

# **Melatonin und Schlaf-Wach Regulation**

## **Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

**Psychiatrie**

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Herrn Dr. Dieter Kunz**

geboren am 13.06.1961 in Bochum

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 03. Mai 2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. Göran Hajak  
2. Prof. Dr. Anna Wirz-Justice

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Vorbemerkung</b>	3
<b>1. Einleitung</b>	4
<b>2. Theoretische Grundlagen</b>	6
2.1. Funktion von Schlaf	6
2.2. Schlaf-Wach Regulation	7
2.3. Chronobiologie	8
2.3.1. Circadiane Rhythmen	10
2.3.2. Saisonale Rhythmen	11
2.4. Melatonin	12
2.4.1. Geschichte der Melatonin-Forschung	12
2.4.2. Physiologie und Pharmakologie	15
<b>3. Eigene Untersuchungen</b>	17
3.1. Endogenes Melatonin	17
3.1.1. Normalwerte	17
3.1.2. Melatonin-Defizit	19
3.1.3. Degree of Pineal Calcification – DOC	20
3.1.3.1. Grundüberlegungen	20
3.1.3.2. Methode und Validierung	21
3.1.3.3. Vulnerabilitätsmarker des Circadianen Systems	22
3.2. Exogenes Melatonin	25
3.2.1. Wirkungen und Wirkmechanismus	25
3.2.2. Melatonin Behandlungsstudien	27
3.2.2.1. Kontrollierte Fallbeobachtungen	28
3.2.2.2. Randomisierte, kontrollierte Behandlungsstudien	30
3.2.3. Hypothesen	32
3.2.3.1. Wirkungsweise	33
3.2.3.2. Circadian Sleep Propensity Index – CSPI	34
3.2.3.3. Untersuchungsdesign	35
<b>4. Diskussion</b>	37
4.1. Klinische Chronobiologie	37
4.2. Schlafmedizin	40
4.3. Psychiatrie	42
<b>5. Zusammenfassung</b>	44
<b>6. Literatur</b>	45
<b>7. Anhang: Eigene Originalarbeiten</b>	51
<b>Danksagung</b>	
<b>Erklärung</b>	

## Vorbemerkung

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der vorgelegten Arbeit ist die neurologisch-psychiatrische Schlafforschung und Klinische Chronobiologie. Hier habe ich mich mit der Bedeutung von endogenem und exogenem Melatonin für die menschliche Schlaf-Wach Regulation beschäftigt. Die vorgelegte Monographie ist ergänzt durch publizierte Forschungsergebnisse zu diesem Thema. Es handelt sich um folgende Arbeiten, die im Anhang als Originaltext eingebunden sind:

- 1) **Kunz D**, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stöter C, Wolf KJ, Herrmann WM (1999). A new concept for melatonin deficit: On pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacol* (IF: 4.5) 21:765-772.
- 2) **Kunz D**, Bes F (1999). Melatonin as a therapy in RBD patients: An open-labelled pilot-study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* (IF: 2.9) 14:507-511.
- 3) **Kunz D**, Zulley J (2003) Zirkadiane und zirkannuale Rhythmen der Befindlichkeit. In: Herbst/Winterdepression und Lichttherapie. Kasper S, Möller HJ. Springer: Wien pp 213-221.
- 4) **Kunz D**, Mahlberg R, Müller C, Tilmann A, Bes F (2004). Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: Two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* (IF: 5.2) 89:128-134.
- 5) **Kunz D** (2004). Chronobiotic protocol and circadian sleep propensity index: New tools for clinical routine and research on melatonin and sleep. *Pharmacopsychiatry* (IF: 1.8) 37:139-146.
- 6) **Kunz D**, Mahlberg R (2004). Melatonin: A Chronobiotic that not only Shifts Rhythms. In: Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease. Pandi SR, Cardinali D eds. Eurekah.com
- 7) Mahlberg R, **Kunz D**, Sutej I, Kühl KP, Hellweg R (2004). Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer`s disease: An open-label pilot study using actigraphy. *J Clin Psychopharmacol* (letter) (IF: 4.2) 24:456-459.
- 8) Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, **Kunz D** (2006). Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages 20 and 84. *Psychoneuroendocrinol* (IF: 3.0) 31:634-641.

## 1. Einleitung

Schlaf beeinflusst neuronale Plastizität, Gehirnmaturation, Gedächtniskonsolidierung, Lernvorgänge, die Koordination metabolischer Prozesse und die Integrität des Immunsystems<sup>1-4</sup>. Damit hat ein qualitativ gut ausgeprägter Schlaf von hinreichender Länge herausragende Bedeutung für die Funktion von Körper und Gehirn.

Das circadiane System (Latein *circa diem* = ungefähr ein Tag) des Menschen treibt, steuert, koordiniert und/oder moduliert die 24-Stunden Variation fast jeder bislang untersuchten physiologischen und psychologischen Variabel<sup>5</sup>. Das hierzu gehörende Gebiet der Chronobiologie hat in den letzten Jahren wesentliche neue Erkenntnisse erarbeitet. Autoren sprechen von einer *clockwork explosion*<sup>6</sup> und das Wissenschaftsjournal *Science* „recognizes every year nine discoveries that transform our ideas about the natural world and also offer potential benefits to society“ hat in den letzten sieben Jahren dreimal das Gebiet unter diesen neun wichtigsten Durchbrüchen des Jahres genannt, in 1998 sogar auf dem ersten Platz<sup>7</sup>.

Der auffälligste circadiane Rhythmus ist der von Schlaf-Wach. Aber obwohl eine Reihe von tierexperimentellen Arbeiten bereits klare Rückschlüsse auf Störungen oder Besonderheiten des Schlaf-Wach Zyklus beim Menschen implizieren, ist der praktische Nutzen für die klinische Medizin noch immer gering<sup>8</sup>.

Melatonin wird als *Hormon der Dunkelheit* bezeichnet, da es die Information Dunkel und damit den Zeitpunkt und die Länge der Nacht als ein hormonelles Signal an den Organismus vermittelt<sup>9</sup>. Beim Tier triggert die saisonale Variation der Länge der Melatonin-Sekretion Veränderungen der circadianen Rhythmen von z.B. Hormonsekretion, neuronaler Plastizität, Organaktivität, Metabolismus und damit Phänomene wie saisonales Brüten, Migration und Winterschlaf<sup>10;11</sup>. Auch die menschliche Physiologie wird durch die Photoperiode in dem Sinne beeinflusst, daß z.B. Hormonsekretion und Verhalten in Abhängigkeit der Tages- respektive Nachtlänge variiert<sup>12;13</sup>.

Die vorliegende Arbeit soll eine Brücke schlagen zwischen chronobiologischer Grundlagenforschung und klinischem Handeln. Ihr Ansatz ist die Untersuchung der Funktion von endogenem und den Wirkungen von exogenem Melatonin auf das Schlaf-Wach Verhalten beim Menschen. Sie soll Beiträge zu folgenden Fragen leisten: Was ist die Funktion von endogenem Melatonin beim Menschen? Warum verspüren viele Menschen eine saisonale Veränderung der Befindlichkeit, andere nicht? Ist die Information Hell-Dunkel durch die Erfindung von künstlichem Licht für den Menschen

überflüssig geworden? Hat der häufige Wechsel der Photoperiode durch künstliches Licht Einfluß auf die Physiologie des Menschen? Beeinflußt Melatonin menschlichen Schlaf? Wenn Melatonin auch beim Menschen eine Funktion hat, was sind die klinischen Korrelate eines Melatonindefizites? Was sind Indikationen für eine Melatonin-Substitutionstherapie? Was sind Nebenwirkungen von exogenem Melatonin? Wie müssen Untersuchungsprotokolle zur Wirkung von Melatonin gestaltet sein?

Nach Beschreibung der zum Verständnis notwendigen Grundlagen werden eigene Arbeiten vorgestellt. Der erste Teil beinhaltet die neu entwickelte Methode DOC (degree of pineal calcification) zur Darstellung eines intraindividuellen Melatonindefizits, deren Validierung *in vivo*, eine Reliabilitätsprüfung der Methode in einem *post mortem* Experiment, sowie erste eigene klinische Studien. Hier konnte die von mir geleitete Arbeitsgruppe zeigen, dass DOC assoziiert ist mit subjektivem Schlafempfinden, mit Schlafparametern in der Polysomnographie, mit saisonaler Schwankung des Schlafbedürfnisses sowie mit Alzheimer-Demenz. Dies ist bedeutsam, da Melatonin-Exkretionsmessungen einen solchen Zusammenhang nicht zeigen.

Im zweiten Teil werden klinische Erfahrungen bei der Anwendung von exogenem Melatonin ausgewertet. Vorgestellt werden eine Einzelfallstudie, gefolgt von Hypothesen generierenden Pilotstudien und drei konfirmatorischen, randomisierten Behandlungsstudien. Aufgrund der Pilotstudien habe ich eine über den Einnahmezeitraum der Substanz hinausgehende Wirkung postuliert und ein für Hypnotika unübliches Untersuchungsdesign gewählt. In diesen Studien konnten wir erstmals den Wirksamkeitsnachweis von exogenem Melatonin auf gestörten menschlichem Schlaf objektiv messen. Es zeigte sich, dass Melatonin nur geringfügig auf die von herkömmlichen Hypnotika beeinflussten Parameter wirkt, sondern im wesentlichen auf durch das circadiane System beeinflusste Parameter wie REM-Schlaf Dauer und -Qualität.

Im dritten Teil werden Hypothesen zu folgenden Punkten vorgeschlagen: 1.) Wirkungsweise von exogenem Melatonin; 2.) Mechanismus der Steuerung des Schlaf-Wach Verhaltens durch das circadiane System; 3.) zu verwendende Studiendesigns bei Anwendung von exogenem Melatonin.

Abschließend werde ich mögliche Konsequenzen der Arbeiten für die Klinische Chronobiologie, für die schlafmedizinische Grundversorgung und für die Ätiopathogenese und Behandlung psychiatrischer Störungen diskutieren.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1. Funktion von Schlaf

Im gesamten Tierreich gibt es Phasen von vorhersehbar periodisch wiederkehrender Inaktivität. Beim Menschen heißt dieser Zustand Schlaf. Die postulierten Funktionen reichen von Energiesparen, Restoration, adaptivem Nonresponding (aus Schutz vor Feinden) bis hin zur Ausprägung neuronaler Plastizität, Gehirnmaturation, Gedächtniskonsolidierung, Lernen, der Koordination metabolischer Prozesse und der Integration des Immunsystems<sup>1;3;4;14-16</sup>.

Wie diese Prozesse durch Schlaf beeinflusst werden oder aber welche Schlafanteile für welchen Prozeß bedeutsam sind, ist trotz eines immensen Wissenszuwachses auf diesem Gebiet in den letzten Jahren letztlich nicht aufgeklärt<sup>2</sup>. In vielen Experimenten wurde durch selektive Unterdrückung von REM- bzw. NREM-Schlaf deren spezifischer Einfluß auf die genannten Prozesse untersucht. Hieraus entstanden Theorien, daß z.B. während des Tiefschlafs Glykogenspeicher des Nervenbindegewebes aufgefüllt werden und im REM-Schlaf Gedächtnisbildung, Lernprozesse und Ausprägung neuronaler Plastizität stattfänden<sup>14;15;17</sup>.

Allerdings zeigen neuere Arbeiten, daß einzelnen schlafbezogenen Parametern wie Tiefschlaf, REM-Schlaf, Schlafspindeln allein keine spezifische Funktion zugeordnet werden kann. Vielmehr deuten die Arbeiten darauf hin, daß eine durch zeitliche Organisation fein abgestimmte Koordination der Prozesse zur Unterstützung der schlafbezogenen Funktionen notwendig ist. Einige Beispiele: 1.) Die vor einigen Jahren gewonnene Erkenntnis, daß die Konsolidierung einer Unterform prozeduralen Lernens ausschließlich von nachfolgendem REM-Schlaf abhängt<sup>15</sup>, wurde von zwei Arbeitsgruppen dahingehend modifiziert, daß es die Interaktion zwischen Tiefschlaf zu Beginn der Nacht und REM-Schlaf am Ende der Nacht ist, die diesen Lernerfolg bedingt<sup>18;19</sup>; 2.) es wurde postuliert, daß neuronale Plastizität vorwiegend im REM-Schlaf ausgeprägt würde. Neue Studien weisen darauf hin, daß NREM-Schlaf zumindest mitbeteiligt ist<sup>1</sup>; 3.) lange Zeit glaubte man, daß Schlaf nur für das Gehirn von Bedeutung sei. 1999 wurde eine Arbeit publiziert, bei der junge gesunde männliche Probanden einer Schlafrestriktion auf 4 Stunden über 6 Tagen ausgesetzt waren. Die Probanden entwickelten eine Symptomkonstellation, die wichtige Hochrisikofaktoren für Diabetes, Fettleibigkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen beinhalten. Die Autoren

schlugen vor, daß langfristiger, niedrigdosierter Schlafentzug, wie er in einer modernen Gesellschaft üblich ist, eine der Ursachen für diese Alterserkrankungen sei<sup>3</sup>.

Schlaf hat somit eine überragende Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gehirns wie auch für weitere Prozesse des Körpers. Die Menge an Schlaf oder aber die Menge an bestimmten Schlafstadien allein ist dabei nicht der entscheidende Faktor. Damit Schlaf seine Funktionen erfüllen kann, ist ein hohes Maß an zeitlicher Organisation mit der Konsequenz eines gut koordinierten, regelhaften Ablauf von qualitativ hochwertigem Schlaf notwendig<sup>20</sup>.

## 2.2 Schlaf-Wach Regulation

In den existierenden Modellen zur Schlaf-Wach Regulation ist der Einfluß des circadianen Systems am besten im Zwei-Prozeß Modell von Alexander Borbely integriert<sup>21</sup>. Es unterscheidet einen Prozeß C, dargestellt durch die circadiane Schlafbereitschaft, von Prozeß S, dem homöostatischen Schlafdruck. Der homöostatische Schlafdruck baut sich während Wachheit auf und während Schlafes ab. Falls dieser Prozeß allein existieren würde, wäre nicht erklärbar, daß viele Menschen die Abendstunden als ihre kreativste und wachste Zeit wahrnehmen. Andere Menschen fühlen sich nach acht Stunden Schlaf in den Morgenstunden eher dysphorisch, müde und erschöpft. Diese Phänomene werden durch Prozeß C erklärt, dargestellt durch die circadiane Schlafbereitschaft.

