit dem Wechsel der Jahreszeiten an sich zu bemerken, eine Pinealis haben, die vor allem aus funktionsfähigem hormonproduzierendem Gewebe besteht und nur zu einem geringen Anteil verkalkt ist. Dagegen hat die Pinealis der Probanden mit einem hohen DOC auf Grund der Verkalkung einen Teil ihrer individuellen Melatoninproduktionskapazität verloren (Krstic 1986; Schmid 1993; Humbert und Pevet 1994). Auf diese Weise wird möglicherweise auch die Fähigkeit, die Melatoninsekretion der Jahreszeit entsprechend

zu steigern oder zu reduzieren, beeinträchtigt, so dass die dadurch vermittelte Saisonalität in einem geringeren Maße oder gar nicht auftritt.

In Übereinstimmung mit der Literatur (Macpherson und Matheson 1979; Vollrath 1981) kann gezeigt werden, dass die Verkalkung der Pinealis mit dem Alter zunimmt. Parallel dazu nimmt das Ausmaß der Saisonalität, gemessen anhand des Saisonalitätsscores, ab. Es ist zu vermuten, dass eine mit der zunehmenden Verkalkung verbundene Abnahme der individuellen Melatoninsekretion dazu führt, dass kein eindeutiger saisonaler Melatoninrhythmus generiert werden kann und somit im höheren Alter die Entwicklung von typischen saisonalen Symptomen abnimmt.

Beim Vergleich der Probanden, die eine Stimmungsverschlechterung in den Wintermonaten angeben, mit Probanden ohne Stimmungsverschlechterung in dieser Zeit ergibt sich für die erstgenannte Gruppe ein signifikant niedrigerer DOC. Niedergeschlagenheit und Freudlosigkeit in der kalten Jahreszeit sind Zeichen von Saisonalität. Auch dieses Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass die Voraussetzung für die Entwicklung von Saisonalität eine Pinealis mit geringem Verkalkungsanteil ist.

Des Weiteren kann gezeigt werden, dass Probanden, die warmem Wetter einen besonders positiven Einfluss auf ihre Stimmung zuschreiben, einen signifikant niedrigeren DOC haben als die unbeeinflussten Probanden. Außerdem zeigt sich bei den weiblichen Studienteilnehmern, die kaltes Wetter als deutlich negativ bewerten, auch ein in der Tendenz signifikant niedrigerer DOC. Diese gefühlte Abhängigkeit der Stimmung vom Wetter könnte ein Ausdruck von Saisonalität sein. Je größer die individuelle Ausprägung der Saisonalität ist, desto mehr wird kaltes Wetter, welches eher für die winterliche und dunkle Jahreszeit steht, als negativ bewertet und warmes Wetter, das für die Sommerzeit steht, mit positiven Gefühlen assoziiert. Es kann gezeigt werden, dass ein deutlicher Wittereinfluss auf die Stimmung mit einem niedrigen DOC assoziiert ist.

Schließlich kann festgestellt werden, dass die Gruppe der Probanden mit einer SAD und S-SAD signifikant niedrigere DOC-Werte hat als unauffällige Probanden.

Personen, die die Diagnosekriterien einer SAD oder S-SAD erfüllen, stehen am pathologischen Ende des Spektrums der Saisonalität und zeigen klinisch relevante, behandlungsbedürftige Symptome, die vor allem aus verminderter Aktivität, depressivem Affekt, vermehrtem Appetit und Gewichtszunahme und einem erhöhten Schlafbedürfnis in den Wintermonaten bestehen. Ursächlich verantwortlich für diese saisonale Symptomatik ist möglicherweise die Zunahme der Melatoninsekretionsdauer

im Winter (Wehr et al. 2001a). Die Ergebnisse der Studie zeigen wiederum, dass sich diese Symptome vor allem bei Probanden mit einem geringen Verkalkungsgrad der Pinealis entwickeln, so dass vermutet werden kann, dass die Voraussetzung für einen saisonalen Melatoninrhythmus und dadurch getriggerte saisonale Symptome eine geringe individuelle Pinealisverkalkung ist.

