

1 Einleitung

1.1 *Aufbau und Funktion der menschlichen Zirbeldrüse*

Für die Regulation und Koordination der zahlreichen physiologischen Prozesse, die im menschlichen Körper ablaufen, ist neben dem Nervensystem auch das endokrine System verantwortlich. Obwohl die endokrinen Organe kein anatomisch einheitliches System bilden, interagieren sie untereinander und spielen eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung des inneren Milieus im Organismus und für die Anpassung an die vorherrschenden Umwelteinflüsse. Ein wichtiges endokrines Organ ist die menschliche Zirbeldrüse (Epiphyse, Corpus pineale), die u. a. die Funktion der Hypophyse und der Gonaden moduliert. Sie spielt eine wichtige Rolle für den Schlaf-Wach-Rhythmus und beeinflusst auch den Zeitpunkt des Eintritts in die Pubertät. Wegen ihrer engen Beziehung zum Gehirn wird die Zirbeldrüse zurecht als neuroendokrines Organ bezeichnet. Die Drüse wird als ein Teil des Epithalamus betrachtet und befindet sich unmittelbar vor den Colliculi superiores der Vierhügelplatte und unter dem Splenium corpori callosi, zwischen den beiden Großhirnhemisphären. Sie ist durch die beiden Habenulae mit dem Zwischenhirn verbunden. Die Verbindung zwischen den Habenulae bildet die Commissura habenularum. Der größte Teil der Gl. pinealis ist von Choroidea bedeckt und wird vom Liquor cerebrospinalis umspült. Der Recessus pinealis, der sich am hinteren Ende des 3. Ventrikels befindet, ist mit Ependym überzogen. Im Laufe der Embryonalentwicklung wird die Zirbeldrüse etwa um den 36. Tag sichtbar [1]. Sie entwickelt sich aus einer Ausstülpung des dritten Ventrikels und wird durch Zellproliferation zu einem soliden Organ. Bei der Geburt ist ihre Entwicklung weitgehend abgeschlossen. Der heutige Name der Drüse deutet auf ihre pinienähnliche Form hin (lat. pinea=Zirbel). Oft braucht man aber viel Phantasie, um eine solche Ähnlichkeit festzustellen. Die meisten Drüsen sind länglich oder oval und haben eine graugelbe Farbe. Bei Erwachsenen ist die Zirbeldrüse ca. 7-8 mm lang und wiegt zwischen 100 und 500 mg. Sowohl die Größe als auch das Gewicht der Drüse zeigen erhebliche interindividuelle Unterschiede. Da keine Korrelation zwischen Alter und DrüsenGewicht festgestellt werden konnte [2], ist die Größe der Zirbeldrüse höchstwahrscheinlich genetisch bedingt. Die kleine Drüse zählt zu den am besten durchbluteten Organen im menschlichen Körper überhaupt. Die Blutversorgung erfolgt durch eine oder mehrere Aa. pineales, die aus der A. cerebri posterior entspringen [3]. Bei den in der Gl. pinealis verlaufenden Gefäßen ist die Blut-Hirn-Schranke nicht vollständig ausgebildet. Die bedeutendste nervale Afferenz der Gl. pinealis sind sympathische Fasern, die aus dem Ganglion cervicale superius stammen. Über das Vorhandensein anderer afferenter Neuronen gibt es widersprüchliche Angaben. Die menschliche Zirbeldrüse hat keine nervalen Efferenzen. Wichtig für die Funktion der Zirbeldrüse ist der Nucleus supra-chiasmaticus, ein übergeordneter hypothalamischer Schrittmacher, der über das Ganglion cervicale superius die Epiphyse beeinflusst [4].

Schon im alten Griechenland, in Rom und bei den antiken indischen Kulturen war die Existenz der Gl. pinealis gut bekannt, ihre Funktion blieb aber bis in das 20. Jahrhundert hinein völlig rätselhaft und gab Anlaß zu allerlei Spekulationen [5]. Die Zirbeldrüse zog als unpaares Organ immer wieder die Aufmerksamkeit auf sich. Ihren heutigen Namen bekam sie bereits von Galen. Der französische Philosoph Rene Descartes war von der Zirbeldrüse fasziniert und hielt sie für den Sitz der menschlichen Seele [6]. Die Forscher der folgenden Jahrhunderte verließen sich weniger auf ihre Phantasie und mehr auf experimentell erworbene Erkenntnisse, aber beim damaligen Stand der Technik waren keine schnellen Fortschritte auf diesem Gebiet möglich. Die Histologie, Vaskularisation und Innervation der Zirbeldrüse wurden Ende des 19. Jahrhunderts von Ahlborn und de Graaf beschrieben.

Die moderne Pinealis-Forschung begann in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts, wobei v. a. M. Altschule, J. Kitay und A. B. Lerner eine Schlüsselrolle spielten. Obwohl es schon vorher zahlreiche Arbeiten über die Physiologie und Morphologie der Glandula pinealis gab, vertraten die meisten Wissenschaftler Anfang der 50er Jahre die Meinung, daß die menschliche Zirbeldrüse ein im Laufe der Evolution verkümmertes Organ sei. Diese Fehlinterpretation verlangsamte die Pinealis-Forschung zusätzlich. Das bereits vorhandene Wissen über die Zirbeldrüse war nicht systematisiert und das Interesse der meisten Forscher für dieses Organ war gering. M. Altschule und J. Kitay von der Harvard-Universität gebührt der Verdienst, diese Vorurteile überwunden zu haben. Nach intensivem Literaturstudium veröffentlichten sie 1954 ihr Buch „The Pineal Gland: A Review of the Physiological Literature“, in dem die zum damaligen Zeitpunkt gesicherten Erkenntnisse über die Zirbeldrüse klar zusammengefaßt sind [7]. Das Buch läutete ein neues Zeitalter der Pinealis-Forschung ein und bewegte Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen dazu, sich näher mit der Zirbeldrüse zu beschäftigen. Daraus resultierte eine Fülle von Veröffentlichungen, die von Jahr zu Jahr immer größer wird.

Nach und nach konnte das Wissen über die menschliche Zirbeldrüse erheblich erweitert werden. Durch vergleichende morphologische und histologische Untersuchungen wurde letztendlich klar, daß sich die Funktion der Epiphyse im Laufe der Evolution stark verändert hat. Bis heute ist es nicht zweifelsfrei geklärt, ob die Zirbeldrüse bei allen Wirbeltieren vorhanden ist. Einige Beuteltiere scheinen überhaupt keine Zirbeldrüse zu besitzen. Bei manchen Reptilien und Amphibien ist die Epiphyse ein photorezeptives Organ und wird zurecht als ihr „drittes Auge“ betrachtet [8]. Bei den Säugern ist die Epiphyse v. a. eine endokrine Drüse. Diese Vermutung wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts geäußert, konnte aber erst bestätigt werden, nachdem sensible chemisch-analytische Methoden entwickelt waren.