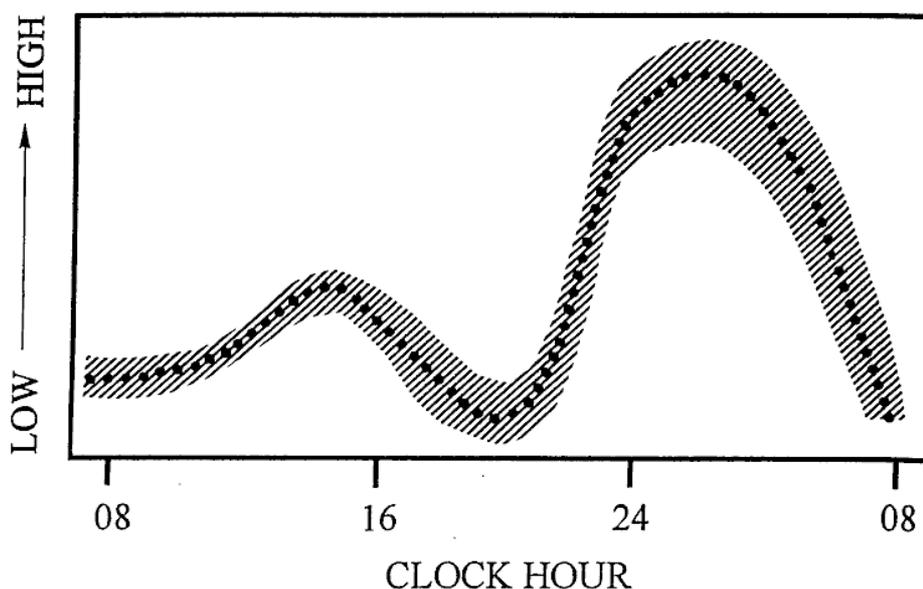


Abb. 1: 24-Stunden Variation der circadianen Schlafbereitschaft<sup>22</sup>

Die circadiane Schlafbereitschaft erzeugt im 24-Stunden Rhythmus einen eigenen Schlaf- und Wachdruck. Synchronisiert mit dem äußeren Hell-Dunkel Zyklus, erzeugt die circadiane Schlafbereitschaft maximale Wachheit u.a. in den frühen Abendstunden, in denen bei morgendlichem frühem Aufstehen der homöostatische Schlafdruck bereits hoch ist<sup>22</sup>, so daß abendliche Wachheit möglich wird. Umgekehrt erzeugt die circadiane Schlafbereitschaft maximalen Schlafdruck in den frühen Morgenstunden, wenn der homöostatische Schlafdruck geringer wird. Falls das Individuum zum geeigneten Zeitpunkt Schlaf sucht, entsteht so ein koordinierter Zyklus von ca. einem Drittel des Tages kontinuierlichem Schlaf und zwei Dritteln kontinuierlicher Wachheit. Liegt der Schlafzeitpunkt außerhalb dieses vorgegebenen Zeitraumes, wird Schlaf meistens verkürzt und qualitativ beeinträchtigt<sup>9</sup>.

Für einen koordinierten Prozeß von ca. acht Stunden kontinuierlichem Schlaf und sechzehn Stunden kontinuierlicher Wachheit bei konstanter Leistungsfähigkeit erscheint eine intakte circadiane Schlafbereitschaft notwendig<sup>23</sup>. Die Länge der individuell notwendigen Gesamtschlafzeit ist ebenfalls determiniert durch das circadiane System<sup>24</sup>. In einer Industriegesellschaft mit Schichtarbeit und rund-um-die-Uhr Unternehmungen müssen viele Menschen ihre Schlafzeiten aber außerhalb der Stunden legen, in denen die circadiane Schlafbereitschaft hoch ist. Die Folge ist verkürzter Schlaf<sup>25</sup>.

Was Prozeß C ausmacht, welches Organ, welche Substanz die circadiane Schlafbereitschaft darstellt oder generiert, wo ihr Wirkort ist, ist unbekannt. Im Teil *Hypothesen* wird diskutiert, daß die circadiane Schlafbereitschaft ein Produkt der Gesamtheit circadianer Rhythmen des Organismus sein könnte. Darüber hinaus wird dort eine Methode vorgestellt, um die circadiane Schlafbereitschaft zu quantifizieren.

### **2.3. Chronobiologie**

Das Gebiet der Chronobiologie beschäftigt sich mit allen im Organismus rhythmisch ablaufenden Prozessen, von den hochfrequenten neuronalen Impulsserien über Herzschlag und Atmung bis hin zu den mehrjährigen Schwankungen in der Dichte von Tierpopulationen<sup>26</sup>.

Die Erdrotation bedingt die verlässlichste, immer wiederkehrende Veränderung, die Einfluß auf die Natur nimmt: den täglichen Wechsel von Hell und Dunkel. Um zu überleben, haben sich alle Lebewesen anpassen müssen. Nocturnale Spezies adaptierten, indem sie ihre Sinne für Tasten, Hören, Riechen oder Sehen in Dunkelheit

verfeinerten<sup>26</sup>. Einige entwickelten seltene Fähigkeiten wie z.B. Ultraschallortung (Fledermaus). Die meisten diurnalen Spezies haben ihr Sehvermögen als wesentlichste sensorische Fähigkeit ausgeprägt. Visuelle Wahrnehmung ist notwendig zur Nahrungssuche, bei der Jagd oder zum rechtzeitigen Erkennen von Feinden, denen sie bei Dunkelheit hilflos ausgeliefert sind. Licht ist eine lebensnotwendige Voraussetzung für alle diurnale Lebewesen<sup>26</sup>.

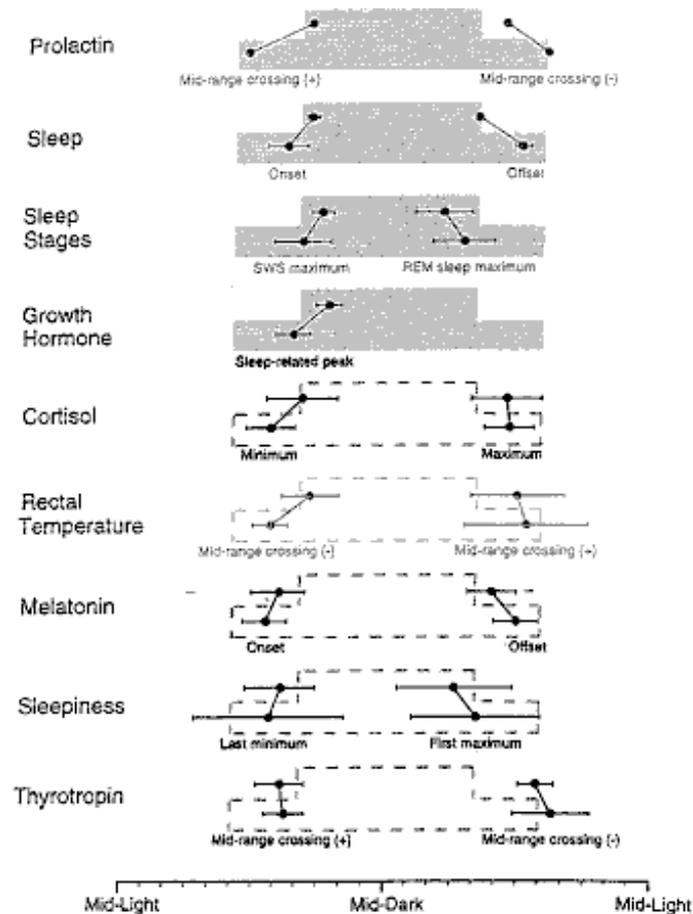


Fig. 1. Nocturnal periods of daily rhythms were longer during or after exposure to long (14 h) nights compared with exposure to short (8 h) nights. For each of the 2 conditions, mean times of onsets and offsets of nocturnal periods of daily rhythms are shown (see text for definitions). Prolactin, sleep, sleep stages, and growth hormone were measured during last day of each photoperiod schedule. For these variables, shaded areas indicate durations and times of occurrence of dark periods in each of the 2 schedules (in each pair: *top*, short nights; *bottom*, long nights). Cortisol, rectal temperature, melatonin, sleepiness, and thyrotropin were measured after end of each photoperiod schedule, in a constant-routine protocol in which individuals remained continually awake in constant dim (<1 lx) light. For these variables, broken lines indicate durations and times of occurrence of dark periods to which individuals had been exposed during week(s) preceding constant routine. REM, rapid eye movement; SWS, slow-wave sleep.

**Abb. 2:** Abhängigkeit physiologischer Parameter von der Dauer der Dunkelheit beim gesunden, jungen Probanden<sup>12</sup>.

Auch der Mensch als tagaktives Wesen hat sich an diese Rahmenbedingungen adaptiert. Die überragende Bedeutung der Sehkraft für den Menschen ist daran erkennbar, daß 40 Prozent des Cortex an der Wahrnehmung oder Verarbeitung visueller Informationen beteiligt ist. Auch beim Mensch bedingen Variationen der Photoperiode Veränderungen in der Physiologie (Abbildung 2)<sup>12</sup>. Licht ist der stärkste *Zeitgeber* (international gebrachter terminus technicus) des circadianen Systems. Das circadiane System nimmt wesentlichen Einfluß auf den zeitlichen Ablauf physiologischer Prozesse. Die tägliche Variation der Melatonin Sekretion - als Vermittler der Information Dunkel - stellt hierbei den robustesten circadianen Rhythmus dar<sup>10</sup>.

Ein Großteil der Menschheit ist heute unabhängig von den Zwängen, die die tageszeitlich und jahreszeitlich bedingten Veränderungen für Nahrungssuche und Schutz vor Witterung und Feinden vorgaben. Es mag dahingestellt bleiben, ob der Mensch im weiteren Verlauf der Evolution vollständig unabhängig werden wird von diesen seit allen Anfängen vorhersehbar wiederkehrenden Wechseln. Die daraus entwickelten Basismechanismen der menschlichen Physiologie und deren Beeinflussbarkeit durch die Photoperiode sind aber noch immer „in Takt“<sup>27;28</sup>.

### 2.3.1. Circadiane Rhythmen

Unter circadianen Rhythmen werden in dieser Arbeit nur die endogen generierten 24-Stunden Variationen verstanden, die auch ohne äußere Einflüsse, vorhersehbar und zyklisch in einem ungefähr 24-Stunden Rhythmus ablaufen. Eine Beschreibung der Generierung circadianer Rhythmen durch den Nucleus Suprachiasmaticus (SCN), sowie dessen Beeinflussung findet sich im Anhang im Manuskript: *Melatonin: A Chronobiotic that not only Shifts Rhythms*, Kapitel *The Circadian Timing System*<sup>29</sup>. Eine Beschreibung circadianer Rhythmisierung der Befindlichkeit beim Gesunden findet sich im Anhang im Manuskript: *Zirkadiane und Zirkannuale Rhythmen der Befindlichkeit*<sup>30</sup>.

Zusammenfassung: Fast sämtliche bisher untersuchten physiologischen oder psychologischen Parameter wie Hormone<sup>31</sup>, Rezeptordichte und – Affinität<sup>32</sup>, Genexpression<sup>33</sup>, Befindlichkeit<sup>34</sup>, motorische Aktivität<sup>35</sup>, Pharmakokinetik und – Dynamik<sup>36</sup> sind circadian rhythmisiert. Einige circadiane Rhythmen werden direkt vom SCN generiert<sup>37</sup>, andere in der Peripherie<sup>38</sup>. Peripher generierte circadiane Rhythmen sistieren allerdings nach wenigen Zyklen ohne den Input des SCN<sup>5;39;40</sup>. Dieser Effekt ist zumindest in einigen Geweben von Melatonin abhängig<sup>41</sup>. Der SCN repräsentiert die

Hauptuhr. Sein Aktivitätsrhythmus wird durch Licht bzw. Dunkelheit über nonvisuelle Photorezeptoren der Netzhaut mit der Tageszeit der Umgebung synchronisiert<sup>42</sup>. Eine wichtige Efferenz verläuft über das sympathische Nervensystem zur Epiphyse, in der bei Dunkelheit Melatonin ausgeschüttet wird<sup>10</sup>.

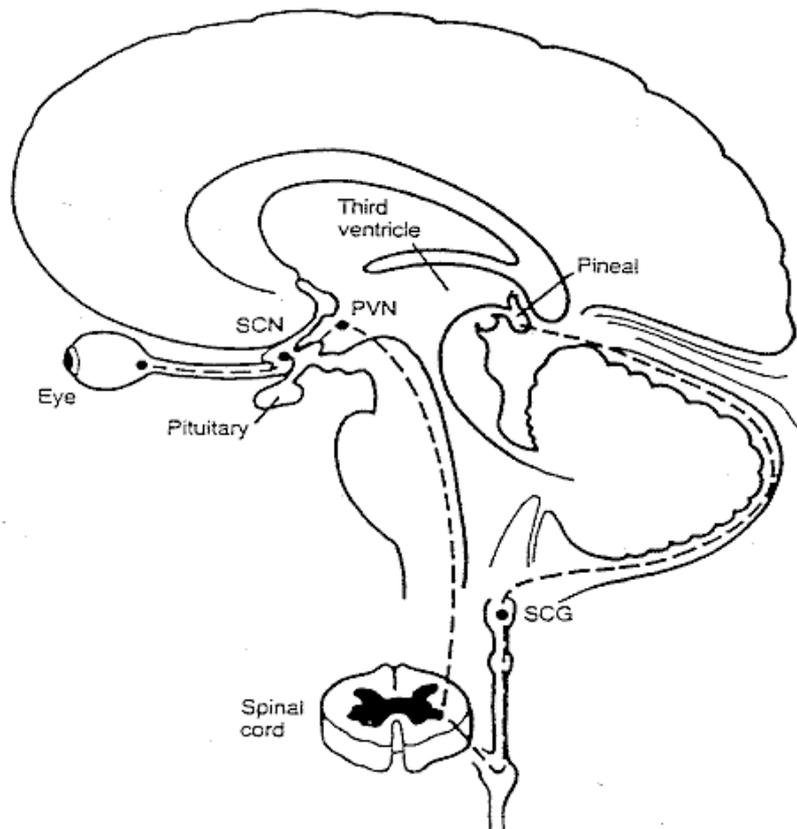


Fig. 7.9 Neural connections of the human pineal. SCN=suprachiasmatic nucleus, PVN=paraventricular nucleus, SCG=superior cervical ganglion. (Redrawn from Tamarin, K., Baird, C.J. and Almeida, O.F.X. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction *Science*, 227, 714–20, copyright 1985 by the AAAS.)