Die Auswertung der Daten des SPAQs zum Schlafverhalten, die nicht in die Diagnosekriterien für die SAD und S-SAD eingehen, zeigt, dass Probanden mit einer saisonal affektiven Störung übers Jahr eine höhere Variation ihrer Schlafdauer aufweisen und im Winter länger schlafen als gesunde Probanden. Dieses Ergebnis stimmt mit der Aussage der Studie von Anderson und Mitarbeitern überein, in der bei über 80 % der SAD-Patienten ein erhöhtes Schlafbedürfnis festgestellt wurde (Anderson et al. 1994). Gleichzeitig kann in der vorliegenden Arbeit bei den SAD-/ S-SAD-Probanden ein signifikant niedrigerer DOC nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bestätigt den in der Pilotstudie von Kunz und Mitarbeitern gezeigten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Schlafbedürfnis in den Wintermonaten als Zeichen für Saisonalität und einem niedrigen Verkalkungsgrad der Pinealis (Kunz et al. 2001). Die mit einem niedrigen DOC vermutlich einhergehende verlängerte Melatoninsekretionsdauer im Winter kann die Ursache für eine längere nächtliche Schlafdauer sein. Eine Studie von Aeschbach und Mitarbeitern ergibt, dass zwischen der Dauer der Melatoninausschüttung und der Schlafdauer ein positiver Zusammenhang besteht (Aeschbach et al. 2003).

Bei Säugetieren kann nachgewiesen werden, dass die Entfernung der Pinealis und damit der Verlust des Melatoninsignals die Synchronisation saisonalen Verhaltens wie z.B. die Reproduktion und das Anlegen von Fettreserven mit der Photoperiode verhindert (Hiebert et al. 2000). Die Melatoninsekretion scheint somit für die Aufrechterhaltung saisonaler Verhaltensmuster essenziell zu sein (Bartness et al. 1993).

Eine Studie von Macchi und Mitarbeitern zeigt, dass das Ausmaß saisonaler Stimmungsschwankungen bei Patienten, bei denen aus therapeutischen Gründen eine Resektion der Pinealis durchgeführt wurde, deutlich unter dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt (Macchi et al. 2002). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass auch beim Menschen eine Reduktion der Melatoninsekretion dazu führt, dass kein saisonales Verhalten entwickelt wird. Neben einer operativen Entfernung der Pinealis

kann eine Verkalkung der Drüse ursächlich verantwortlich für eine Abnahme der Melatoninsekretionskapazität sein (Krstic 1986; Schmid 1993; Humbert und Pevet 1994). Diese Verkalkungen können bei mehr als 80 % der über 30-Jährigen in unterschiedlichem Ausmaß festgestellt werden (Macpherson und Matheson 1979).

Je größer der Grad der Verkalkung ist, desto kleiner ist das verbleibende melatoninproduzierende Pinealischgewebe und desto geringer ist die Melatoninsekretion (Kunz et al. 1999). Die Berechnung des DOC's ermöglicht eine Aussage über den individuellen Melatoninhaushalt. Je höher der DOC-Wert ist, umso stärker ist die Melatoninproduktion und -sekretion eingeschränkt. In der vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass eine gering ausgeprägte Saisonalität mit einem hohen DOC, der einer reduzierten Melatoninproduktionskapazität entspricht, einhergeht.

Außerhalb der dargestellten Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Saisonalität und Pinealiskalkung ergibt sich bei der gesamten Studienpopulation, dass ein niedrigerer DOC mit einer längeren mittleren Schlafdauer assoziiert ist. Melatonin ist für die Stabilisierung des circadianen Rhythmus und des Schlaf-/ Wachrhythmus verantwortlich (Borbély 1982). Ein hoher individueller Verkalkungsgrad führt zu einem Verlust der Melatoninproduktionskapazität und damit zu einer Abnahme des Melatoninsignals, welches den Schlaf-Wach-Rhythmus reguliert. Ausdruck eines beeinträchtigten Schlaf-Wach-Rhythmus könnte eine verkürzte nächtliche Schlafdauer sein.