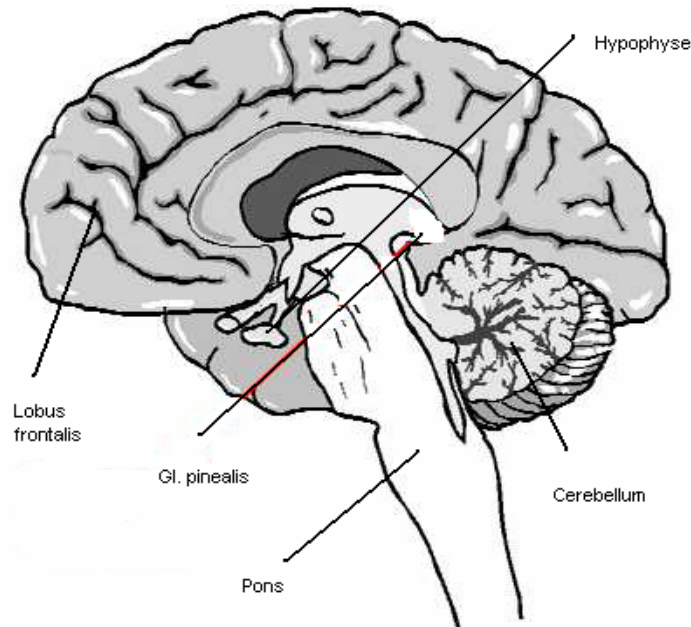


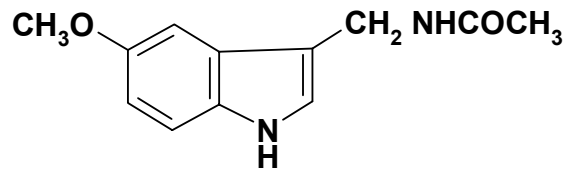
Abb. 1 Lokalisation der Gl. pinealis

Histologisch gesehen besteht die menschliche Zirbeldrüse aus Parenchym und Bindegewebe, wobei die Bindegewebszellen mehr oder weniger stark ausgeprägte Septen bilden. Das Parenchym enthält Pinealozyten, Gliazellen und Nervenfasern. Perivaskulär findet sich vermehrt Kollagen [9]. Außerdem kommen in der Zirbeldrüse Mastzellen vor, die Histamin produzieren [10]. Die in Gl. pinealis zu findenden Axone haben keine Markscheide. Der wichtigste Zelltyp sind die Pinealozyten, die etwa 90% aller Zellen ausmachen. Viele Pinealozyten bilden Synapsen mit den marklosen Nervenfasern. Für die Funktion der Zirbeldrüse sind die Pinealozyten von entscheidender Bedeutung. Lichtmikroskopisch handelt es sich um große, leicht basophile Zellen, die einen großen Zellkern besitzen. Sie produzieren Melatonin, das wichtigste Produkt der Gl. pinealis [11, 12].

1. 2 Melatonin

Melatonin wurde 1958 von der Arbeitsgruppe um den Dermatologen Aaron B. Lerner (Yale University, USA) aus bovinen Zirbeldrüsen isoliert [13]. Dafür hatten die Forscher vier Jahre Zeit und etwa 200 000 bovine Zirbeldrüsen gebraucht. Lerner's Ziel war es eigentlich, ein Mittel gegen Vitiligo zu finden. Obwohl ihm das nicht gelang, hatte er jedoch einen fundamentalen Beitrag zur Klärung der Pinealis-Funktion geleistet. Schon früher war bekannt, daß Pinealisextrakte die Haut von Kaulquappen aufhellen können. Lerner und seine Mitarbeiter führten diesen Effekt auf das Melatonin zurück. Spätere Untersuchungen zeigten, daß Melatonin ein sehr wichtiges Hormon ist und in vielen physiologischen Prozessen modulierend

eingreift. Es wurde festgestellt, daß Melatonin ein in der Natur sehr weit verbreitetes Molekül ist. Es findet sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren, Pflanzen und sogar Einzellern [14]. Das zeigt, daß das Hormon sehr früh im Laufe der Evolution aufgetreten ist.



Melatonin

(N-acetyl-5-methoxytryptamin)

Die meisten Hormone sind entweder Polypeptide, Steroide oder Aminosäurederivate. Melatonin gehört zur letztgenannten Gruppe. Chemisch gesehen handelt es sich beim Melatonin um ein methoxyliertes Indolderivat. Seine korrekte chemische Bezeichnung ist N-acetyl-5-methoxytryptamin, seine Molekülmasse beträgt 218,26 g/mol. Der Mechanismus der Melatoninsynthese wurde bereits in den 60er Jahren aufgeklärt. Ausgangsstoff für die Melatoninsynthese ist die Aminosäure Tryptophan. Tryptophan wird in die Pinealozyten aufgenommen, die daraus Serotonin bilden. Serotonin wird wiederum durch die Enzyme Arylalkylamin-5-Acetyltransferase und Hydroxyindol-O-Methyltransferase in das Endprodukt Melatonin umgewandelt. Die höchste Konzentration dieser Enzyme findet sich in der Zirbeldrüse, die somit der wichtigste Produktionsort des Melatonins ist.

Der genaue Mechanismus der Melatoninsekretion aus den Pinealozyten ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Man vermutet aber, daß das Hormon v. a. in die Blutbahn sezerniert wird, während kleinere Hormonmengen auch ins Liquor gelangen.

Melatonin ist gut lipid- und wasserlöslich und außerdem plazentagängig. Die Frage, ob die Pinealozyten Melatonin speichern können oder nicht, konnte bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

Das Hormon wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Sein wichtigstes Metabolit ist 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Durch die Messung der ausgeschiedenen Menge an 6-Sulfatoxymelatonin kann man wichtige Hinweise auf den funktionellen Zustand der Epiphyse gewinnen.

Kleinere Mengen an Melatonin werden auch in anderen Organen, so z. B. in der Retina oder in der Dünndarmschleimhaut produziert, aber ihre Bedeutung scheint nicht sehr groß zu sein [15, 16].

In den letzten Jahren wurden bei der Erforschung der molekularen Mechanismen der Melatoninwirkung bedeutende Erfolge erzielt. Es wurde festgestellt, daß es sowohl membrangebundene als auch nukleäre Melatoninrezeptoren gibt. Das deutet

darauf hin, daß Melatonin viele verschiedene physiologische Prozesse in Zellen beeinflussen kann, die Melatoninrezeptoren besitzen.