**Abb. 3:** Neuronale Verbindungen der menschlichen Pinealis<sup>10</sup>.

### 2.3.2. Saisonale Rhythmen

Hell und dunkel wechselt am Äquator in einem 12-Stunden Zyklus. Im Rahmen der Erdbesiedlung haben sich Lebewesen vom Äquator auch zu den Polen hin ausgebreitet. Je weiter die Entfernung vom Äquator, desto ausgeprägter ist der saisonale Wechsel der Photoperiode. Ernährungsmöglichkeiten sind in der kalten Jahreszeit eingeschränkt. In

den ersten Lebensmonaten benötigen Lebewesen viel Nahrung und warme Umgebungstemperaturen. Somit ist die Überlebenschance bei einer Geburt im Herbst oder Winter verringert. Dementsprechend verändern sich physiologische Parameter saisonal einschließlich einer saisonalen Plastizität des erwachsenen Gehirns<sup>11</sup>. Signalisiert durch die Veränderung circadianer Rhythmen, wandern Tiere im Winter entweder in wärmere Regionen, es wächst ihnen ein dickeres Fell oder sie halten Winterschlaf, in dem der Energieverbrauch drastisch gesenkt wird. Ohne Melatonin fänden diese Veränderungen im Tierreich nicht statt<sup>12</sup>. Es ist interessanterweise anzumerken, daß Winterschlaf Schlaf nicht ersetzt. Winterschlaf dient zuerst der Energieersparnis. Nach dem "Erwachen" aus Winterschlaf, schlafen Tiere zunächst<sup>43</sup>.

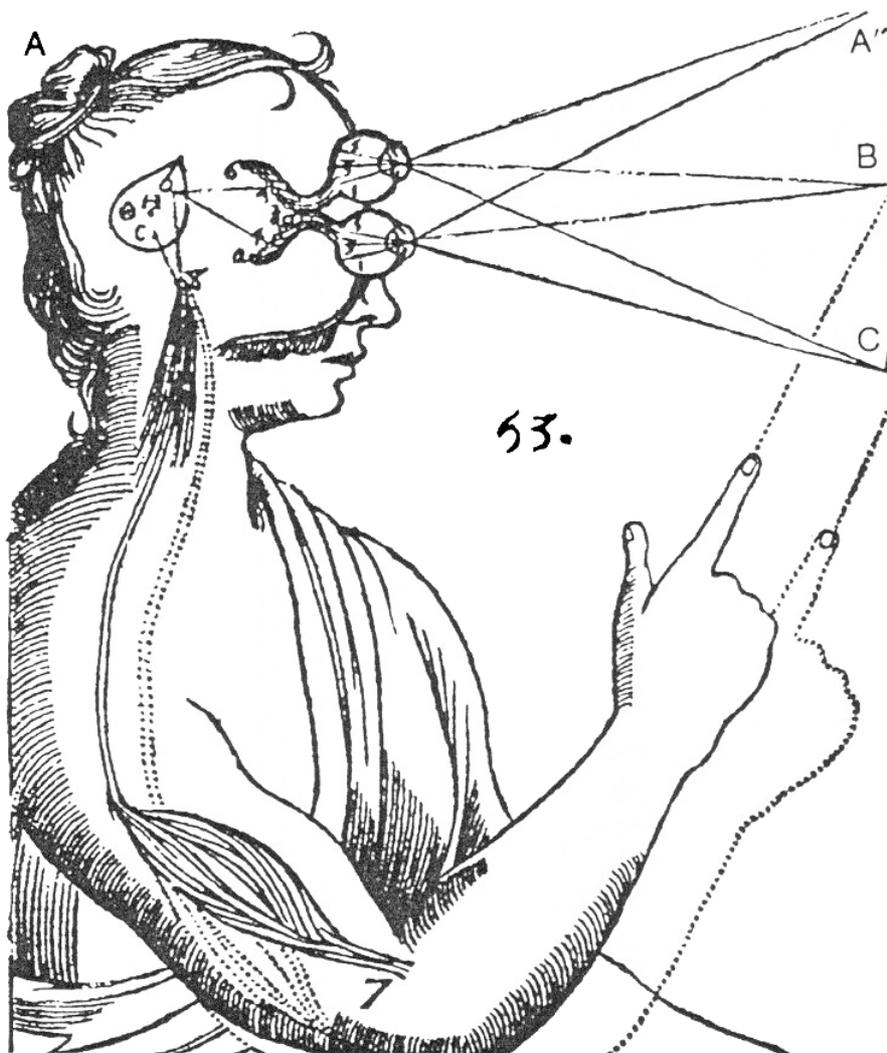
Auch der Mensch ist beeinflusst durch die Photoperiode<sup>13;28;44</sup>. Eine Beschreibung saisonaler Phänomene der Befindlichkeit beim Gesunden findet sich im Anhang im Manuskript: *Zirkadiane und Zirkannuale Rhythmen der Befindlichkeit*<sup>30</sup>. Beim Menschen sind saisonale Veränderungen der Physiologie allerdings aufgrund der freien Verfügbarkeit von artifiziellm Licht weniger ausgeprägt. Die auffälligsten saisonalen Phänomene sind ein Syndrom aus erhöhtem Schlafbedürfnis und Kohlehydrathunger im Herbst und Winter. Es tritt bei 10–25 Prozent aller Menschen auf<sup>45;46</sup>. In seiner extremen Form, der saisonalen affektiven Störung (SAD), ist es behandlungsbedürftig. Die wirksamste Therapie bei SAD ist die Applikation von Licht<sup>47</sup>. Es liegt nahe zu denken, daß eine verminderte Melatoninunterdrückung am Tage Ursache der Erkrankung ist<sup>47</sup>. Die diesbezüglichen Befunde sind aber uneinheitlich. Die Ätiologie ist somit nicht geklärt.

## **2.4. Melatonin**

### **2.4.1. Geschichte der Melatonin-Forschung<sup>10</sup>**

Der Produktionsort für Melatonin ist die Epiphyse. Die Epiphyse (oder Glandula Pinealis) ist eine der zuerst identifizierten, zerebralen Strukturen, schriftlich erstmalig erwähnt bei von Galen (130-200 n.Chr.), der sich auf den alexandrinischen Anatom Herophylos (325-380 v.Chr.) bezieht. Herophylos glaubte, die Pinealis sei eine Klappe, die den Fluß von Pneuma und Spiritus vom 3. in den 4. Ventrikel reguliert. Griechische Philosophen hielten die Pinealis für den Sitz der Seele, eine Idee, die fälschlicherweise häufig dem französischen Philosophen Descartes zugeschrieben wird. Descartes sah die

Bedeutung der Pinealis in der Kontrolle von Körperbewegungen, stimuliert durch visuellen Input von der Retina. Wie unten beschrieben hat sich jeder Teil dieser Einsicht 350 Jahre später als richtig erwiesen. Ahlborn (1884) bemerkte erstmalig strukturelle Ähnlichkeit zwischen der Pinealis niederer Vertebraten und den Augen. Diese Beobachtung initiierte Forschung am Anfang des 20. Jahrhunderts, die die Evolution der Pinealis vom photosensorischen Organ niederer Vertebraten zur sekretorischen Pinealis der Säugetiere aufklärte. Kitay und Altschule faßten 1954 Beobachtungen insbesondere bei Patienten mit Pinealstumoren der davor liegenden 50 Jahre zusammen, in denen sie zu dem Schluß kamen, daß die Pinealisdrüse reproduktive Funktionen auch beim Menschen beeinflussen müsse<sup>48, 10</sup>.



**Abb. 4:** Descartes` Konzept der Funktion und Verbindungen der menschlichen Pinealis<sup>10</sup>

Die Initialzündung für die Melatoninforschung war seine Strukturbeschreibung 1958 durch den Dermatologen Aaron Lerner<sup>49</sup>. Lerner hatte aus der Rinderepiphyse einen für

Amphibienhaut stark bleichenden Faktor isoliert, den er Melatonin nannte. Zuerst fokussierte sich die Forschung aber noch auf die Beeinflussung der Fertilität beim Menschen durch Melatonin. Melatonin wurde auf seine Eignung als männliches Kontrazeptivum geprüft.

Der Anstoß zur Erforschung des Einflusses von Melatonin auf den Schlaf kam ebenfalls von Lerner. Nach einem Selbstversuch mit 100 mg Melatonin berichtete er, daß er keinerlei Nebenwirkungen bemerkt habe, außer, daß er müde geworden sei. 1963 berichtete Richard Wurtman, daß Melatonin ausschließlich während der Dunkelheit in den Kreislauf sezerniert wird, dies unabhängig davon, ob das Säugetier nacht- oder tagaktiv ist<sup>50</sup>. Während diese Erkenntnis für physiologische Abläufe beim Tier Bedeutung hatte, glaubte man, daß der Mensch unabhängig sei vom äußeren Hell-Dunkel Rhythmus und seine circadianen Rhythmen durch soziale Zeitgeber synchronisiert würden. Daher stellte die Entdeckung von Alfred Lewy 1981, daß helles Licht, appliziert während der dunklen Nacht, zu einer Unterdrückung endogenen Melatonins auch beim Menschen führt, einen Meilenstein in der Chronobiologie und Melatoninforschung dar<sup>51</sup>. Erstmals war gezeigt worden, daß auch die menschliche Physiologie vom Zeitpunkt und von der Dauer der Einwirkung des (natürlichen) Lichtes beeinflußt wird.

Anfang der 90er Jahre wuchs das Interesse an Melatonin sprunghaft an. Die Forschung ergab Hinweise dafür, daß Melatonin so unterschiedliche Wirkungen wie u.a. Immunmodulation, Hemmung von Tumorwachstum, Sauerstoffradikalenfang und die Beeinflussung kalziumabhängiger Stoffwechselprozesse habe<sup>52;53</sup>. 1995 erschien das Buch *The Melatonin Miracle*, in dem Melatonin wahre Wunderwirkungen zugeschrieben wurden<sup>54</sup>. Das Buch wurde zum Bestseller und am Ende des Jahres 1995 nahmen geschätzte 60 Millionen US-Amerikaner täglich Melatonin ein. Möglich wurde diese unkontrollierte Anwendung dadurch, daß der amerikanische Kongreß 1994 per Gesetz den Einsatz von natürlich vorkommenden Hormonen nicht mehr als medikamentöse Behandlung klassifizierte, und so Melatonin frei verkäuflich in Drogerien und Supermärkten erhältlich wurde.

Ein den Hypothesen des oben genannten Buches zugrunde liegendes Basisexperiment wurde kurz darauf als nicht replizierbar eingeschätzt<sup>52;53</sup>. Die Forscher hatten ein Transplantationsexperiment beschrieben, in dem alten Mäusen die Pinealis von jungen Mäusen, und jungen Mäusen die Pinealis von alten Mäusen transplantiert worden waren<sup>55</sup>. Die alten Mäuse mit der jungen Pinealis zeigten viele Zeichen von Verjüngung

und lebten 12 Prozent länger. Die jungen Mäuse mit der alten Pinealis alterten vorzeitig und verstarben früher. Die Effekte schrieb Pierpaoli und Regelson Melatonin zu. Reppert und Turek wiesen dann in ihren Reviews darauf hin, dass die hier verwendete Mausart einen gut bekannten genetischen Defekt aufweisen, aufgrund dessen sie kein Melatonin produzieren können<sup>52;53</sup>.

Seither wurden neue Ergebnisse aus der Melatonin-Forschung skeptisch betrachtet. Die Frage, wie Melatonin auf die menschliche Physiologie einwirkt, wurde in Anspielung auf hohe Verbrauchszahlen aber unklarer Wirkung in den USA auch spöttisch *die 250-Millionen-Dollar-Frage* genannt (Jahresumsatz von Melatonin in den USA)<sup>56</sup>. Diese negative Publicity hat zu einer differenzierteren Betrachtungsweise von Melatonin beigetragen, aber die Beforschung seiner Wirkungsweisen wurde weniger intensiv betrieben.

#### **2.4.2. Physiologie und Pharmakologie<sup>10</sup>**

Bis auf wenige pathologische Ausnahmen, bei denen intestinale enterochromaffine Zellen zur Serumkonzentration von Melatonin beitragen, ist die Pinealis der einzige wesentliche Sekretionsort für Melatonin beim Menschen<sup>57</sup>. Die Epiphyse ist unpaarig in der Mitte des Gehirns gelegen, und besteht zu 80 Prozent aus Melatonin produzierenden Pinealozyten<sup>58</sup>. Die Durchblutung der Epiphyse in Bezug auf ihr Gewicht ist die zweithöchste aller Organe des menschlichen Körpers. Das zur Bildung von Melatonin notwendige Serotonin ist in der Epiphyse um einen Faktor 100 höher konzentriert als in anderen Regionen des Gehirns<sup>59</sup>. Auch bei Mangelversorgung des Gehirns mit Serotonin bleibt die Konzentration von Serotonin und Melatonin in der Epiphyse konstant<sup>60</sup>, wobei die Melatonin-Sekretion der Epiphyse im 24-Stunden Rhythmus um einem Faktor 10-100 variiert<sup>59</sup>.

Beim Säugetier wird die Melatonin-Sekretion durch den SCN gesteuert. Das Signal wird moduliert durch den Einfluß von Licht<sup>51</sup>, so daß die Dauer der täglichen Melatoninsekretion direkt abhängig ist von der Dauer der Photoperiode<sup>28</sup>. Die Umgebungshelligkeit wird gemessen über nonvisuelle Photorezeptoren der Netzhaut, die ihre Information monosynaptisch über den tractus retinohypothalamicus an den SCN weiterleiten<sup>42;61</sup>. Eines der vom SCN ausgehenden Signale nimmt einen polysynaptischen Weg über die nuclei paraventriculares, das ganglion cervicale superior und schließlich zur Pinealis<sup>10</sup>. Dort wird über die Aktivierung von alpha1- und beta1-

Rezeptoren die Hell-Dunkel Information in das hormonelle Signal Melatonin übersetzt. Hierbei sind die Rezeptoren zu Beginn der Dunkelperiode um einen Faktor 10 sensitiver für eine beta-Stimulierung als am Ende der Dunkelperiode<sup>62</sup>.