4.3 Methodenkritik

Der Grad der Pinealiskalkung der Probanden wurde mit der von Kunz und Mitarbeitern eingeführten Methode "DOC" (Degree of Pineal Calcification) (s. 2.4) ermittelt (Kunz et al. 1998, 1999). Zur Bestimmung der Saisonalität beantworteten die Probanden per Telefoninterview die Fragen des SPAQ's (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire).

4.3.1 DOC

Die Berechnung des Verkalkungsgrades (DOC) der Glandula pinealis anhand von digitalisierten cranialen Computertomographien ist keine ausschließlich objektive und automatisierte Methode. Die Abgrenzung des Pinealischgewebes zum Liquorraum auf den

einzelnen Schichtbildern ist teilweise nicht eindeutig möglich, so dass die Bestimmung der Ausdehnung der Pinealis der subjektiven Einschätzung des Untersuchers unterliegt. Gleiches gilt für die Angaben zum prozentualen Verkalkungsanteil innerhalb eines Anschnitts. Die Berechnung der maximalen Dichte gemessen in Hounsfield-Einheiten ist untersucherunabhängig und erfolgt durch die Bearbeitungssoftware (Escape medical viewer). Probanden, deren CTs eindeutig unzureichend zu beurteilen waren (zum Beispiel bei zystischen Gewebeanteilen), wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zur Beurteilung der Reliabilität der Bestimmung des DOC's wurde diese von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Die hoch signifikante Korrelation der Ergebnisse zeigt, dass die angewandte Methode zur Bestimmung des Verkalkungsgrades zuverlässig ist.

4.3.2 SPAQ

Nachteil des SPAQ's ist, dass die Beantwortung der Fragen von der subjektiven Bewertung saisonaler Verhaltens- und Befindlichkeitsstörungen sowie der Fähigkeit des Probanden, sich retrospektiv an entsprechende Veränderungen zu erinnern, abhängig ist (Wicki et al. 1992). In der vorliegenden Studie wurde die telefonische Beantwortung des SPAQ's in verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt. Mersch und Mitarbeiter schreiben der Jahreszeit, in der die Befragung stattfindet, keinen Einfluss auf die Angaben zur Saisonalität zu (Mersch et al. 1999a). Dagegen ergibt die Studie von Lund und Hansen, dass die mit dem SPAQ erfassten Variablen zur Saisonalität und deren Ausprägung von der Jahreszeit, in der die Befragung stattfindet, abhängig sind (Lund und Hansen 2001). Es ist somit nicht auszuschließen, dass die vorliegenden Ergebnisse durch die jeweiligen über das Jahr verteilten Zeitpunkte der Befragung beeinflusst wurden. Eine exakte statistische Berechnung eines möglichen Zusammenhangs war auf Grund der Stichprobengröße in der vorliegenden Studie nicht möglich.

4.4 Fazit

Obwohl Saisonalität als ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Phänomen auftritt, ist die Pathogenese dieser jährlich wiederauftretenden Befindlichkeitsstörung noch weitgehend ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit wird vor allem die Rolle von Melatonin in der Entstehung saisonal abhängiger Symptome beschrieben. Andere Studien ergeben Hinweise, dass auch Veränderungen der Neurotransmitter Serotonin (Maes et al. 1995; Neumeister et al. 2000) und Noradrenalin (Rudorfer et al. 1993) ätiologisch für saisonal affektive Störungen verantwortlich sein können.

Die Melatoninhypothese sieht in der Saisonalität einschließlich der SAD und S-SAD eine Synchronisation von biologischen Zyklen der Natur und Verhaltenszyklen des Menschen, ähnlich der im Tierreich zu findenden saisonalen Anpassung an jahreszeitbedingte Änderungen in der Lebensumgebung. Diese Verhaltensweisen sind im Tierreich arterhaltend und zum Fortbestehen unabdingbar, können aber beim Menschen zu einem hohen Leidensdruck und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Auf Grund mangelnder Energie und Kontaktfreudigkeit kann es zu sozialem Rückzug kommen. Die erhöhte Tagesmüdigkeit beeinträchtigt die Konzentration und kann so unter anderem zu Schwierigkeiten im Beruf führen oder das Unfallrisiko im Straßenverkehr erhöhen. Die Verschlechterung der Stimmung kann zu einer Zunahme des Suizidrisikos führen; bei über 50 % der Patienten mit depressiven Störungen kommt es zur Entwicklung von Suizidideen, 10–15 % sterben durch Suizid (Thornicroft und Sartorius 1993).