Die membrangebundenen Melatoninrezeptoren sind mit dem Protein G_i gekoppelt und inhibieren über dieses Protein die Adenylatcyclase und damit die Synthese von cAMP in der Zelle. Es wurden inzwischen drei Subtypen des membrangebundenen Melatoninrezeptors entdeckt: MelR1a,-1b und -1c, die allesamt den gleichen Wirkungsmechanismus haben. Die Existenz weiterer Subtypen ist noch nicht ausreichend geklärt. Über nukleäre Rezeptoren kann das Melatonin auch die Expression verschiedener Gene regulieren. Die zwei bisher identifizierten Melatoninrezeptoren werden als RZR α und RZR β bezeichnet. Ihre molekulare Struktur deutet auf eine nahe Verwandtschaft mit dem Retinolsäurerezeptor hin [17]. Die Gene, deren Transkription von diesen Rezeptoren moduliert wird, sind noch nicht eindeutig identifiziert.

Die Melatoninproduktion folgt einem vom Nucleus suprachiasmaticus vorgegebenen zirkadianen Rhythmus. Das Licht kann diesen Rhythmus modulieren. In diesem Regelkreis sind die Retina, der Nucleus suprachiasmaticus und das Ganglion cervicale superius wichtige Schaltstationen. Bei Lichteinfall leiten die Ganglienzellen der Retina Aktionspotentiale weiter, die u. a. auch den Nucleus suprachiasmaticus erreichen. Dieser Kern ist wiederum mit dem Ganglion cervicale superius verbunden, einem sympathischen Ganglion im Halsgrenzstrang. Sympathische Fasern aus diesem Ganglion innervieren die Epiphyse und bilden Synapsen mit den Pinealozyten. Ihr Neurotransmitter Noradrenalin wird ins Interstitium ausgeschüttet und hemmt die Melatoninproduktion. Die Pinealozyten verfügen über β -Rezeptoren, die als Bindungsstellen für das Noradrenalin dienen.

Das Licht beeinflusst also die Melatoninsynthese, indem es die Noradrenalinausschüttung in der Zirbeldrüse steuert. Licht wirkt insgesamt inhibitorisch auf die Melatoninsynthese. Die Melatoninkonzentration ist nachts viel höher als am Tage. Sie erreicht ihr Maximum um etwa zwei Uhr nachts und nimmt danach kontinuierlich ab. Bei älteren Menschen ist die Melatoninkonzentration im Blut im Vergleich zu jungen Erwachsenen niedriger [18]. Wie viele andere Hormone hat das Melatonin eine relativ kurze Halbwertszeit. Bei i. V.-Injektion liegt sie zwischen 30 s und 5 min. Die orale Bioverfügbarkeit des Melatonins ist sehr gut, was ein großer Vorteil bei eventuellen klinischen Anwendungen ist. Die Halbwertszeit bei oraler Gabe beträgt 30-40 min.

Seit der Entdeckung des Melatonins Ende der 50er Jahre wird seine Funktion sehr intensiv erforscht. Einige seiner wichtigsten Funktionen sind gut untersucht, aber viele Einzelheiten sind noch ungeklärt. Insbesondere die Übertragung tierexperimentell gewonnener Erkenntnisse auf den Menschen bereitet Schwierigkeiten.

Melatonin beeinflusst sehr viele physiologische Prozesse. Man kann zwischen den klassischen hormonellen Effekten und der antioxidativen Wirkung des Melatonins unterscheiden. Für die antioxidative Wirkung gibt es eindrucksvolle Beweise. Diese Wirkung beruht auf der Fähigkeit des Melatonins mit freien Radikalen zu reagieren. Diese freien Radikale sind reaktionsfreudige Moleküle, die als Nebenprodukt verschiedener chemischer Reaktionen im Organismus entstehen. Durch ihre Reaktionsfreudigkeit können sie dann DNA und andere wichtige Moleküle schädigen und sogar zur Entstehung von Tumoren führen. Die schädlichen Effekte

der freien Radikale addieren sich im Laufe des Lebens. Melatonin ist ein sehr wirksamer Antioxidans. Es ist allerdings unklar, ob die im menschlichen Körper vorhandenen Melatoninkonzentrationen hoch genug sind, um eine bedeutende antioxidative Wirkung zu erzielen. Eng verknüpft mit den antioxidativen Eigenschaften des Melatonins sind auch seine alterungsverlangsamende und antikanzerogene Wirkung [19]. Diese Effekte sind bisher nur tierexperimentell nachgewiesen worden [20-22], haben aber das Interesse der Medien für die bis dahin wenig beachtete Substanz geweckt.

Nichtsdestotrotz richtet sich das Hauptaugenmerk der Wissenschaft immer noch auf die hormonellen Wirkungen des Melatonins. Während die antioxidative Wirkung auf der direkten Reaktion des Melatonins mit den freien Radikalen beruht, sind seine hormonellen Wirkungen auf die Interaktion mit Melatoninrezeptoren zurückzuführen. Auf diese Art und Weise beeinflusst Melatonin insbesondere die Gonaden, die zirkadianen Rhythmen, den Schlaf und das Immunsystem.

Die gonadenmodulierenden Eigenschaften des Hormons wurden bereits sehr früh entdeckt. Ende des 19. Jahrhunderts war bekannt, daß die Zerstörung der Zirbeldrüse zu einer Pubertas praecox führen kann. Spätere Untersuchungen stellten fest, daß Melatonin einen starken Einfluß auf die Gonaden von Tieren hat und das Brunstverhalten steuert. Da das Sexualverhalten des Menschen nicht von der Jahreszeit abhängig ist, ist der Einfluß des Melatonins auf die menschlichen Gonaden nicht so ausgeprägt. Ihm wird aber eine entscheidende Rolle beim Eintritt in die Pubertät zugeschrieben [23]. Es wird angenommen, daß die erhöhte Melatoninkonzentration in der Kindheit die Entwicklung von Hoden und Eierstöcken hemmt.

Die wichtigste Eigenschaft des Melatonins ist zweifellos seine Fähigkeit, die zirkadianen Rhythmen zu beeinflussen. Viele physiologische Prozesse laufen nach einem zirkadianen Rhythmus ab. Die zirkadianen Rhythmen werden von inneren und äußeren Faktoren kontrolliert. Der zentrale innere Zeitgeber ist im Nucleus suprachiasmaticus lokalisiert. Wie bereits erwähnt, steuert dieser Nucleus die Melatoninsekretion in der Zirbeldrüse. Andererseits wird auch der Nucleus suprachiasmaticus von der Melatoninsekretion beeinflusst.

Melatonin dient als Synchronisator der zirkadianen Rhythmen und ermöglicht ihre Anpassung an die herrschenden Umweltbedingungen. Somit ist die Zirbeldrüse das Bindeglied zwischen inneren und äußeren Zeitgebern (z. B. Licht) Die vom inneren Zeitgeber vorgegebene Dauer der zirkadianen Rhythmen beträgt etwa 25 Stunden. Durch die Wirkung des Melatonins kann sie an die jeweiligen Lichtverhältnisse angepaßt werden.