Mit Beginn der Dunkelheit setzen sympathische Nervenendigungen an der Pinealis Norepinephrin frei, wodurch das gesamte System aktiviert wird. cAMP Freisetzung stimuliert daraufhin die Aktivität der N-Acetyltransferase, des limitierenden Enzyms im Rahmen der vier Schritte beinhaltenden Synthese von Tryptophan über Serotonin zu Melatonin<sup>63</sup>. Melatonin diffundiert passiv in das Gefäßsystem. Das Hormon wird kurz nach Beginn der Dunkelheit sezerniert, erreicht seine maximale Sekretion in der Mitte der Nacht und sinkt langsam in der zweiten Hälfte der Nacht wieder ab<sup>10</sup>.

Während Melatonin der robusteste Marker für das Signal des circadianen Systems ist (z.B. weitestgehend unabhängig von Schlaf, Aktivität oder Nahrungsaufnahme), wird seine Produktion erheblich beeinflusst durch eine Vielzahl von Substanzen, zum Beispiel Antidepressiva, Antiphlogistika, Benzodiazepine, Koffein oder Alkohol. Es wird supprimiert durch helles Licht und vollständig blockiert durch Betablocker. Endogenes Melatonin wird in der Leber metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 30-45 Minuten als 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) zu ca. 95% im Urin ausgeschieden<sup>10</sup>.

### **3. Eigene Untersuchungen**

Unsere Melatonin-Untersuchungen befassten sich im wesentlichen mit der Erforschung der Funktionen von endogenem Melatonin sowie der Wirkungsweise von exogenem Melatonin beim Menschen. Zur Beschreibung der Funktionen von endogenem Melatonin wurden Normalwerte gesunder Probanden aller Alterstufen erhoben, eine Methode zur Beschreibung eines intraindividuellen Melatondefizites entwickelt und erste Populationen mit diesem Marker untersucht. In Bezug auf die Wirkungsweisen von exogenem Melatonin wurden eine Serie von aufeinander aufbauenden klinischen Prüfungen durchgeführt.

#### **3.1. Endogenes Melatonin**

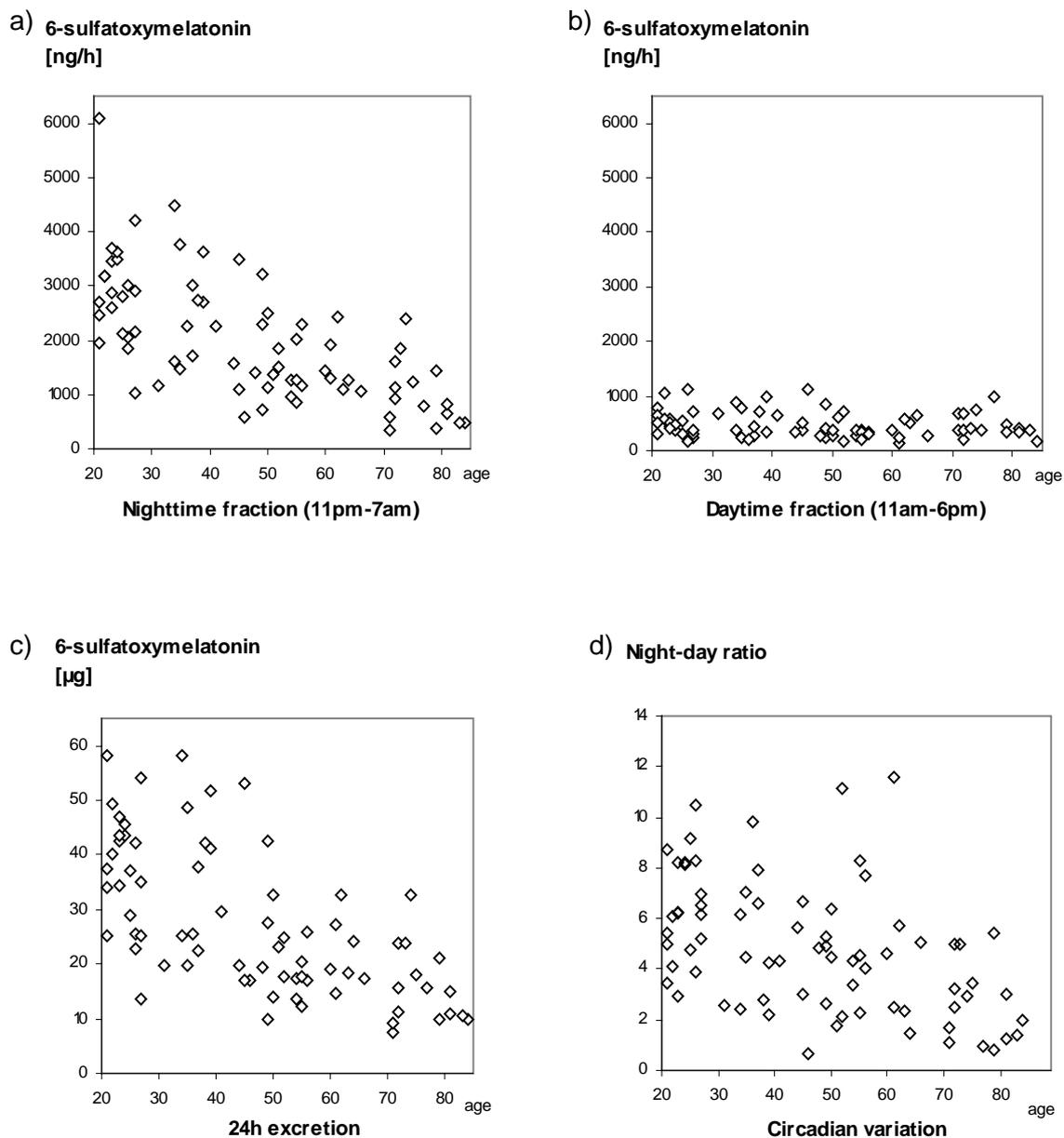
##### **3.1.1. Normalwerte** (im Anhang als # 8 eingebunden)

Ein Weg, die Funktionen von endogenem Melatonin beim Menschen zu untersuchen, ist, Normalwerte zu bestimmen und anschließend Symptome bei niedrigen bzw. hohen Melatoninwerten zu beschreiben. Die Melatoninexkretion variiert erheblich über 24 Stunden. Melatonin wird in der Leber metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 30-45 Minuten als 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) zu ca. 95% im Urin ausgeschieden<sup>10</sup>. Daher ist die Bestimmung von aMT6s im 24-Urin eine geeignete Methode, die endogene Melatoninsekretion abzuschätzen.

Bei 75 gesunden Probanden wurde Urin über 32 Stunden in fünf Fraktionen gesammelt und die jeweilige Melatoninexkretion (aMT6s) bestimmt<sup>64</sup>. Die Probanden waren durch klinische Interviews charakterisiert, psychiatrische, medizinische sowie schlafbezogene Störungen wurden ausgeschlossen. Weitere Untersuchungen beinhalteten u.a. Blut- und Harnuntersuchung (incl. Drogentest), sieben Tage Aktigraphie, zwei Polysomnographien, Psychometrie (u.a. Mini-Mental-State) und Pittsburgh-Sleep Questionnaire.

Die pro Stunde-Exkretion von AMT6s variierte über 24 Stunden um das bis zu 10.5-fache (Mittel 6.5) bei jungen Probanden (Alter 20 – 35 Jahre) und um das bis zu 5.4-fache (Mittel 2.8) bei älteren Probanden (Alter >65 Jahre). Die absolute Menge aMT6s über 24 Stunden (7.5 bis 58 $\mu$ ) sowie die Nachtfraction (325 bis 6.074 ng/h) variierten zwischen den Probanden bis um das 20-fache. Die Melatoninexkretion über 24 Stunden

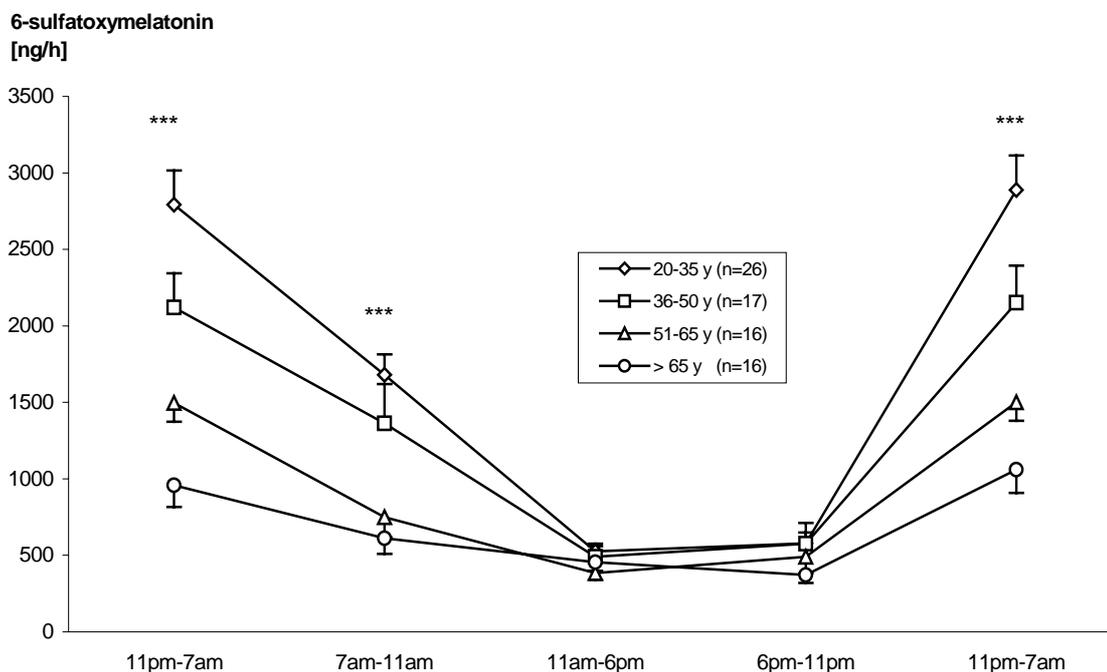
( $r = -0.68$ ;  $p < 0.001$ ) sowie die nächtliche Melatoninexkretion ( $r = -0.69$ ;  $p < 0.001$ ) waren negativ mit dem Alter assoziiert.



**Abb.5:** 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) Exkretionsraten und circadiane Nacht-Tag Relation gesunder Probanden<sup>64</sup>. Korrelationen a) aMT6s<sub>NTF/h</sub> ( $\rho = -0.69$ ;  $p < 0.001$ ); b) aMT6s<sub>DTF/h</sub> ( $\rho = -0.17$ ;  $p = 0.15$ ); c) aMT6s<sub>24hr</sub> ( $\rho = -0.68$ ;  $p < 0.001$ ); d) night-day ratio ( $\rho = -0.51$ ;  $p < 0.001$ ).

Die Daten bestätigen die hohe 24-Stunden Variation der Melatoninexkretion und die Abnahme der Melatoninexkretion mit dem Alter. Die hohen interindividuellen Schwankungen der Melatoninexkretion beim Gesunden legen aber auch den Schluß nahe, daß Melatineinzelbestimmungen keine Aussagen in Bezug auf Krankheiten im

Sinne eines Melatonindefizites oder aber in Bezug auf eine Melatonin-Ersatztherapie zulassen (siehe unten).



**Abb.6:** Altersabhängige 24-Stunden Variation von aMT6s<sup>64</sup>; ANOVA: aMT6s vs. Alter; \*\*\*  $p < 0.001$ .

### 3.1.2. Melatonindefizit (Hypopinealismus)

Die Entdeckung des endogenen Hormons Melatonin initiierte die Suche nach klinischen Korrelaten eines Melatonindefizites. Dies galt insbesondere für die Psychiatrie, da Schlafstörungen und/oder circadiane Rhythmusstörungen integraler Bestandteil vieler psychiatrischer Erkrankungen sind. Einige Autoren postulierten ein *Low Melatonin Syndrome* in Bezug auf depressive Störungen<sup>65</sup>, andere einen Zusammenhang mit Schizophrenie<sup>66;67</sup> oder Demenz<sup>68</sup>. Replikationen dieser Ergebnisse – mit Ausnahme der Demenz<sup>69;70</sup> – gelangen allerdings bislang nicht<sup>71;72</sup>.

Eigene Untersuchungen, bei denen wir mehrere Patientenkollektive mit unseren Normalwerten verglichen, haben ebenfalls keine Korrelationen mit der klinischen Symptomatik gezeigt. Bisher haben wir untersucht: Patienten mit REM Schlaf Verhaltensstörung<sup>73</sup>, reduzierter REM-Schlaf Dauer<sup>74</sup>, Restless Legs Syndrom (unpubliziert), periodische Beinbewegungen im Schlaf (unpubliziert) und primärer Insomnie (unpubliziert). In Bezug auf die beiden erstgenannten Arbeiten ist zusätzlich interessant, daß niedrige endogene Melatoninexkretionswerte nicht einen

Behandlungserfolg durch exogenes Melatonin vorhersagen konnten. Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Arbeitsgruppen<sup>71</sup>.

### **3.1.3. Degree of Pineal Calcification – DOC**

#### **3.1.3.1. Grundüberlegungen**

Vorausgesetzt, daß erstens endogenes Melatonin eine Funktion beim Menschen hat und zweitens im Vergleich zu einer Normalbevölkerung niedrige Melatoninexkretionswerte nicht mit spezifischen neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind, stellt sich die Frage, ob mehr als die absolute Melatoninmenge eine relative Abnahme der individuellen Melatoninsekretion entscheidend für das Auftreten von Störungen ist. Diese Überlegung wird auch unterstützt durch Befunde bei Hamstern, daß Melatonin seine eigene Rezeptordichte und -Affinität im SCN beeinflusst<sup>75;76</sup>. Wir haben daher eine Methode zur Quantifizierung eines intraindividuellen Melatonindefizites entwickelt.