Die Übergänge von leichten saisonalen Veränderungen in der Stimmung und im Verhalten zum Vollbild einer saisonal affektiven Störung sind fließend. Möglicherweise führt das dazu, dass sowohl der Betroffene selber als auch ein behandelnder Arzt die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention nicht rechtzeitig erkennen. Dabei steht mit der Lichttherapie als Therapie der ersten Wahl eine einfache und effektive Behandlungsform zur Verfügung. Studien ergeben, dass nicht nur Patienten mit einer SAD, sondern auch Patienten mit der leichteren subsyndromalen Form (S-SAD) von der Lichttherapie profitieren (Kasper et al. 1989b; Avery et al. 2001). Durch Einsatz der Therapie in den Morgenstunden soll die verkürzte Photoperiode des Winters entsprechend der Photoperiode des Sommers verlängert werden. Da Licht die Melatoninproduktion unterdrückt (Lewy et al. 1980), könnte auf diese Weise der saisonale Rhythmus der Melatoninsekretion aufgehoben werden. Dagegen sprechen

Studien, die eine von der Tageszeit unabhängige Wirksamkeit der Lichttherapie nachweisen können (Wirz-Justice et al. 1993; Thalen et al. 1995). In der Mehrzahl wird aber dem morgendlichen Einsatz der Lichttherapie die größte Effektivität zugeschrieben (Eastman et al. 1998; Lewy et al. 1998; Terman et al. 2001).

Das Ergebnis dieser Studie, welches einen negativen Zusammenhang zwischen dem Verkalkungsgrad der Pinealis, gemessen anhand des DOC's, und dem Ausmaß der Saisonalität zeigt, bestätigt den Einfluss von Melatonin auf die Pathogenese saisonaler Störungen. Der DOC ist ein geeigneter Marker für die intraindividuelle Melatoninsekretion und scheint bezüglich der Beurteilung des individuellen Melatoninhaushalts der Messung der absoluten Melatoninmenge im Blut oder im Urin überlegen zu sein.

Möglicherweise ist die Verkalkung der Pinealis und die damit verbundene geringere Wahrscheinlichkeit, saisonale Symptome wie z.B. Tagesmüdigkeit und Energieverlust zu entwickeln, eine Anpassung an die heutige moderne Lebensweise in den Industrienationen, in denen von den Menschen vor allem im Beruf, aber auch im Privatleben ein über das Jahr konstantes Leistungsniveau und eine konstante Anpassung an gesellschaftliche Normen erwartet wird. Die Pinealisverkalkung könnte einen selektiven Einfluss nehmen, indem sie die Ausbildung von saisonalen Symptomen reduziert und somit Leistungseinbußen in den Wintermonaten verhindert.

Weil diese Studie sich auf Probanden der Berliner Stadtbevölkerung bezieht, ist eine Wiederholung der Studie mit Probanden aus ländlichen Regionen sinnvoll. Da deren Lebensweise noch stärker dem Rhythmus der Natur unterliegt, könnte überprüft werden, ob diese Probanden einen geringeren Pinealisverkalkungsgrad verbunden mit ausgeprägteren saisonalen Symptomen zeigen.

Nachdem Studien keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Melatoninspiegel im Blut und nicht-saisonalen Depressionen feststellen konnten (Kripke et al. 2003; Rubin et al. 1992; Beck-Friis et al. 1984; Claustrat et al. 1984), stellt sich nach dieser Studie die Frage, ob sich eine Assoziation zwischen dem DOC, als einem aussagekräftigeren Parameter des Melatoninsystems, und jahreszeitunabhängigen Depressionen nachweisen lässt.