Die Sekretion verschiedener Hormone, die Körpertemperatur und sogar der Blutdruck folgen einem zirkadianen Rhythmus. Das bekannteste Beispiel ist aber der Schlaf-wach-Zyklus. Hier wird auch die Rolle des Melatonins für zirkadiane Rhythmen besonders deutlich. Auf den Zusammenhang zwischen Melatonin und Schlaf wurde bereits sehr früh hingewiesen [24]. Die ersten Erkenntnisse wurden im Tierversuch gewonnen. Sie sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar, da der Mensch ein tagaktiver Organismus ist, während die Ratte nachtaktiv ist. Zahlreiche spätere Untersuchungen am Menschen haben aber gezeigt, dass Melatonin eine wichtige Rolle bei der Schlafregulation spielt. Vor allem beschleunigt Melatonin das

Einschlafen. Der Effekt auf die Schlafdauer und die Häufigkeit des Aufwachens ist vorhanden, aber nicht so stark ausgeprägt.

Es ist noch nicht bekannt, auf welche Art und Weise der Schlaf durch Melatonin beeinflusst wird. Manche Forscher vermuten, daß es primär auf die internen Zeitgeber wirkt, während andere den postulierten Abfall der Körpertemperatur nach Melatoningabe dafür verantwortlich machen.

Melatonin findet inzwischen auch therapeutische Anwendung. Seit einigen Jahren wird das Hormon in Form von Tabletten in den USA rezeptfrei verkauft und erfreut sich wachsender Beliebtheit. Trotzdem ist es noch weitgehend unklar, bei welchen Indikationen Melatonin tatsächlich einen therapeutischen Nutzen hat. Die Dosierung ist auch nicht eindeutig festgelegt [25]. Große Studien zur Wirksamkeit des Melatonins sind ebenfalls nicht durchgeführt worden, obwohl es viele kleinere Untersuchungen gibt [26]. Der Grund für diese Situation ist v. a. in der heutigen Gesetzgebung zu suchen. Da Melatonin nicht patentiert werden kann, sind für dieses Hormon die sonst bei der Zulassung von Arzneimitteln üblichen multizentrischen Studien nicht durchgeführt worden. Dementsprechend ist Melatonin auch nicht als Arzneimittel zugelassen und wird in den USA in den sog. drugstores rezeptfrei verkauft. Diese primär wirtschaftlich bedingte Situation sollte aber nicht dazu führen, die Wirksamkeit des Melatonins zu unterschätzen. Die tierexperimentell ermittelten Ergebnisse sind nicht von der Hand zu weisen, und auch beim Menschen sind die Daten ermutigend. Eine mögliche Indikation wären Schlafstörungen, genauer gesagt Insomnien.

1.3 Schlafstörungen und Melatonin

Schlafstörungen gehören zu den am weitesten verbreiteten Krankheiten überhaupt, werden aber oft gar nicht oder nicht ausreichend behandelt. In Deutschland leiden etwa 30% der Bevölkerung an Schlafstörungen. Obwohl Schlafstörungen so häufig sind, ist ihre Klassifikation bis heute nicht einheitlich. In der Klinik unterscheidet man oft zwischen Schlafstörungen als Folge von anderen Erkrankungen und Schlafstörungen als eigenständige Krankheitsbilder. Die Internationale Klassifikation der Schlafstörungen ist erheblich differenzierter [27]. Hier wird insgesamt zwischen drei Hauptgruppen von Schlafstörungen unterschieden:

1. Dyssomnien
2. Parasomnien
3. Schlafstörungen bei körperlichen/psychischen Erkrankungen

Diese Klassifikation verzichtet auf die klassische Einteilung in Hypersomnien und Insomnien, so daß sich Erkrankungen mit insomnischen Beschwerden in allen drei Gruppen finden können. Alle Insomnien, die nicht als Folgeerkrankungen angesehen werden, werden der Gruppe der Dyssomnien zugeordnet. Gerade bei diesen Erkrankungen könnte die Melatonintherapie eine interessante Alternative sein. Die Insomnien sind die häufigsten Schlafstörungen überhaupt. Es wird vermutet, daß

etwa 25-30% der erwachsenen Bevölkerung davon betroffen sind. Verschiedene in Deutschland durchgeführte Studien haben eine Prävalenz von 14-48% ergeben. Auch wenn die letztgenannte Zahl übertrieben zu sein scheint, so kann man unschwer erkennen, daß es sich um ein ernsthaftes gesundheitliches Problem handelt. Die Lage wird weiterhin dadurch erschwert, daß Insomnien einer Therapie nur schwer zugänglich sind. Sie erweisen sich oft als sehr therapieresistent und werden dann jahrelang erfolglos behandelt. Die Insomnie ist außerdem oft mit Depressionen vergesellschaftet, was die Therapie zusätzlich erschwert. Beim weiblichen Geschlecht treten Insomnien häufiger auf; insgesamt nimmt ihre Häufigkeit mit dem Alter zu.

Bei der Therapie der Insomnie gibt es verschiedene Strategien. Da schon lange bekannt ist, daß Melatonin den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflusst, ist die Effektivität von exogenem Melatonin bei Schlafstörungen Objekt intensiver Forschung. Eine für alle Typen von Schlafstörungen gültige Aussage konnte aber bisher nicht getroffen werden. Trotzdem gab es in vielen Fällen bereits vielversprechende Ergebnisse. So wurde z. B. festgestellt, daß sich oral verabreichtes Melatonin bei Patienten, deren Epiphyse bereits zerstört ist, positiv auf den Schlaf auswirkt [28].

Besonders interessant ist die Frage nach der Wirksamkeit von Melatonin bei älteren Patienten, da hier ein Melatonin-Defizit vermutet wird. Haimov et al. sowie Garfinkel et al. haben bei solchen Patientenkollektiven mit Hilfe der Melatonintherapie sehr gute Ergebnisse erzielt [29, 30].

Die genaue Dosierung des Melatonins ist auch nicht standardisiert. Bei den meisten bisher durchgeführten Studien wurden Dosierungen benutzt, die einen stark überphysiologischen Melatoninspiegel bei den Patienten erzeugen. Die derzeit kommerziell erhältlichen Tabletten enthalten zwischen 0,3 mg und 5 mg Melatonin. Die Nebenwirkungen des Melatonins sind nicht sehr zahlreich. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Abgeschlagenheit und Schläfrigkeit. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind die Nebenwirkungen bei abendlicher Verabreichung des Hormons selten [31].