Das Phänomen der Pinealisverkalkung ist bekannt seit von Galen. In der Zeit vor Einführung der Computertomographie war die Pinealisverkalkung von großem Nutzen für Kliniker, da die Pinealis in der Mittellinie lokalisiert ist, und eine Lateralisierung in der Röntgenübersichtsaufnahme ein indirektes Zeichen für eine zerebrale Raumforderung war. Das Phänomen geriet seit Einführung der Computertomographie in Vergessenheit. Der Verkalkungsprozeß selbst wurde als physiologisch bezeichnet<sup>77</sup>.

Radiologisch sichtbare Pinealisverkalkungen treten im präpubertären Alter bei weniger als einem Prozent der Kinder auf. Sie sind immer verdächtig auf das Vorliegen eines Pinealstumors. Die Inzidenz steigt auf ungefähr 10 Prozent um die Pubertät, ca 40 Prozent bei 20-jährigen und über 80 Prozent bei Menschen über 30 Jahren<sup>78</sup>. Der Entstehungsmechanismus ist fast gänzlich unbekannt<sup>79</sup>.

Ca. 80 Prozent des Pinealis-Gewebe besteht aus Melatonin produzierenden Pinealozyten<sup>58</sup>. Die Verkalkung der Pinealis könnte also ein Indikator für eine geringere Anzahl funktionsfähiger Pinealozyten sein, und damit eine Abnahme der möglichen Melatoninproduktion anzeigen. Zwei diesbezügliche Arbeiten kamen allerdings zu dem Schluß, dass kein Zusammenhang zwischen Verkalkungsgröße und Melatoninexkretion besteht<sup>80;81</sup>. In beiden Arbeiten wurde angenommen, daß die Größe der radiologisch sichtbaren Pinealisverkalkung invers korrelieren müsse mit der Melatoninexkretion über 24 Stunden. Allerdings wurde in beiden Arbeiten Röntgen-Übersichtsaufnahmen

verwendet, die nur eingeschränkt eine Aussage zur Verkalkungsdichte zulassen, und keinen Hinweis auf den Anteil des nicht verkalkten Pinealischgewebe zulassen. Zwei Gesichtspunkte wurden in den beiden Arbeiten nicht berücksichtigt: 1.) Die Epiphyse variiert in ihrer Größe um einen Faktor 20 beim Gesunden<sup>82</sup>; 2.) Verkalkungen können über die gesamte Pinealis gleichmäßig verteilt sein, aber auch punktiert auftreten<sup>79;83</sup>. Daraus ergibt sich, daß die Größe der Verkalkung nur sehr bedingt ein inverser Indikator für vermindertes funktionsfähiges Pinealischgewebe ist. Die angewandte Methodik war also nicht geeignet, den Zusammenhang zwischen Grad der Verkalkung und Melatoninexkretion zu beurteilen.

Die Menge der Melatoninsekretion sowie die Größe der Pinealis sind genetisch determiniert<sup>84-86</sup>. Die Größe der Pinealis verändert sich zeitlebens nicht<sup>87;88</sup>. Wir postulierten daß ein exakt gemessener Grad der Pinealis-Verkalkung, gewichtet am unverkalkten Anteil der Pinealis, mit der intraindividuell reduzierten Kapazität, Melatonin zu produzieren, korrelieren würde.

### **3.1.3.2. Methode und Validierung** (im Anhang als # 1 eingebunden)

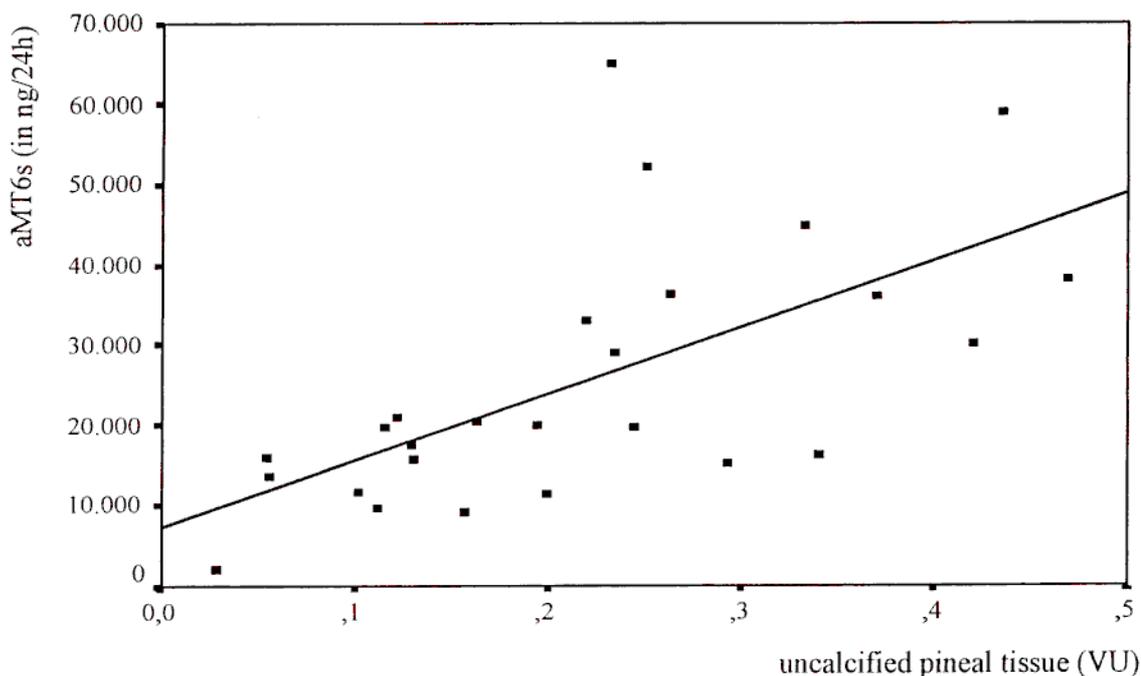
Die erste Methodenbeschreibung zur Bestimmung des Degree of Pineal Calcification (DOC) findet sich in unserer Arbeit von 1998<sup>89</sup>, eine leicht modifizierte Methode und deren Validierung in der Arbeit von 1999<sup>77</sup>, eine Reliabilitätsprüfung an post mortem pineales ist zur Publikation angenommen<sup>90</sup>.

Zusammenfassung: Der Grad der Pinealisverkalkung (degree of pineal calcification - DOC) wird semiquantitativ im cranialen Computer-Tomogramm (cCT) bestimmt. Dazu wird die maximale Verkalkungsdichte im digital gespeicherten cCT exakt gemessen und das Verhältnis der Verkalkungsausdehnung zur Pinealisfläche semiquantitativ abgeschätzt. Beide Werte werden skaliert, der Summenscore ergibt den DOC-Wert. Hierbei repräsentiert DOC gleich Null: keine Verkalkung, und DOC gleich 7: vollständig verkalkte Pinealis hoher Dichte. Die Methode ist einfach anwendbar. Zusätzliche Untersuchungen zum regulären cCT sind nicht notwendig. Die Auswertung anhand der Rohdaten benötigt ca. fünf Minuten.

In unserer Validierungsstudie<sup>77</sup> konnten wir verschiedene frühere Ergebnisse replizieren: 1. Die Größe der Pinealisverkalkung ist nicht invers assoziiert zur Melatoninexkretion<sup>80;81</sup>; 2. die Größe der Pinealis verändert sich nicht mit dem Alter<sup>88</sup>; 3. die Größe der Pinealis und die Melatoninexkretion variieren interindividuell um

einen Faktor  $20^{82}$ ; 4. die Melatoninexkretion nimmt mit zunehmendem Alter ab ( $r = -0.504$ ;  $p < 0.001$ )<sup>91;92</sup>. Aufgrund dieser Replikationen früherer Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen kann unsere Population als repräsentativ angesehen werden.

Erstmalig konnten wir in dieser Arbeit nachweisen, daß das unverkalkte Pinealislumen positiv assoziiert ist zu der Gesamtmenge der 24-Stunden Melatoninexkretion ( $r = 0.672$ ;  $p < 0.001$ ). Darüber hinaus konnten wir erstmalig zeigen, daß die Abnahme der Melatoninproduktion mit dem Alter nicht Ausdruck des Alterungsprozesses selbst ist (betacoeffizient:  $-0.278$ ;  $p = 0.164$ ) sondern auf eine Zunahme der Pinealis-Verkalkung zurückzuführen ist (betacoeffizient:  $0.519$ ;  $p = 0.005$ ). Somit ist DOC bei einzeitiger Messung geeignet, die intraindividuelle Kapazität, Melatonin zu sezernieren, anzuzeigen. DOC könnte somit ein intraindividueller Marker für ein Melatonindefizit sein.



**Abb. 7:** Korrelation 24-h aMT6s und nichtverkalktes Pinealislumen ( $r = 0.672$ )<sup>77</sup>

### 3.1.3.3. Vulnerabilitätsmarker des Circadianen Systems

Pinealektomie bei der Ratte<sup>94</sup> und Melatonin-Suppression beim Menschen<sup>95</sup> instabilisieren das circadiane System, so daß Phasenverschiebungen des circadianen Systems leichter induziert werden können. Darüber hinaus führt eine Pinealektomie beim Hamster zur Abflachung der 24-Stunden Variation in der Feuerungsrate der SCN-

Neurone<sup>96</sup>. DOC, als Marker eines Melatonindefizites, könnte demnach ein Vulnerabilitätsmarker des circadianen Systems sein. Als Symptome eines Melatonindefizites wären zu erwarten z.B. Beeinträchtigungen des Schlaf-Wach Verhaltens sowie das Fehlen saisonaler Variationen von Befindlichkeit und Schlafbedürfnis. Hierzu haben wir erste vorläufige Arbeiten durchgeführt.

In einer Machbarkeitsstudie wurden 36 ambulante Patienten bzw. stationäre psychiatrische Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen ein cCT durchgeführt wurde, nach ihrem subjektiven schlafbezogenen Befinden befragt<sup>89</sup>. Der Fragebogen wurde von den Patienten im Wartezimmer zur Computertomografie ausgefüllt und beinhaltete drei zwei-kategoriale Fragen (ja/nein). Patienten mit subjektiv empfundenen, chronischen Schlafstörungen bzw. chronischer Tagesmüdigkeit wiesen signifikant höhere DOC-Werte auf als Patienten, die solche Symptome verneinten.

In einer zweiten Studie wurden insgesamt 308 Patienten ausgewertet, bei denen aus unterschiedlichen Gründen ein cCT durchgeführt wurde<sup>93</sup>. Die Patienten wurden im Warteraum zur Computertomografie von zwei geschulten Doktoranden gefragt, ob sie jahreszeitliches Auftreten von vermehrtem Schlafbedürfnis bei trotzdem nichterholsamem Schlaf kennen (ja/nein). Die Population war repräsentativ für saisonale Phänomene in Bezug auf Häufigkeit (ca 22 Prozent), Alter (häufiger bei Jüngeren) und Geschlecht (4:1 Frauen vs. Männer). Niedrige DOC-Werte, also eine unbeeinträchtigte intra-individuelle Kapazität, Melatonin zu produzieren, waren positiv assoziiert mit vermehrtem Schlafbedürfnis im Herbst und Winter.

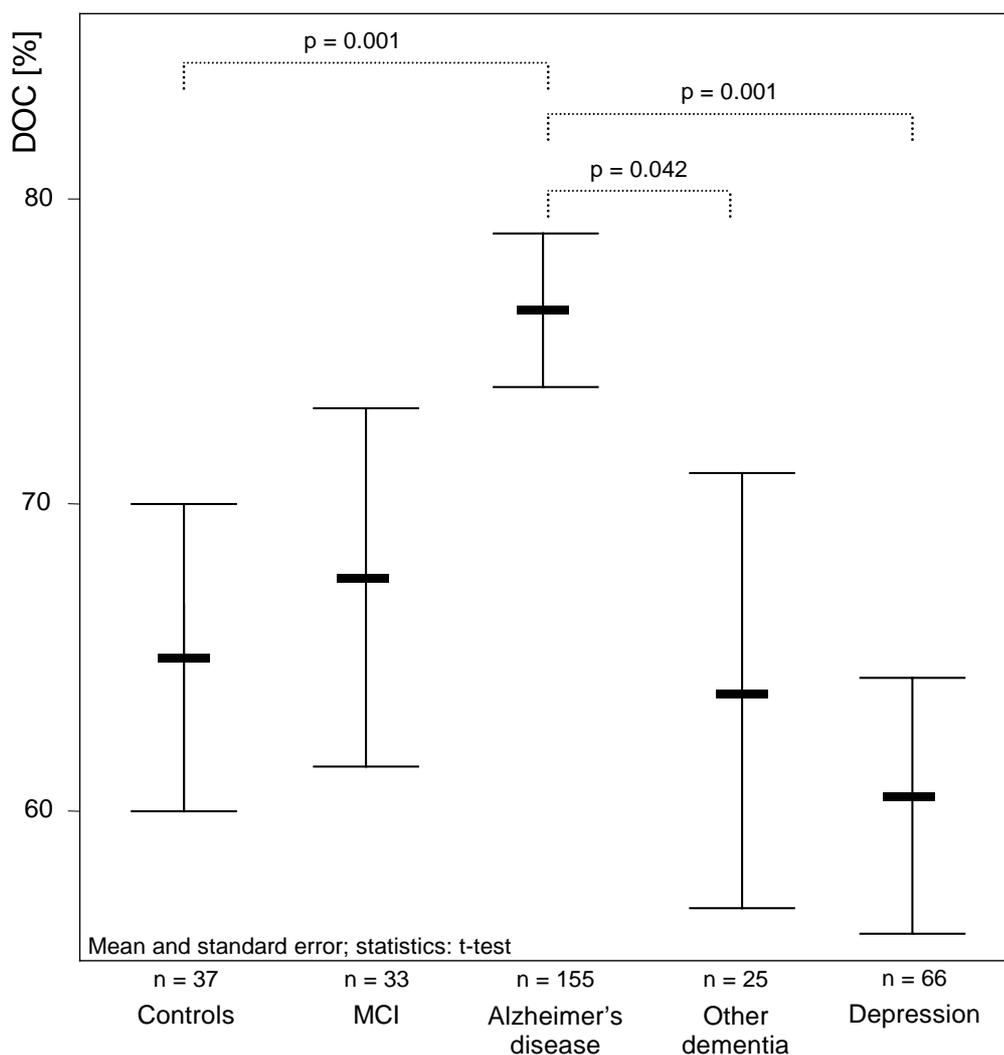
Diese zwei vorläufigen Ergebnisse gaben erste Hinweise für DOC als Vulnerabilitätsmarker des circadianen Systems.