5 Zusammenfassung

Von der Jahreszeit abhängige Stimmungsschwankungen, Veränderungen im Essverhalten, Gewichtszunahme oder ein erhöhtes Schlafbedürfnis, verbunden mit Tagesmüdigkeit, zusammengefasst unter dem Begriff Saisonalität, werden von einem Viertel der Allgemeinbevölkerung in den Wintermonaten eines Jahres verspürt. Das Ausmaß der Saisonalität kann interindividuell stark variieren und zeigt seine extremste Ausprägung in der saisonal affektiven Störung (SAD), von der sich eine mildere Form, die subsyndromale saisonal affektive Störung (S-SAD), abgrenzen lässt. Diese Saisonalität kann als eine Analogie zum Winterschlaf bei Tieren angesehen werden. Die Anpassung der Melatoninsekretion an die jahreszeitabhängige Veränderung der Nachtlänge, welche bei Säugetieren Verhaltensweisen wie saisonales Brüten, das Anlegen von Fettreserven, die Abnahme der Aktivität und den Winterschlaf triggert, ist möglicherweise auch an der Pathogenese der Saisonalität beteiligt. Patienten mit SAD weisen im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen eine verlängerte Melatoninsekretion im Winter auf. Aussagen über eine Einschränkung der individuellen Melatoninproduktionskapazität können anhand der Bestimmung des Verkalkungsgrades (Degree of Pineal Calcification - DOC) der Glandula pinealis gemacht werden. Ziel der Studie ist der Nachweis eines negativen Zusammenhangs zwischen dem DOC und Saisonalität.

Von 3011 Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine cCT-Untersuchung durchgeführt wurde, wurden 99 "gesunde" Probanden eingeschlossen, die telefonisch den Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) beantworteten. Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 80 Jahren, cCT ohne pathologischen Befund, keine akuten oder chronischen Erkrankungen sowie keine melatoninbeeinflussenden Medikamente. Auf den cCT-Bildern wurden Größe, Verkalkungsanteil und maximale Dichte der Glandula pinealis bestimmt und der DOC aus den gewonnenen Daten berechnet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Saisonalität entsprechen bezüglich ihrer Prävalenz und der Alters- und Geschlechtsverteilung im Mittel den in der Literatur berichteten Werten, so dass die Studienpopulation als repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung angesehen werden kann.

Der Saisonalitätsscore des SPAQ`s korreliert negativ mit dem DOC mit $r = -0,224$ und $p = 0,026$.

26 Probanden (26,3 %) erfüllten die Kriterien einer SAD oder die der subsyndromalen Form (S-SAD). Der mittlere DOC der Probanden mit einer SAD- oder S-SAD-Diagnose ($m = 0,35$; $SD = 0,29$) war signifikant niedriger als der DOC bei Probanden ohne Saisonalität ($m = 0,50$; $SD = 0,32$) ($p = 0,044$). Außerdem war die Zunahme der Winterschlafdauer gegenüber der Sommerschlafdauer der SAD und S-SAD-Probanden (1,3h) signifikant größer als bei Probanden ohne saisonale Phänomene (0,7h) ($p = 0,021$).

Zusätzlich zu den Ergebnissen bezüglich der Saisonalität kann gezeigt werden, dass die mittlere jährliche Schlafdauer negativ mit dem DOC korreliert ($r = -0,268$; $p = 0,007$).

Im Ergebnis lässt sich feststellen, dass ein niedriger DOC als ein Marker für eine unbeeinträchtigte intraindividuelle Melatoninsekretionskapazität mit Saisonalität assoziiert ist. Ein hoher DOC hingegen entspricht einer eingeschränkten individuellen Fähigkeit, die Melatoninsekretion der Jahreszeit entsprechend zu steigern oder zu reduzieren, so dass die dadurch vermittelte Saisonalität in einem geringeren Maße oder gar nicht auftritt.