1. 4 Zirbeldrüsenverkalkung und Melatonindefizit

Bei der Geburt ist die Zirbeldrüse des Menschen vollständig entwickelt. Wie viele andere Organe kann aber auch die Gl. pinealis ihre mikroskopische Struktur mit zunehmendem Alter ändern. Gemessen an der Größe der Zirbeldrüse sind diese altersbedingten Veränderungen sehr auffällig. Es handelt sich um Verkalkungen, die als Corpora arenacea, Acervulus cerebri oder Psammomkörperchen bezeichnet werden. In der englischsprachigen Literatur hat sich die Bezeichnung „brain sand“ eingebürgert. Sie haben einen relativ komplizierten Aufbau und ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Auch im Tentorium cerebelli sind Verkalkungen ziemlich häufig, insbesondere im höheren Lebensalter. Diese Konkreme waren bereits Galen aufgefallen, über ihre Bedeutung und Entstehung war aber lange Zeit praktisch nichts bekannt. Im 18. Jahrhundert vertrat der italienische Anatom G. B.

Morgagni die Ansicht, daß die Corpora arenacea bei Geisteskranken häufiger seien im Vergleich zu Gesunden. Auch diese Behauptung konnte nicht nachgewiesen werden. Zum damaligen Zeitpunkt war es unmöglich, genauere Vorstellungen über die Bedeutung der Corpora arenacea zu entwickeln, da die Funktion der Zirbeldrüse selber unbekannt war. Konkremete finden sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei verschiedenen Tierarten, insbesondere bei Säugern. Die Zirbeldrüse der mongolischen Wüstenrennmaus und die dort auftretenden Verkalkungen sind besonders gut untersucht worden.

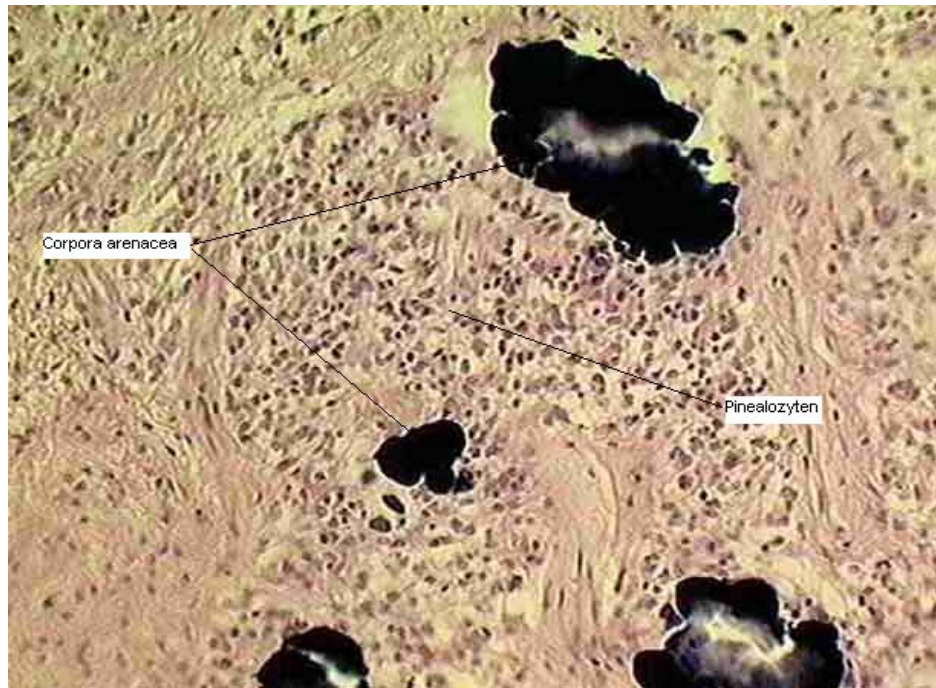


Abb. 2 Histologisches Bild der menschlichen Zirbeldrüse mit Corpora arenacea (H. E.-Färbung, 200fache Vergrößerung).

Zusätzliche Erkenntnisse über die Corpora arenacea konnten erst gewonnen werden, nachdem verbesserte mikroskopische Methoden entwickelt waren. Es wurde festgestellt, daß die Konkremete unregelmäßig geformt sind und einen Durchmesser von einigen Millimetern haben. Die meisten sind entweder rund oder beerenförmig [32]. In einer Zirbeldrüse finden sich normalerweise mehrere kleinere Konkremete. In Ausnahmefällen können aber auch einzelne Konkremete mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm vorkommen. Besonders große Verkalkungen sind manchmal ein Hinweis auf maligne Neubildungen der Zirbeldrüse.

Intrakranielle Verkalkungen treten nicht nur in der Zirbeldrüse auf. Intrakranielle Verkalkungen können auch außerhalb der Zirbeldrüse vorkommen- z. B. in der Falx cerebri, in den Meningen oder im Plexus choroideus. Verglichen mit intrapinealen Verkalkungen zeigen sie aber einen anderen Aufbau. Dies deutet auf unterschiedliche Entstehungsmechanismen hin. Die meningealen Verkalkungen haben vermutlich keine funktionelle Bedeutung.

Der Entstehungsmechanismus dieser Ablagerungen ist heute noch ungeklärt, aber man vermutet, daß sie infolge der Proteinsekretion aus den Pinealozyten entstehen [33]. Manche Autoren sehen darin einen physiologischen Prozeß, während andere einen Hinweis auf beschleunigten Zelluntergang vermuten. Die Ablagerungen sind extrazellulär lokalisiert und enthalten sowohl organische als auch anorganische Komponenten. Der wichtigste anorganische Bestandteil ist Ca-Hydroxylapatit [33, 34]. Zu den organischen Bestandteilen gehören Mukopolysaccharide, Glykoproteine und Proteoglykane. Auch Magnesiumsalze und Fluoride konnten nachgewiesen werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben ergeben, daß die Verkalkungen konzentrische Lamellen enthalten, deren Anzahl mit dem Alter zunimmt [34]. Die Lamellen sind in vielen Fällen nicht rund, sondern eher halbmondförmig. Während die Anzahl der Lamellen mit dem Alter zunimmt, nimmt ihre Dicke ab. Parallel dazu erhöht sich auch ihr Calciumgehalt. Auch das Calciumgehalt der gesamten Zirbeldrüse steigt mit dem Alter an.

Neben Verkalkungen enthält die menschliche Zirbeldrüse oft Zysten. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie wurden in 60% der untersuchten Drüsen Zysten gefunden [35]. Dabei zeigt die Größe der Zysten bedeutende Variationen. Über ihren Entstehungsmechanismus und ihre funktionelle Bedeutung ist nichts näheres bekannt.