In der Folgezeit haben wir den DOC in zwei unterschiedlichen Populationen bestimmt: in einer Gruppe von Patienten mit schlafbezogenen Störungen und einer Gruppe von Alzheimer-Patienten. Die Daten sind jeweils zur Publikation eingereicht und werden deshalb hier nur kurz dargestellt.

In der ersten Gruppe von 55 Patienten mit schlafbezogenen Störungen konnten wir nachweisen, daß DOC positiv mit Wake after sleep onset assoziiert ist ( $r = 0.345$ ,  $p = 0.011$ ), und negativ assoziiert ist mit der Gesamtschlafzeit ( $r = -0.337$ ,  $p = 0.013$ ), Schlaffeffizienz ( $r = -0.341$ ,  $p = 0.012$ ) und insbesondere REM-Schlaf ( $r = -0.480$ ,  $p < 0.001$ ). Es ist interessant anzumerken, dass sowohl in dieser Population als auch in einer davon unabhängigen Population von weiteren 38 Patienten mit schlafbezogenen Störungen (zur Publikation eingereicht) die im Urin gemessene Melatoninexkretion mit

keinem Schlafparameter korreliert. Diese Ergebnisse bestätigen eindrucksvoll, dass die Wirkung von Melatonin auf schlafbezogene Parameter intraindividuell unterschiedlich ist und damit DOC im Gegensatz zu Melatoninexkretionsmessungen geeignet ist, ein klinisches Melatonindefizit anzuzeigen.

In der zweiten Population wurde DOC bei insgesamt 279 konsekutiven Patienten einer Gedächtnissprechstunde und 37 gesunden Kontrollen bestimmt (siehe Abb. 8 – zur Publikation eingereicht).



**Abb. 8:** Degree of pineal calcification (DOC) bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, leichter kognitiver Störung (MCI) anderen Demenzen, Depression und gesunden Kontrollen (zur Publikation eingereicht)

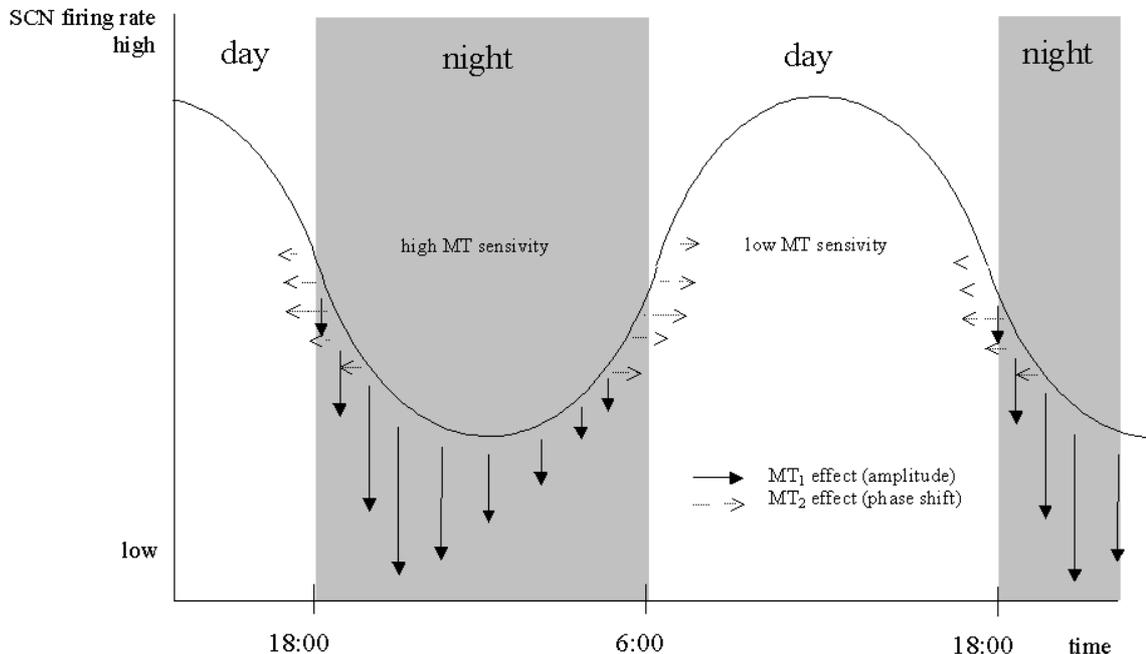
Das alterskorrigierte Ergebnis bestätigt post mortem Studien<sup>69;70</sup>, die eine deutliche Abnahme von Melatonin im Liquor gegenüber einer altersgematchten Kontrollgruppe gezeigt haben.

## 3.2. Exogenes Melatonin

### 3.2.1. Wirkungen und Wirkmechanismen (im Anhang als # 6 eingebunden)

Melatonin beeinflusst so unterschiedliche Prozesse wie Immunmodulation, Tumorstoffwechsel, Sauerstoffradikalfang und kalziumabhängigen Stoffwechsel<sup>97</sup>. Diese Wirkungen haben wir nicht untersucht. Allerdings gibt die Vielfältigkeit der Wirkungen einen ersten Hinweis darauf, daß, falls Melatonin nicht auf alle diese Prozesse eine spezifische Wirkung hat, Melatonin einen übergreifenden Mechanismus beeinflußt.

Wir untersuchten die Wirkungen von Melatonin auf menschlichen Schlaf. Die zum Thema vorhandene Literatur besteht aus Arbeiten, in denen Melatonin als klassisches Hypnotikum bei Patienten und Gesunden eingesetzt bzw. untersucht wurde. Zielvariablen waren zumeist verkürzte Einschlafzeit, verlängerte Gesamtschlafzeit, erhöhte Schlaffeffizienz, verringerte Zeiten von Wach nach dem Einschlafen und verbesserte Tagesbefindlichkeit. Die postulierte Wirkungsweise war eine akut hypnotische, so daß mit einer Ausnahme<sup>98</sup> ein cross-over Design gewählt wurde<sup>99;100</sup>.

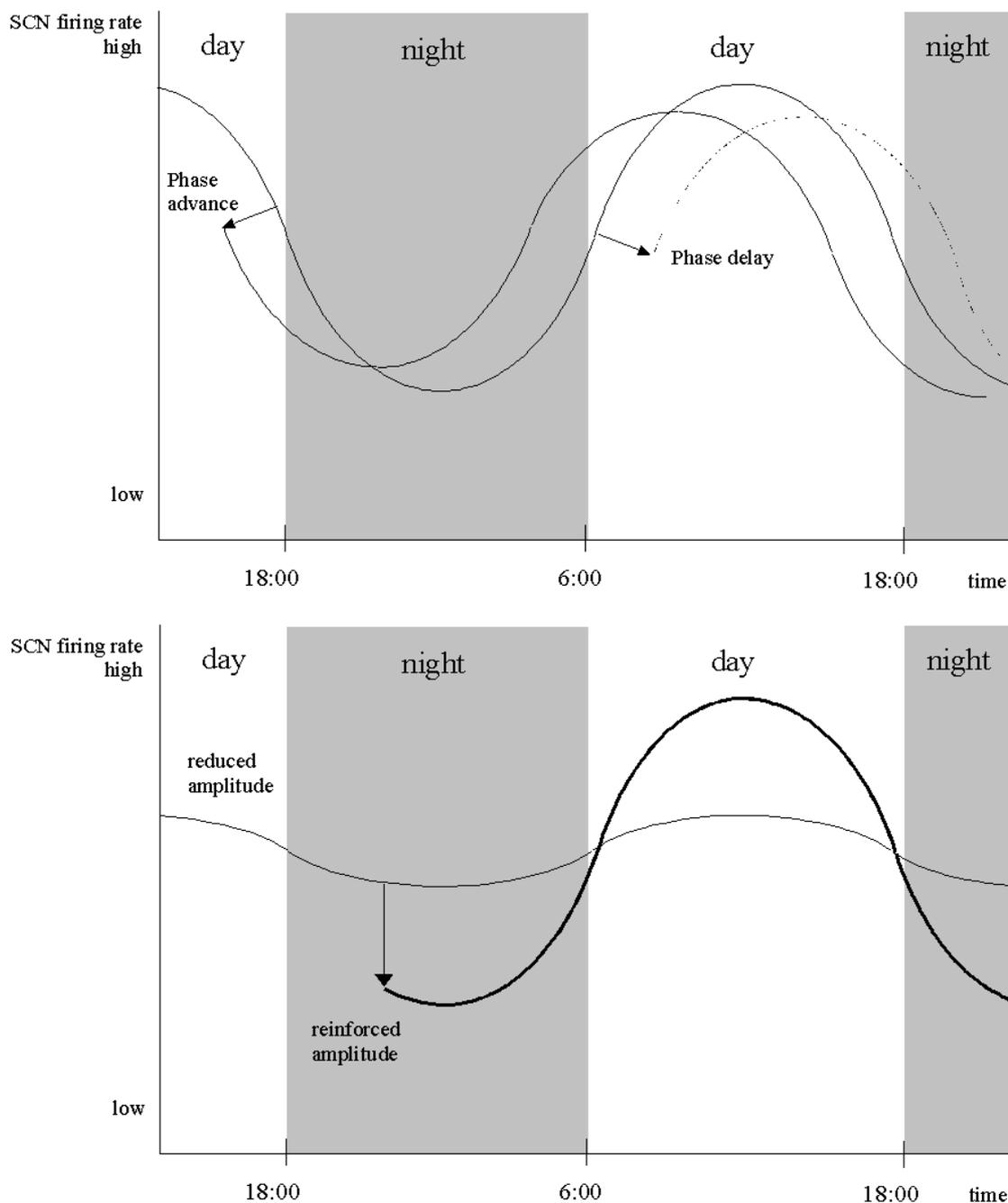


**Abb. 9 a:** Schematische Darstellung des zeitabhängigen Effektes von exogenem Melatonin auf die neuronale Aktivität des SCN<sup>29</sup>. Die neuronale Feuerungsrate ist repräsentiert als die Gesamtheit der SCN Neuronen und reflektiert die Stärke des vom SCN ausgehenden Signals. Die Sensitivität der Melatoninrezeptoren (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>) ist niedrig während des Tages und hoch während der Nacht. Der Effekt auf die Amplitude ist am stärksten ausgeprägt am Anfang der Nacht. MT<sub>1</sub>-Rezeptoren bewirken eine Reduktion der Feuerungsrate und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Phasenverschiebung.

Die Ergebnisse sind uneinheitlich und machen deutlich, daß, falls Melatonin Einfluß auf menschlichen Schlaf hat, dieser mit dem für Hypnotika üblichen Untersuchungsdesigns nicht nachzuweisen ist<sup>29;101</sup>. Melatonin wird als Chronobiotikum bezeichnet. Ein Chronobiotikum ist definiert als eine Substanz, die entweder die Phase des circadianen Systems verschiebt oder kurzzeitig dissoziierte bzw. langfristig desynchronisierte circadiane Rhythmen resynchronisiert<sup>102</sup>. Diese Effekte werden zeitabhängig vermittelt über mindestens zwei Melatonin-Rezeptortypen im SCN<sup>103</sup> (Abb. 8 a<sup>29</sup>).

Bei einem mit dem äußeren Hell-Dunkel-Rhythmus synchronisierten Individuum sind die Melatoninrezeptoren des SCN während des Tages unempfindlich für die Wirkung von Melatonin. In der Morgen- und Abenddämmerung sind MT2-Rezeptoren, die Phasenverschiebungen bewirken, sensitiv für Melatonin<sup>104</sup>. Zu Beginn der Nacht sind MT1-Rezeptoren sensitiv, die die Feuerungsrate von SCN-Neuronen reduzieren<sup>103</sup> – Abb 8 b und c<sup>29</sup>.

Die genannten Wirkungen von exogenem Melatonin sind in Bezug auf seine phasenverschiebende Wirkung (bei Phase Delay Syndrom)<sup>105</sup>, kurzzeitige Dissoziation (bei Jet Lag)<sup>106</sup> und externe Desynchronisation (bei Blindheit)<sup>107</sup> auch für den Menschen nachgewiesen. Allein die vielleicht faszinierendste Wirkung von exogenem Melatonin, die Resynchronisierung langzeitiger, interner Desynchronisation, haben wir erstmalig beim Menschen untersucht<sup>74</sup>. Interne Desynchronisation (d.h. die fehlende Synchronisation der verschiedenen circadianen Rhythmen untereinander mit Abflachung der einzelnen 24-Stunden Variation) tritt auf bei Schichtarbeitern, bei gesunden älteren Menschen und bei Demenz<sup>108;109</sup>. Der Begriff „älterer Mensch“ ist in diesem Zusammenhang unklar. Gut untersucht ist die Abnahme der Amplitude circadianer Rhythmen bei über 60-jährigen<sup>110</sup>. Viele Hinweise sprechen aber dafür, daß durch ein Leben in einer modernen Gesellschaft mit Rund-um-die-Uhr Unternehmungen, Applikation von hellem Licht zu jeder Tageszeit, häufigem Wechsel der Schlafenszeit, Einnahme von Substanzen, die das circadiane System beeinflussen wie Koffein, Alkohol, Nikotin sowie Medikamenten wie Betablocker eine dauerhafte Desynchronisation bereits in sehr jungen Jahren auftreten kann. Von allen circadianen Rhythmusstörungen wäre hier, bei Nachweis der Wirksamkeit, die breiteste Anwendungsmöglichkeit.



**Abb 9 b:** Am Anfang der Nacht bedingt Melatonin eine Phasenvorverlagerung, am Ende der Nacht eine Phasenrückverlagerung über jeweils MT2-Rezeptoren; beachte die akute Amplitudenreduktion durch Phasenverschiebung; **Abb 8 c:** während der frühen Nacht bewirkt Melatonin bei reduzierter Amplitude eine Resynchronisation der SCN-Neurone und eine Stärkung der Amplitude ohne Einfluß auf die Phase vermittelt über MT1-Rezeptoren<sup>29</sup>.