Möglicherweise ist Saisonalität beim Menschen wie auch bei Tieren ein physiologisches Phänomen. Die Pinealisverkalkung könnte Ausdruck einer Anpassung an die heutige Lebensweise in einer industrialisierten Welt sein, in der der Rhythmus der Natur seinen Einfluss verloren hat und in der sich mit Saisonalität verbundene Leistungseinbußen negativ auswirken könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1): 26–30.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. 4th ed. Washington DC, USA: American Psychiatric Press, 1994.
3. Anderson JL, Rosen LN, Mendelson WB, et al. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J Psychosom Res* 1994;38(4): 323–337.
4. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. 1. ed. London, England: Chapman and Hall, 1995.
5. Avery DH, Kizer D, Bolte MA, Hellekson C. Bright light therapy of subsyndromal seasonal affective disorder in the workplace: morning vs. afternoon exposure. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(4): 267–274.
6. Bartness TJ, Powers JB, Hastings MH, Bittman EL, Goldman BD. The timed infusion paradigm for melatonin delivery: what has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *J Pineal Res* 1993;15(4): 161–190.
7. Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71(4): 319–330.
8. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295(5557): 1070–1073.
9. Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1998;172: 164–167.
10. Bojkowski CJ, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33(4): 435–444.
11. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1(3): 195–204.
12. Buresova M, Dvorakova M, Zvolsky P, Illnerova H. Human circadian rhythm in serum melatonin in short winter days and in simulated artificial long days. *Neurosci Lett* 1992;136(2): 173–176.
13. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9(1): 11–24.

14. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry* 1984;19(8): 1215–1228.
15. Cowen PJ, Bevan JS, Gosden B, Elliott SA. Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19(2): 258–260.
16. Dam H, Jakobsen K, Mellerup E. Prevalence of winter depression in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(1): 1–4.
17. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10): 883–889.
18. Eastwood MR, Peter AM. Epidemiology and seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1988;18(4): 799–806.
19. Friedland RP, Luxenberg JS, Koss E. A quantitative study of intracranial calcification in dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1990;2(1): 36–43.
20. Gomez Brunet A, Malpoux B, Daveau A, Taragnat C, Chemineau P. Genetic variability in melatonin secretion originates in the number of pinealocytes in sheep. *J Endocrinol* 2002;172(2): 397–404.
21. Guillemette J, Hebert M, Paquet J, Dumont M. Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol Psychiatry* 1998;44(7): 622–628.
22. Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Ruther E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(2): 149–153.
23. Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, Rosenthal NE. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *J Psychiatr Res* 1991;25(3): 75–87.
24. Hastings M, Maywood ES. Circadian clocks in the mammalian brain. *Bioessays* 2000;22(1): 23–31.
25. Hiebert SM, Thomas EM, Lee TM, Pelz KM, Yellon SM, Zucker I. Photic entrainment of circannual rhythms in golden-mantled ground squirrels: role of the pineal gland. *J Biol Rhythms* 2000;15(2): 126–134.
26. Humbert W, Pevet P. The decrease of pineal melatonin production with age. Causes and consequences. *Ann N Y Acad Sci* 1994;719: 43–63.
27. Illnerova H, Zvolsky P, Vanecek J. The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain Res* 1985;328(1): 186–189.

28. Jacobsen FM, Wehr TA, Sack DA, James SP, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder: a review of the syndrome and its public health implications. *Am J Public Health* 1987;77(1): 57–60.
29. Jones WHS. *Hippocrates IV, Aphorisms*. Cambridge, England: Harvard University Press, 1967, S. 123.
30. Kasper S, Möller HJ. *Herbst-/ Winterdepression und Lichttherapie*. 1.ed. Wien, Österreich: Springer, 2004.
31. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989a;46(9): 823–833.
32. Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989b;46(9): 837–844.
33. Kasper S. *Jahreszeit und Befindlichkeit in der Allgemeinbevölkerung*. 1.ed. Berlin, Deutschland: Springer, 1991.
34. Kripke DF, Youngstedt SD, Rex KM, Klauber MR, Elliott JA. Melatonin excretion with affect disorders over age 60. *Psychiatry Res* 2003;118(1): 47–54.
35. Krstic R. Pineal calcification: its mechanism and significance. *J Neural Transm Suppl* 1986;21: 415–432.
36. Kunz D, Bes F, Schlattmann P, Herrmann WM. On pineal calcification and its relation to subjective sleep perception: a hypothesis-driven pilot study. *Psychiatry Res* 1998;82(3): 187–191.
37. Kunz D, Mahlberg R, Tilmann A, Stoter C, Mohr A, Schmitz S. Pineal calcification is related to seasonality in humans. *Sleep* 2001;24: A116–A117.
38. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: On pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(6): 765–772.
39. Lam RW, Levitt AJ. Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder: http://www.fhs.mcmaster.ca/zdirect/subpages/pu_depcons.html, 2002.
40. Lam RW, Solyom L, Tompkins A. Seasonal mood symptoms in bulimia nervosa and seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* 1991;32(6): 552–558.
41. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960;235: 1992–1997.
42. Levitt AJ, Boyle MH. Latitude and the variation in seasonal depression and seasonality of depressive symptoms. *Soc Light Treatment Biol Rhythms Abstr* 1997;9: 14.