Das Vorhandensein der Konkreme ist keine Krankheit an sich, aber manche Krankheiten, z. B. das trilaterale Retinoblastom, können zu starken Verkalkungen der Zirbeldrüse führen [36]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Zirbeldrüsenverkalkung und dem Funktionszustand des Corpus pineale wird seit geraumer Zeit diskutiert. Es ist eindeutig, daß ältere Menschen häufiger Corpora arenacea aufweisen als jüngere, außerdem sind sie häufiger von Schlafstörungen betroffen. Verschiedene Autoren haben auch die Abnahme der Melatoninproduktion im Alter nachgewiesen [37-42]. Zwischen dem Vorhandensein von Konkrementen und der verringerten Melatoninproduktion gibt es scheinbar keinen Zusammenhang. Dies liegt nicht zuletzt daran, daß es lange Zeit keine Methode gab, nähere quantitative Angaben über den Verkalkungsgrad einzelner Drüsen zu machen. Theoretische Überlegungen deuten darauf hin, daß der Anteil der Verkalkungen am Gesamtvolumen der Drüse und nicht das bloße Vorhandensein von Verkalkungen entscheidend ist. Mit zunehmender Verkalkung nimmt der Anteil der Pinealozyten an der Zirbeldrüse ab, so daß man eine relative Einschränkung der Melatoninproduktion infolge der Kalkablagerung vermutet.

Der Einfluß des Melatonins auf den Schlaf-wach-Rhythmus beim Menschen ist schon lange bekannt, allerdings konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen niedriger Melatonin-Konzentration im Blut und Schlafstörungen nachgewiesen werden. Dabei muß man aber bedenken, daß die Melatonin-Konzentration im Blut eine erhebliche Streubreite aufweist. Die für die Melatonin-Konzentration ermittelten Normalwerte repräsentieren sicherlich den statistischen Mittelwert in der Gesamtbevölkerung, aber aufgrund der starken interindividuellen Unterschiede sind starke Abweichungen vom Mittelwert nicht gleichbedeutend mit Krankheit.

Der unverkalkte Anteil der menschlichen Zirbeldrüse besteht hauptsächlich aus Pinealozyten, die Melatonin produzieren können. In früheren Untersuchungen

wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem funktionstüchtigen Anteil des Corpus pineale und der Ausscheidung von 6-Sulfatotoxymelatonin festgestellt [42]. Daraus kann man schließen, daß Drüsen, die viel funktionsfähiges Gewebe enthalten, mehr Melatonin produzieren können als stark verkalkte Drüsen mit wenigen funktionsfähigen Pinealozyten.

Wenn im Laufe des Lebens die Verkalkungen in der Glandula pinealis größer werden, kann die Anzahl der Pinealozyten sinken, was zu einem relativen Melatonin-Defizit führen wird. Das bedeutet, daß der Organismus weniger Melatonin produziert als vorher. Dieser relative Defizit kann zu Schlafstörungen führen.

1. 5 Radiologische Untersuchungen der Gl. pinealis

Die Zirbeldrüse von lebenden Patienten kann nur mit Hilfe von bildgebenden Verfahren untersucht werden. Die moderne Radiologie bietet hierzu verschiedene Möglichkeiten.

Besonders geeignet zur Untersuchung der Zirbeldrüsenverkalkung sind Verfahren, die ionisierende Strahlen benutzen. Alle frühen radiologischen Untersuchungen der Zirbeldrüsenverkalkung basieren auf konventionellen Röntgenaufnahmen, weil es bis ca. 1975 keine Alternative dazu gab. Da die Konkreme Röntgenstrahlen viel besser absorbieren als die umgebenden Strukturen, können sie mit Hilfe von konventionellen Röntgenaufnahmen sehr gut lokalisiert werden. Diese Tatsache wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts erkannt, und die verkalkte Gl. pinealis dient seitdem als Orientierungshilfe für die Neuroradiologen. Die erste Beschreibung von Röntgenaufnahmen, auf denen die verkalkte Zirbeldrüse erkennbar ist, stammen von Schuler (1918) [43]. Spätere Untersuchungen haben viele wichtigen Informationen über die Zirbeldrüsenkonkremente ergeben. So wissen wir heute z. B., daß die Inzidenz der Zirbeldrüsenverkalkung in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich hoch ist [44-51]. Bei Weißen wurde eine höhere Inzidenz von Zirbeldrüsenverkalkungen gefunden als bei Schwarzen und Asiaten. Die meisten Ablagerungen sind im Drüsenzentrum lokalisiert, periphere Herde sind seltener [52]. Asymmetrische Verkalkungsherde können eine Verlagerung des Corpus pineale vortäuschen [53].

Die Computertomographie eignet sich besser zur Lokalisation der Verkalkungen als die konventionelle Radiographie [54]. Der verkalkte Anteil der Drüse ist offenbar unabhängig vom Alter. Bei kleinen Kindern und jungen Erwachsenen sind Verkalkungen selten, ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Bei Kindern unter zehn Jahren beträgt die Prävalenz der Verkalkungen nur 2% [55].

Die Computertomographie wurde Ende der 60er Jahre vom britischen Physiker G. Hounsfield (Nobelpreis 1979) entwickelt. In der Klinik hat sich die Computertomographie schnell durchgesetzt, und ihre Anwendungsgebiete werden ständig erweitert. Das Prinzip, das dieser Methode zugrunde liegt, ist relativ einfach, ihre praktische Umsetzung wurde aber erst durch den Fortschritt der EDV-

Technologie möglich. Die Computertomographie gehört bekanntlich zu den sog. Schnittbildverfahren. Um ein Schnittbild herzustellen wird der entsprechende Schnitt mit einem fächerförmigen Strahlenbündel bestrahlt, das in Abhängigkeit vom Absorptionsverhalten der untersuchten Organe abgeschwächt wird. Diese Abschwächung wird durch Sensoren registriert. Da bei der Computertomographie die Organe nicht aufeinander projiziert, sondern dreidimensional rekonstruiert werden, berechnet der Computer für jedes einzelne Volumenelement (Voxel) einen bestimmten Dichtewert, der dann entsprechend graphisch abgebildet wird [56]. Die moderne Computertechnik erlaubt es, den Dichtewert jedes einzelnen Voxels genau zu bestimmen. Diese Berechnung bildet die Grundlage der Computertomographie. Um verschiedene Gewebe miteinander vergleichen zu können, wurde bereits früh eine Dichtewert-Skala entwickelt, deren Maßeinheit die sog. Hounsfield-Unit (HU) ist. Der Dichtewert des Wassers wurde willkürlich als Nullpunkt festgelegt, Luft wurde der Wert -1000 HU, Knochen der Wert 1000 HU zugeordnet. Insgesamt reicht die Hounsfield-Skala von -1000 bis 3000 [57]. Die Bestimmung der Dichtewerte ist relativ einfach. Wenn die Röhrenspannung zwischen 120 und 150 kV liegt, ist der Absorptionswert eines Volumenelementes proportional zu seiner physikalischen Dichte. Die Strahlendichte(in HU) berechnet sich dann aus dem Vergleich zwischen dem linearen Absorptionskoeffizienten des entsprechenden Voxels und dem linearen Absorptionskoeffizienten von Wasser:

$$HU = (\mu_v - \mu_w) / \mu_w$$

μ_v : linearer Absorptionskoeffizient des Voxels

μ_w : linearer Absorptionskoeffizient des Wassers

Mit Hilfe der oben genannten Berechnungen können wir Rückschlüsse auf die physikalischen Eigenschaften der untersuchten Körperteile ziehen. Dazu muß der Untersucher ein bestimmtes ROI (region of interest) im Schnittbild festlegen. Der Computer kann den Mittelwert, das Minimum und das Maximum aller Dichtewerte in diesem ROI berechnen. Der HU-Mittelwert eines ROI hängt davon ab, wie stark die untersuchten anatomischen Strukturen die Röntgenstrahlung absorbieren. Die ROI-Untersuchungen sind eine Form der quantitativen Computertomographie (qCT).