### 3.2.2. Melatonin Behandlungsstudien

Die Arbeiten beinhalten eine erste Fallbeobachtung<sup>111</sup>, sich anschließende Hypothesen generierende Anwendungsbeobachtungen<sup>73;112</sup> und unpubliziert, drei auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse randomisierte Behandlungsstudien<sup>74</sup> und zur Publikation

eingereicht, sowie eine weitere Serie an Fallbeobachtungen zur Erprobung einer neuen Behandlungsindikation<sup>113</sup>.

### **3.2.2.1. Kontrollierte Fallbeobachtungen** (im Anhang als # 2 und 7 eingebunden)

Die erste Behandlung mit Melatonin wurde 1995 als experimenteller Therapieversuch bei einem Patienten mit einer REM-Schlaf Verhaltensstörung (englisch abgekürzt: RBD) durchgeführt. Die klinische Symptomatik von RBD besteht darin, daß die Patienten ihr im REM-Schlaf vorliegendes Traumerleben ausagieren. Neurophysiologisch zugrunde liegt entweder das Fehlen der REM-Schlaf bezogenen Muskelatonie oder aber das exzessive Auftreten von kurzen Muskeltwitches. Der Patient kannte die Symptome seit ca. acht Jahren. Die Situation hatte sich derart zugespitzt, daß er nun fast jede Nacht schrie, schlug oder aus dem Bett sprang. Obwohl ihm diese Symptome unangenehm waren, suchte er nicht deshalb Hilfe, sondern wegen einer Einschlafstörung, die verbunden war mit Erschöpftheit am Tage, erhöhter Gereiztheit, Interessenverlust, sozialem Rückzug sowie subjektiv empfundenen kognitiven Einbußen mit der Folge vorzeitiger Berentung. Die Behandlung der Einschlafstörung war durch das RBD erschwert, da sämtliche schlafinduzierenden Antidepressiva oder Neuroleptika die Symptome von RBD verstärken. Die einzig bekannte wirksame Therapie bei RBD besteht in einer lebenslangen Behandlung mit Clonazepam mit den bekannten möglichen negativen Konsequenzen wie low dose dependency, Muskelrelaxation, hangover und kognitive Einbußen<sup>114</sup>. 1995 galt Melatonin als Hypnotikum, weshalb wir den Patienten für seine Einschlafstörung mit Melatonin behandelten.

Die Behandlung zeigte einen raschen initialen Erfolg, dem sich eine weitere kontinuierliche Verbesserung bis zum völligen Verschwinden der Symptomatik anschloß. Nach Absetzen von Melatonin traten erste Symptome nach Wochen auf, die aber nach drei Monaten ohne Melatonin noch nicht die ursprüngliche Schwere aufwies. Eine erneute Behandlung mit Melatonin führte wieder rasch zu einer Besserung.

Für die Wirkungsweise von Melatonin bei diesem Patienten ergaben sich drei Hypothesen: 1.) Melatonin wirkt spezifisch bei RBD; 2.) Melatonin beeinflusst REM-Schlaf; 3.) Melatonin wirkt auf die motorische Aktivität im Schlaf.

Um die Wirkungsweise näher kennenzulernen, wurden in der Folgezeit drei Patientengruppen offen mit Melatonin behandelt. Dabei wurden Patienten mit RBD,

quantitativem REM-Schlafdefizit und dem Syndrom der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen im Schlaf (englisch abgekürzt: PLMD) ausgewählt. PLMD wurde ausgewählt, da es sich um eine gut operationalisierte und quantifizierbare motorische Störung des Schlafes handelt.

In allen drei Patientengruppen waren die jeweiligen Zielvariablen nach sechs Wochen täglicher Einnahme von 3mg Melatonin signifikant verbessert<sup>73;112</sup>. Von den insgesamt 18 behandelten Patienten berichteten 15 über eine subjektive Verbesserung der Tagesbefindlichkeit. Nebenwirkungen traten nicht auf. Auf den möglichen Wirkmechanismus konnten aus diesen Ergebnissen keine Rückschlüsse gezogen werden.

Mehrfach berichteten Patienten aber unabhängig voneinander, daß ihr Schlaf unter Melatonin verkürzt sei. Kontraintuitiv fühlten die Patienten sich morgens trotzdem frischer und verspürten abends eine als angenehm empfundene vermehrte Müdigkeit. Diese Angaben sprachen gegen einen Plazebo-Effekt. Wer erwartet, ein Schlafmittel zu erhalten, wird nicht vor der Einnahme müde. Der Patient erwartet, länger zu schlafen, nicht kürzer. Auch kennt er meist hangover Effekte von Hypnotika, Nebenwirkungen wurden aber nicht berichtet. Melatonin beeinflusste die subjektive Wahrnehmung des Schlafes also positiv, nur anders als ein klassisches Hypnotikum.

Die Befunde wiesen über die unterschiedlichen Diagnosegruppen hinweg folgende Gemeinsamkeiten auf: 1.) Vor der Behandlung quantitativ reduzierter REM-Schlaf sowie erhöhter Blutdruck näherten sich den Altersnormwerten an; die Parameter blieben unverändert, wenn sie zum Ausgangszeitpunkt in der Altersnorm lagen; 2.) keine konsistenten Effekte auf die durch klassische Hypnotika beeinflussten Parameter; 3.) keine Phasenverschiebung in Bezug auf rektal gemessene Temperatur oder REM-Schlaf-Latenz; 4.) nach Absetzen von Melatonin trat die klinische Symptomatik nur bei einem Patienten sofort wieder auf, bei den meisten Patienten erst nach Wochen oder Monaten, bei einigen über 18 Monate gar nicht; 5.) Responder und Nonresponder unterschieden sich durch Schlafhygiene, wobei die Nonresponder ihren zu-Bett-geh Zeitpunkt teilweise um Stunden innerhalb weniger Tage verschoben: Die Anweisung zur Einnahme von Melatonin lautete: innerhalb von 30 Minuten vor dem Zubettgehen, im Zeitintervall zwischen 22 bis 23 Uhr, niemals nach 23:30 Uhr. Für den Fall, daß die Patienten nicht zu diesem Zeitpunkt zu Bett gingen, sollten sie an diesem Abend Melatonin nicht einnehmen. Non-Responder verstanden Melatonin als Schlafmittel, nahmen Melatonin vor dem Zubettgehen ein, veränderten damit aber den

Einnahmezeitpunkt teilweise um mehrere Stunden innerhalb weniger Tage (z.B. Freitag und Samstag Nacht zwischen 3 und 4 Uhr morgens, sonntags um 8 bis 9 Uhr abends und den Rest der Woche zwischen 10 und 11 Uhr).

Die Gesamtheit der oben beschriebenen Beobachtungen ließ folgende Schlußfolgerungen auf die Wirkungsweise von exogenem Melatonin zu:

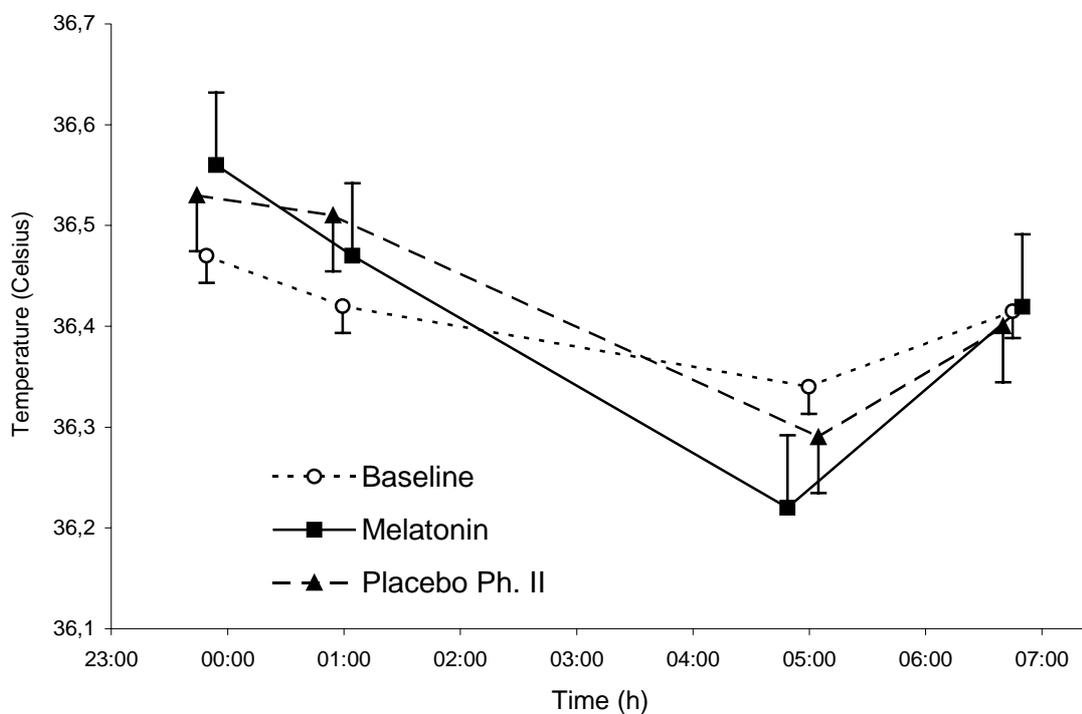
- 1.) Geringe Akutwirkung
- 2.) Überdauernder Effekt
- 3.) Zeitabhängige Wirkung (konstanter Einnahmezeitpunkt)
- 4.) Keine Phasenverschiebung
- 5.) wirkt normalisierend
- 6.) wirkt nur auf circadian gesteuerte oder modulierte Parameter

### **3.2.2.2. Randomisierte, kontrollierte Behandlungsstudien** (im Anhang als # 4 eingebunden)

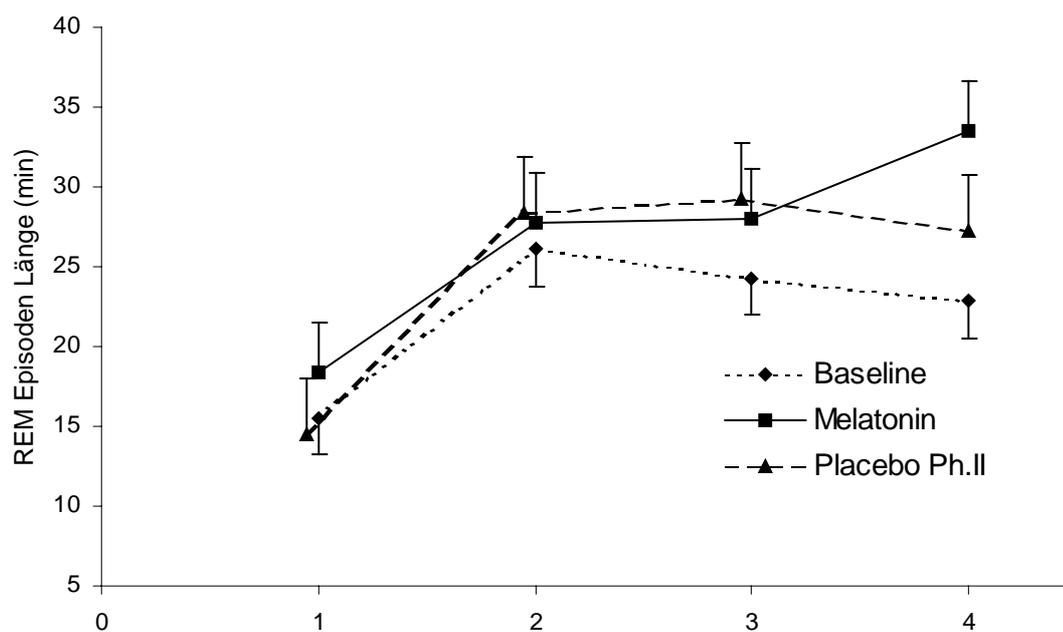
Die oben gemachten Beobachtungen legten den Schluß nahe, dass Melatonin bei diesen Patienten über das circadiane System gewirkt hatte im Sinne der Stärkung der circadianen Amplitude<sup>102;109</sup>. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde ein Design entwickelt für zwei verbundene konsekutive Behandlungsstudien<sup>74</sup>. Einschlusskriterium war ein um mindestens 25 Prozent gegenüber der Altersnorm reduzierter REM-Schlaf (Zeitpunkt, Menge und Qualität von REM-Schlaf sind stark durch das circadiane System determiniert<sup>115-117</sup>). In beiden Studien wurden drei mg Melatonin jeden Abend zwischen 22:00 und 23:00 über vier Wochen eingenommen. Hypothesen waren: exogenes Melatonin 1.) normalisiert REM-Schlaf-Dauer und –Kontinuität, 2.) verstärkt die Temperaturabnahme während des Schlafes und 3.) hat einen die Einnahme überdauernden Effekt.

In der ersten Studie wurde im Parallel-Design ein Vergleich zur Baseline vorgenommen. Melatonin reduzierte das REM-Schlafdefizit um 50 Prozent im Vergleich zu Placebo. Der Effekt war begleitet von einer signifikanten Besserung der subjektiven Tagesbefindlichkeit und der Fremdbeurteilung des globalen klinischen Eindrucks (CGI). Darüber hinaus war die REM-Kontinuität und der Körpertemperatur-Abfall über die Nacht signifikant erhöht. Die Effekte waren nicht von einer

Phasenverschiebung begleitet. Sämtliche Effekte wurden durch die zweite Studie bestätigt.



**Abb 10:** Melatonineffekte auf die Temperaturvariation während Schlaf {Kunz, Mahlberg, et al. 2004 503 /id}. Mittelwerte sind gegeben für: 30 Minuten nach Schlafbeginn; 1:00 Uhr; Temperaturminimum; 6:45 Uhr. Beachte: 1.) der Phasenmarker Temperaturminimum war fast unverändert unter Melatonin; 2.) überdauernder Effekt.



**Abb 11:** Melatonineffekte auf die REM-Schlaf Episodenlänge im Verlauf der Nacht<sup>74</sup>; beachte: der höchste Anstieg der Episodenlänge liegt in REM-Episoden 3 und 4, was eine höhere Polarität<sup>115</sup> von REM-Schlaf während der Nacht anzeigt.