43. Levitt AJ, Boyle MH. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* 2002;47(4): 361.
44. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, et al. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10): 890–896.
45. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(19): 7414–7419.
46. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987;235(4786): 352–354.
47. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210(4475): 1267–1269.
48. Lund E, Hansen V. Responses to the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire in different seasons. *Am J Psychiatry* 2001;158(2): 316–318.
49. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(3-4): 177–195.
50. Macchi MM, Bruce JA, Boulos Z., Cooper TB, Terman JS, Terman M. Sleep, chronotype and seasonality after pineal resection in humans: initial findings. *Soc Light Treatment Biol Rhythms Abstr* 2002;14: 19.
51. Macpherson P, Matheson MS. Comparison of calcification of pineal, habenular commissure and choroid plexus on plain films and computed tomography. *Neuroradiology* 1979;18(2): 67–72.
52. Maes M, Scharpe S, Verkerk R, et al. Seasonal variation in plasma L-tryptophan availability in healthy volunteers. Relationships to violent suicide occurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(11): 937–946.
53. Magnusson A, Boivin D. Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiol Int* 2003;20(2): 189–207.
54. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(3): 176.
55. Magnusson A. Validation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). *J Affect Disord* 1996;40(3): 121–129.
56. Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology* 2006a;31(5): 634–641.
57. Mahlberg R, Walther S, Kalus P, Bohner G, Haedel S, Reischies FM, Kuhl KP, Hellweg R, Kunz D. Pineal calcification in Alzheimer's disease: An in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging*. 2006b Nov 9; [Epub ahead of print].

58. Malpoux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 2001;16(4): 336–347.
59. McIntyre IM, Burrows GD, Norman TR. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. *Biol Psychiatry* 1988;24(1): 108–112.
60. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. The prevalence of seasonal affective disorder in The Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry* 1999a;45(8): 1013–1022.
61. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999b;53(1): 35–48.
62. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 1996;73(1-2): 125–130.
63. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, et al. International Collaborative Group on Sertraline in the Treatment of Outpatients with Seasonal Affective Disorders. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171(4): 390–397.
64. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav* 1996;59(1): 133–139.
65. Neumeister A, Pirker W, Willeit M, et al. Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 2000;47(2): 158–160.
66. Oren DA, Moul DE, Schwartz PJ, Brown C, Yamada EM, Rosenthal NE. Exposure to ambient light in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151(4): 591–593.
67. Partonen T, Magnusson A. *Seasonal Affective Disorder, Practice and Research*. 1.ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001.
68. Pevet P. Melatonin and biological rhythms. *Biol Signals Recept* 2000;9(3-4): 203–212.
69. Pilling JR, Hawkins TD. Distribution of calcification within the pineal gland. *Br J Radiol* 1977;50(599): 796–798.
70. Raheja SK. The Seasonal Pattern Assessment Questionnaire for identifying seasonal affective disorders. *J Affect Disord* 1996;41(3): 193–199.
71. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* 1981;162(4): 287–313.