Die qCT hat auch Eingang in die Klinik gefunden. Die ROI-Methode wird z. B. benutzt, um Leberabszesse von Leberzysten zu unterscheiden oder das Ausmaß des Knochenabbaus bei osteoporotisch geschädigten Wirbelkörpern abzuschätzen. Da man durch qCT stark verkalkte von unverkalkten Gewebeabschnitten unterscheiden kann, bietet sich dieses Verfahren zur Untersuchung von Zirbeldrüsenverkalkungen an.

Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie kann man nach der von Kunz et al. [58] entwickelten DOC(= degree of calcification)-Methode den unverkalkten Anteil der Zirbeldrüse abschätzen. Aus dem Anteil des unverkalkten Pinealgewebes kann man auf ein eventuelles Melatonin-Defizit schließen. So kann man durch die computertomographische Untersuchung entscheiden, ob eine Melatonin-Substitutionstherapie überhaupt sinnvoll ist.

Wenn bei einem Patienten mehrere CT-Untersuchungen durchgeführt werden und dabei festgestellt wird, daß der Anteil der Pinealozyten an der Drüse abnimmt, ist eine Substitutionstherapie naheliegend. In dieser Situation stellt sich dann die Frage, inwieweit die durch die DOC-Methode errechneten Werte überhaupt reproduzierbar sind. Nur wenn man die Reproduzierbarkeit der Meßmethode kennt, kann man feststellen, ob die bei Verlaufsuntersuchungen gemessenen Veränderungen tatsächlich auf eine Zunahme der Verkalkung zurückzuführen sind.

Bei der computertomographischen Untersuchung der Glandula pinealis gibt es mehrere Faktoren, die die Reproduzierbarkeit beeinflussen. An erster Stelle ist der sog. Partialvolumeneffekt zu erwähnen, der von der verwendeten Schichtdicke und dem Drüsendurchmesser abhängig ist. Insgesamt wird die ermittelte Strahlendichte des Drüsengewebes (in HU gemessen) durch die Strahlendichte der umgebenden Strukturen verändert. Je nachdem, ob die benutzte Schichtdicke größer oder kleiner als der Drüsendurchmesser ist, werden unterschiedliche Veränderungen der Strahlendichte festgestellt. Ebenfalls entscheidend ist die räumliche Orientierung der Schnittebenen. Bei derart kleinen und dazu auch noch inhomogen beschaffenen Objekten ist der Effekt der Orientierung nicht zu vernachlässigen, da eine Verschiebung um 1 mm bereits ganz andere Werte für die Schnittfläche und für die Dichte liefern kann. Nur durch mehrfache Messung der gleichen Drüse bei unterschiedlicher Positionierung kann festgestellt werden, inwieweit die gemessenen Veränderungen tatsächlich ein morphologisches Korrelat haben oder ob sie einfach durch den Wechsel der Schnittebenen bedingt sind.

Bei den bisherigen Untersuchungen wurde die Verkalkung der menschlichen Zirbeldrüse entweder mit Hilfe von Röntgenaufnahmen oder mittels Schädel-CT eingeschätzt [42, 44]. Wegen der besseren Auflösung ist die Computertomographie die Methode der 1. Wahl. Die Frage, ob man mit Hilfe von MR-Aufnahmen Rückschlüsse auf die Zirbeldrüsenverkalkung machen kann, wurde bisher nicht untersucht. Auf den ersten Blick scheint dies verständlich, da sich die Magnetresonanztomographie sich nur bedingt zur Darstellung von Knochen eignet. Hier handelt es sich aber nicht um massive Knochenstrukturen, sondern um einzelne Verkalkungen, die im Corpus pineale verstreut sind. Es wäre anzunehmen, daß die Anwesenheit dieser Verkalkungsherde die Signalintensität im Bereich der Drüse verändern kann. Deswegen war eine MR-Untersuchung fester Bestandteil dieser Arbeit. Ziel dieser Untersuchung war es, festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Signalintensität der MR-Aufnahmen und den durch CT ermittelten Parameter gibt.

Die Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie oder NMR genannt) wurde vor etwa 30 Jahren eingeführt und ist heute ein etabliertes Verfahren, das besonders in der Neuroradiologie Anwendung findet. Die physikalischen Prinzipien, auf denen die Magnetresonanztomographie beruht, sind schon seit den 40er Jahren bekannt und wurden erstmals in der Magnetresonanzspektroskopie benutzt, um die molekulare Struktur verschiedener Substanzen zu bestimmen. Lauterbur und seine Arbeitsgruppe [59] übernahmen diese Prinzipien und entwickelten daraus ein neues bildgebendes Verfahren.

Ähnlich wie die Computertomographie ist MRT ein sog. Schnittbildverfahren, die Bilder werden ohne Röntgenstrahlen erzeugt. Vielmehr registrieren MRT-Scanner elektromagnetische Strahlen, die von den Protonen (=Wasserstoffkerne) im

menschlichen Körper emittiert werden. Es handelt sich um Energie, die den Protonen von außen zugeführt wird und die sie anschließend in Form von Strahlen abgeben. Da die Protonen elektrisch geladen sind und einen Drehimpuls haben, besitzen sie auch ein Magnetfeld. Die Ausrichtung der Vektoren dieser kleinen Magneten ist zufällig, und daher ist der menschliche Körper nicht magnetisch. Die MR-Scanner enthalten einen ringförmigen supraleitenden Elektromagneten, der ein relativ homogenes Magnetfeld erzeugt. Heute gebräuchliche MRT-Geräte benutzen Feldstärken zwischen 0,5 und 2,0 T. Der zu untersuchende Patient wird in diesem Magnetfeld positioniert. Unter dem Einfluß des starken Magnetfeldes richten sich die Protonen entweder parallel oder antiparallel zu dessen Richtungsvektor aus. Dabei ist die parallele Ausrichtung geringfügig häufiger. Die Vektorsumme der Magnetfelder aller Protonen ist nun unterschiedlich von Null. Die so ausgerichteten Protonen führen eine Präzessionsbewegung um ihre Achse aus, und zwar mit einer bestimmten Frequenz, der sog. Larmor-Frequenz, die von der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes abhängig ist. Um die Protonen anzuregen, d. h. sie auf ein höheres Energieniveau zu bringen, benutzt man die Sendespulen des MRT-Geräts. Nur Strahlung mit einer Frequenz, die der Larmor-Frequenz entspricht, kann die Protonen anregen. Die Reihenfolge der elektromagnetischen Impulse, mit denen die Protonen angeregt werden, bezeichnet man als Sequenz.

Wenn die von den Protonen aufgenommene Energie wieder abgestrahlt wird, kann sie mit Hilfe der sog. Empfängerspulen registriert werden. Daneben gibt es auch die sog. Gradientenspulen, die für die Ortskodierung verantwortlich sind und den Bildaufbau erst ermöglichen. Die Umwandlung der Signale in Bilder erfolgt mit Hilfe der EDV.

Das Aussehen von Geweben und Organen auf MRT-Bildern hängt sowohl von ihren physikalischen Eigenschaften als auch von der benutzten Sequenz ab. Die physikalischen Eigenschaften der Gewebe werden v. a. durch die Parameter T1 (=longitudinale Relaxationszeit), T2 (=transversale Relaxationszeit) und ρ (=Protonendichte) beschrieben. Alle drei Größen hängen entschieden vom Wassergehalt des entsprechenden Gewebes ab, weil Wasser viele Wasserstoffatome enthält. Nicht weniger entscheidend sind die Sequenzparameter TR (=Repetitionszeit) und TE (=Echozeit). All diese Faktoren entscheiden darüber, ob ein bestimmtes Voxel hell oder dunkel erscheint. Als Faustregel gilt, daß magnetisierte Gewebe hell und nicht-magnetisierte Gewebe dunkel erscheinen.

Trotzdem ist die Signalintensität im MRT nicht mit der Helligkeit auf CT-Bildern zu vergleichen. Wegen der Sequenzabhängigkeit ist es schwierig, Aussagen über die Beschaffenheit der unterschiedlichen Gewebe zu treffen. Genauso wie CT-Scanner besitzen auch die meisten MRT-Geräte eine ROI-Option, mit deren Hilfe der Untersucher die Signalintensität in einer beliebigen Region bestimmen kann. Im Gegensatz zur qCT gibt es hier aber keine eindeutig festgelegte Grauwert-Skala, also kein Äquivalent zur Hounsfield-Skala. Andere Faktoren, die die Signalintensität signifikant beeinflussen, sind die Anwesenheit von Kontrastmitteln, Schichtdicke und die Beschaffenheit des das ROI umgebenden Gewebes. In der Tat wird die ROI-Option v. a. dazu benutzt, um die Änderung der Signalintensität nach Kontrastmittelinjektion zu bestimmen. Das bedeutet allerdings nicht, daß die Signalintensität in MR-Aufnahmen keine Beziehung zur Beschaffenheit des untersuchten Organs hat. Natürlich hängt die Signalintensität entscheidend von der

Beschaffenheit der entsprechenden Strukturen ab, aber die absoluten Grauwerte, die man mit Hilfe der ROI-Technik mißt, sind wenig aussagekräftig. Vielmehr sollte man die Signalintensität des ROI mit der Signalintensität des umgebenden Gewebes vergleichen. So kann man u.a. die sequenzbedingten Intensitätsunterschiede neutralisieren.

Dieses Vorgehen hat zwar noch keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden, aber es wurde bei verschiedenen Organen angewandt und in mehreren Artikeln ausführlich beschrieben [60-62]. Aus diesen Artikeln geht hervor, daß das signal intensity ratio (SIR) eine Größe ist, mit deren Hilfe man unterschiedlich aufgebaute Gewebe voneinander unterscheiden kann. Es wurde in mehreren Fällen nachgewiesen, daß histologische Unterschiede auch eine Veränderung des SIR nach sich ziehen. Es gibt natürlich viele verschiedene Organe und Gewebe, bei denen die Aussagekraft der SI-Methode noch nicht überprüft ist. Gerade deswegen ist diese Methode in unserem Fall so interessant. Bisher liegen keine quantitativen Untersuchungen vor, die sich mit der Signalintensität der menschlichen Zirbeldrüse befassen. Es ist aber bekannt, daß der histologische Aufbau der Zirbeldrüse erhebliche interindividuellen Unterschiede aufweisen kann. Es ist anzunehmen, daß sich die Signalintensität bei stark verkalkten Drüsen von der Signalintensität bei völlig unverkalkten Drüsen unterscheidet.

Die Bildauswertung im MRT wird von ähnlichen Störfaktoren beeinflusst wie die CT-Messung. Auch hier spielen Schichtdicke, Schnittorientierung und ROI-Wahl eine zentrale Rolle. Besonders zu beachten ist die Flächenbestimmung des ROI, die bei vielen MRT-Geräten nicht so präzise ist wie beim CT. Auch die speziellen Störfaktoren der Kernspintomographie dürfen nicht vernachlässigt werden. Während CT-Geräte die Extrema der Strahlendichte sowie den Mittelwert (in HU) angeben, berechnet das MRT-Gerät den Mittelwert und die Extrema einer Fläche in Grauwerten. Die Angabe dieser Grauwerte ist nur dann sinnvoll, wenn die entsprechenden Werte des umgebenden Gewebes bekannt sind. Deswegen haben wir bei MRT-Messungen immer ein zweites ROI im Wasser untersucht, um einen Vergleich durchführen zu können.

Die mehrfachen CT-Untersuchungen wären mit einer Strahlenbelastung verbunden, so daß es sinnvoller ist, Untersuchungen der Reproduzierbarkeit an Phantomen durchzuführen.

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verkalkung postmortal entnommener menschlicher Zirbeldrüsen mit Hilfe der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie untersucht. Bei der computertomographischen Untersuchung wurde die Methode von Kunz et al. angewandt. Dabei wurden vier verschiedene Schichtdicken verwendet. So sollte der Einfluß der Schichtdicke auf die Reproduzierbarkeit dieser etablierten Methode untersucht werden.

Bei der MR-Messung sollte dagegen geprüft werden, inwieweit die Signalintensität der Zirbeldrüse auf MR-Aufnahmen Rückschlüsse auf die Zirbeldrüsenverkalkung erlaubt. So kann festgestellt werden, ob die MRT zur Beurteilung der Zirbeldrüsenverkalkung geeignet ist. Zu diesem Zweck wurden T1 und T2 gewichtete MR-Aufnahmen mit CT-Aufnahmen verglichen.