72. Reme C, Terman M, Wirz-Justice A. Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of winter depression? *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(9): 878–879.
73. Rosen LN, Targum SD, Terman M, et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990;31(2): 131–144.
74. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984a;41(1): 72–80.
75. Rosenthal NE, Bradt GJ, Wehr TA. *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)*. National Institute of Mental Health, Bethesda MD, 1984b.
76. Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(7): 558–567.
77. Rudorfer MV, Skwerer RG, Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Psychiatry Res* 1993;46(1): 19–28.
78. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. 8th ed. Berlin, Deutschland: Springer, 1999.
79. Schlager DS. Early-morning administration of short-acting beta blockers for treatment of winter depression. *Am J Psychiatry* 1994;151(9): 1383–1385.
80. Schmid HA. Decreased melatonin biosynthesis, calcium flux, pineal gland calcification and aging: a hypothetical framework. *Gerontology* 1993;39(4): 189–199.
81. Schmidt F, Penka B, Trauner M, et al. Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4): 1221–1225.
82. Schmitz SA, Platzek I, Kunz D, Mahlberg R, Wolf KJ, Heidenreich JO. Computed tomography of the human pineal gland for study of the sleep-wake rhythm: reproducibility of a semi-quantitative approach. *Acta Radiol* 2006;47(8): 865–871.
83. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(2): 181–186.
84. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1): 69–75.
85. Terman JS, Terman M. Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biol Psychiatry* 1999;46(12): 1642–1648.

86. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R, Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(5): 352–360.
87. Thompson C, Stinson D, Fernandez M, Fine J, Isaacs G. A comparison of normal, bipolar and seasonal affective disorder subjects using the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. *J Affect Disord* 1988;14(3): 257–264.
88. Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychol Med* 1993;23(4): 1023–1032.
89. Vigh B, Szel A, Debreceni K, Fejer Z, Manzano e Silva MJ, Vigh-Teichmann I. Comparative histology of pineal calcification. *Histol Histopathol* 1998;13(3): 851–870.
90. Vollrath L. The pineal organ. In: Oksche A, Vollrath L. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*. 7th ed. Berlin, Deutschland: Springer, 1981.
91. Vondrasova D, Hajek I, Illnerova H. Exposure to long summer days affects the human melatonin and cortisol rhythms. *Brain Res* 1997;759(1): 166–170.
92. Wehr TA. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(6): 1276–1280.
93. Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C, Bender C. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 1993;265: R846–857.
94. Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, Turner EH, Schwartz PJ. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol* 1995;269: R173–178.
95. Wehr TA. Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythms* 1997;12(6): 518–527.
96. Wehr TA. Effect of seasonal changes in daylength on human neuroendocrine function. *Horm Res* 1998;49(3-4): 118–124.
97. Wehr TA, Duncan WC Jr, Sher L, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001a;58(12): 1108–1114.
98. Wehr TA. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J Biol Rhythms* 2001b;16(4): 348–364.
99. Wicki W, Angst J, Merikangas KR. The Zurich Study. XIV. Epidemiology of seasonal depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241(5): 301–306.
100. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12): 929–937.

101. Woodfill CJ, Wayne NL, Moenter SM, Karsch FJ. Photoperiodic synchronization of a circannual reproductive rhythm in sheep: identification of season-specific time cues. *Biol Reprod* 1994;50(4): 965–976.
102. World Health Organization. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwart E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F), Forschungskriterien. 2. ed. Bern, Schweiz: Huber, 1994.
103. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Age-related incidence of pineal calcification detected by computed tomography. *Radiology* 1982;142(3): 659–662.

Erklärung

„Ich, Nina Kaempfe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Pinealisverkalkung und Saisonalität beim Menschen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dieter Kunz für die Überlassung des Themas, seine Anleitung und Unterstützung sowie die stete Bereitschaft zur Diskussion während der Erstellung meiner Promotionsarbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Georg Bohner für die sehr gute Zusammenarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Schlaflabors, insbesondere bei Frau Amely Wahnschaffe und Herrn Sven Hädel, für die gemeinsame Arbeit bedanken.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie für ihren Rückhalt und ihre uneingeschränkte Unterstützung.