In der zweiten Studie konnte auch die dritte Hypothese bestätigt werden. Die Effekte von Melatonin in Bezug auf REM-Defizit, REM-Kontinuität, CGI und Körpertemperatur überdauern die Melatonin-Behandlungszeit um mindestens 4 Wochen. Der Effekt von Melatonin auf Schlaf ist also kein akut pharmakologischer (wie bei einem klassischen Hypnotikum), sondern ein indirekter, der über das circadiane System meditiert zu werden scheint, sich graduell aufbaut und nach Absetzen von Melatonin graduell abklingt.

Da einerseits sämtliche untersuchten Parameter circadian gesteuert oder moduliert sind, Temperatur und REM-Schlaf unabhängige circadian rhythmisierte Parameter sind und andererseits eine Phasenverschiebung nicht auftrat, sind die Befunde ein starker Hinweis - wenn auch noch kein Nachweis - für die postulierte Wirkung, daß Melatonin die Amplitude des circadianen Systems stärkt und damit circadiane Rhythmen synchronisiert. Ein weiterführender Nachweis kann nur mit Hilfe von Protokollen erfolgen, die den Einfluß von z.B. motorischer Aktivität, Schlaf und Umgebungstemperatur (constant routine) kontrollieren.

In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie haben wir konfirmatorisch doppelblind und placebokontrolliert acht Patienten mit einer REM-Schlaf Verhaltensstörung mit Melatonin behandelt (zur Publikation eingereicht). Am Ende einer vierwöchigen Behandlungsphase waren diese Patienten klinisch signifikant verbessert (CGI). Das Ergebnis wurde polysomnographisch bestätigt durch signifikante Abnahmen der REM-Schlaf Epochen ohne Muskelatonie und Stadienwechseln im REM.

### **3.2.3. Hypothesen** (im Anhang als # 5 und 6 eingebunden)

Aus den eigenen Arbeiten, die sich methodisch von den sonst existierenden Arbeiten unterscheiden, lassen sich weiterführende Hypothesen ableiten zur Wirkungsweise von exogenem Melatonin und zum Wesen der circadianen Schlafbereitschaft sowie Angaben zu bei der Untersuchung von exogenem Melatonin zu verwendenden Untersuchungsdesigns machen<sup>29;101</sup>.

### 3.2.3.1. Wirkungsweise

Während genereller Konsensus besteht, daß exogenes Melatonin Einfluß auf (gestörten) menschlichen Schlaf nimmt, gibt die Heterogenität der Ergebnisse noch immer kein klares Bild über Wirkmechanismus und Indikationen. Ein von der Agency for Healthcare Research and Quality im November 2004 veröffentlichter evidence report kommt zu dem Schluß, daß „die Größe des Effekts von Melatonin keine klinische Signifikanz bei Schlafstörungen zu haben scheint“<sup>118</sup>. Sleep Medicine Review hat Anfang 2005 ein Fokusheft zu den Wirkungen von Melatonin herausgebracht. Hier wurden in einer Metaanalyse ausschließlich Schlaflatenz, Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz untersucht mit ebenfalls nur geringem Effekt von Melatonin<sup>119</sup>. In den weiteren Arbeiten konnte aufgrund der Heterogenität der Befunde ebenfalls kein Konsens gefunden werden, außer daß der Mechanismus anders als der klassischer Hypnotika sein müsse<sup>120</sup>.

Die vorgelegten Arbeiten mit exogenem Melatonin legen nahe, daß Melatonin nicht eine allgemeine Wirkung auf Schlaf hat, sondern spezifisch über den SCN stabilisierend auf das circadiane System wirkt und damit indirekt nächtlichen Schlaf verbessert<sup>74</sup>. Allerdings ist damit noch nicht geklärt, wie diese Stabilisierung das Schlaf-Wach Verhalten beeinflusst. Es ist bislang weder eine Struktur noch ein Faktor bekannt, der diese Wirkung des circadianen Systems auf Schlaf und Wach vermittelt.

Die Wirkung von Melatonin auf die Amplitude des circadianen Systems wird meditiert zentral über Mt1 Rezeptoren des SCN<sup>103</sup> und ebenfalls über Mt1 Rezeptoren peripher über eine Sensitisierung<sup>41</sup>. Damit besteht eine theoretische Grundlage dafür, wie Melatonin gleichzeitig auf den SCN wirkt und das Netzwerk peripherer Uhren mit dem Rhythmus des SCN synchronisiert.

Vorausgesetzt, das circadiane System reguliert und/oder moduliert physiologische und psychologische Variable wie Hormone, Rezeptordichte und -Affinität, Genexpression, Affektivität und Pharmakologie - worin besteht der Sinn einer so hochkomplexen zeitlichen Organisation insbesondere auch während Schlaf?

Es besteht hohe Evidenz, daß Schlaf als aktiver Zustand des Gehirns neuronale Plastizität und synaptische Remodelierung unterstützt für Wachstum, Gehirnmaturation, Langzeit-Gedächtnisbildung und neuronale Restoration. Die ideale Zeit für eine koordinierte Reorganisation wird postuliert für einen Zustand von geringem externem Input und Inaktivität<sup>14</sup>. Dies ist beim Menschen Schlaf. Dementsprechend lautet die Hypothese: Die Gesamtheit aller circadian rhythmisierter Parameter, ausgehend vom

Signal des SCN, meditiert über Melatonin in die Peripherie, wirkt zurück als circadiane Schlafbereitschaft auf das Gehirn. Welche Rolle auch immer jedem einzelnen circadian rhythmisierten Parameter zukommt, wie in einem fein abgestimmten Orchester, unterstützt er den komplexen Wechsel von Schlaf und Wach. Bei diurnalen Spezies schafft die circadiane Schlafbereitschaft in Dunkelheit die Voraussetzungen dafür, daß erstens Schlaf stattfindet, wenn die Schlaf generierenden Strukturen des Gehirns aktiv sind, sowie zweitens dann Schlaf qualitativ gut ausgeprägt wird und somit seine Funktionen erfüllt.

Falls diese Hypothese richtig ist, bedeutet dies allerdings, daß jede Erkrankung oder zugeführte Substanz, die diesen koordinierten Prozeß beeinflusst - auch ohne primäre Wirkung auf das Gehirn - zumindest potentiell Einfluß auf die circadiane Schlafbereitschaft und damit Schlaf-Qualität hat.

### **3.2.3.2. Circadian Sleep Propensity Index – CSPI (im Anhang als # 5 eingebunden)**

Ein diagnostisches Problem hinsichtlich der Funktionalität des circadianen Systems ist es, daß Phasenlage, Periode und Amplitude in der Praxis kaum bestimmbar sind. Der am häufigsten verwendete Parameter ist die Körperkern-Temperatur. Der circadiane Anteil an der 24-Stunden Variation in einem natürlichen Setting ist jedoch gering und wird z.B. von körperlicher Aktivität, Nahrung und Umgebungstemperatur so überlagert, daß weder Phasenlage noch Amplitude sicher bestimmt werden können. Repetitive Melatoninmessungen im Speichel zu Beginn der Nacht erlauben durch Berechnung des dim light melatonin onset (DLMO) eine reliable Bestimmung der Phasenlage des circadianen Systems<sup>121</sup>. Allerdings gibt es bislang keinen Ansatz, die Amplitude des circadianen Systems diagnostisch zu bestimmen.

Während exakte Bestimmungen circadianer Funktionsparameter nur in speziellen Untersuchungssituationen möglich sind, erlaubt die stationäre Polysomnographie Untersuchungen in einem Ausschnitt des 24-Tages unter sehr kontrollierten Bedingungen (kontrolliert für z.B. Licht, Geräusche, Essen, motorische Aktivität und Wachheit mit Konzentration, Motivation etc.).

Falls die Hypothese richtig ist, daß die circadiane Schlafbereitschaft die Gesamtheit circadianer Rhythmen darstellt, ergibt sich die Möglichkeit aus den circadian beeinflussten Schlafparametern einen Index zu schaffen.

Hinsichtlich der Bestimmung der Amplitude bestätigen die vorgelegten Arbeiten den starken Einfluß des circadianen Systems auf REM-Schlaf Kontinuität und Polarität (kurze REM-Episoden am Anfang und lange REM-Episoden am Ende der Nacht)<sup>74;122</sup>. Wir haben eine Methode (REM-beta) entwickelt und validiert, mit der diese REM-Schlaf Polarität einfach aus dem Hypnogram abschätzbar ist (Korrelation REM-beta vs. Temperatur während Schlaf:  $r = -0,384$ ;  $p < 0,05$ )<sup>122</sup>. Auch ist die Messung der Temperatur während des Schlafes geeignet, einen Annäherungswert an die circadiane Temperatur-Amplitude zu geben.

Kandidatenparameter für einen solchen *circadian sleep propensity index* – CSPI wären REM-Schlaf Kontinuität, REM-Schlaf Polarität, Verlauf der Spindel-Aktivität über die Nacht, Temperatur-Amplitude während des Schlafes und Melatonin-Ausscheidung im Verhältnis zum unverkalkten Pinealislumen<sup>101</sup>. Der Index müßte in constant routine Untersuchungen validiert werden. Bei Bestätigung stände erstmalig eine Methode zur Verfügung, um die circadiane Funktionalität in der Routinediagnostik zu verifizieren.

### 3.2.3.3. Untersuchungsdesign

Bereits 1997 wies Thomas Roth in einem Kommentar darauf hin, daß bei der Untersuchung der Effekte von Melatonin auf Schlaf andere als die bei klassischen Hypnotika geforderten Untersuchungsdesigns und Zielvariablen zu wählen seien<sup>123</sup>. Diesem Hinweis ist nach meinem Wissen bislang nicht gefolgt worden. Die Heterogenität der existierenden Daten erscheint damit gut erklärt.

Die vorgelegten Arbeiten suggerieren, dass folgende Gesichtspunkte bei der Untersuchung der Effekte von exogenem Melatonin berücksichtigt werden müssen: 1.) Die Zielpopulationen müssen klar nach circadianen Gesichtspunkten ausgewählt werden: Schlafstörung bei Schichtarbeit, Jet Lag, Leben gegen Chronotyp (Abendtyp, der früh aufsteht; Morgentyp, der spät zu Bett geht; endogenes Melatonindefizit); 2.) wenn Melatonin über das circadiane System wirkt, ist es nicht sinnvoll, allgemeine Schlafparameter wie Schlaflatenz, Schlafdauer und Schlaffeffizienz als Zielvariablen zu wählen, sondern spezifisch circadian gesteuerte Parameter (siehe unten); 3.) die Effekte sind zeitabhängig: tagsüber keine Wirkung; früher Abend Phasenverschiebung; frühe Nacht Synchronisierung (nur zu diesem Zeitpunkt, an dem endogenes Melatonin ansteigt, wird die Funktion von endogenem Melatonin unterstützt); 4.) der

Einnahmezeitpunkt darf nicht variiert werden, da sonst Phasenverschiebungen mit Amplitudenreduzierung auftreten; 5.) die Effekte von Melatonin sind subakut, stoßen einen Prozeß an, der auch nach Absetzen von Melatonin anhält: die Konsequenz liegt in erstens einer längeren Einnahmezeit und zweitens aufgrund des überdauernden Effekts sind cross-over Designs ungeeignet (außer unserer Studie wählte nur eine Behandlungsstudie bisher ein Paralleldesign und zeigte ebenfalls einen positiven Effekt<sup>98</sup>); 6.) Melatonin in der frühen Nacht gegeben verändert Schlaf nicht beim Gesunden, Melatonin kann nur normalisieren.

Aufgrund unserer Erkenntnisse ist zur Untersuchung der Effekte von exogenem Melatonin zu fordern<sup>101</sup>:

- 1.) Zielpopulation charakterisieren i.S. circadianer Rhythmusstörungen mit Zeichen abgeflachter Amplitude oder Phasenverschiebung (keine Gesunden)
- 2.) Zielvariablen müssen circadian gesteuert sein (z.B. REM-Schlaf-Menge, -Kontinuität und -Polarität; Schlaf-Spindelaktivität; Herzratenvariabilität; Temperatur während Schlaf; Variation der Melatoninexkretion über 24 Stunden)
- 3.) Einnahmezeitpunkt wahrscheinlich zwischen 21:00 und 23:00
- 4.) Fester Einnahmezeitpunkt (Variation unter 30 Minuten zwischen den Nächten)
- 5.) Parallel Design
- 6.) Intervention langfristig (mindestens mehrere Wochen)
- 7.) Niedrige Dosierung (unter 0,5 - 1 mg – wenig untersucht<sup>41;124</sup>)

## 4. Diskussion

### 4.1. Klinische Chronobiologie

Die Erforschung der Bedeutung von Zeit war immer ein besonderes Anliegen der Philosophie. Durch die Entdeckung innerer Uhren, die den äußeren 24-Stunden Rhythmus reflektieren, wurde sie eine faszinierende Wissenschaft, erst in der Biologie dann auch in der Medizin<sup>26</sup>. In den letzten 50 Jahren hat chronobiologische Grundlagenforschung immense Kenntnisse in Bezug auf Auswirkungen der Zeit auf die Natur angesammelt. Derzeit wird gar von einer *clockwork explosion* gesprochen<sup>6</sup>.

Die Erfindung von künstlichem Licht hat dem Menschen als einzigem Lebewesen auf der Erde die Möglichkeit gegeben, seinen Tagesablauf unabhängig von Hell und Dunkel zu gestalten. Das circadiane System hat sich jedoch über Millionen Jahre der Evolution entwickelt. Vielleicht ist es der verbreitetste Regulations-Mechanismus in der Natur überhaupt. Es ist auch beim Menschen weder überflüssig noch inaktiv. Dem gegenüber repräsentieren Teilaspekte einer modernen Gesellschaft mit rund-um-die-Uhr Unternehmungen und Schichtarbeit ein Leben gegen den Rhythmus der inneren Uhr, dessen gesundheitliche Konsequenzen sich zunehmend abzeichnen<sup>125;126</sup>.

Die vorgelegte Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, eine Brücke zwischen chronobiologischer Grundlagenforschung und klinischem Handeln zu schlagen. Ihr Ansatz ist die Beschreibung eines endogenen Melatonindefizites zur klinischen Verifizierung von Störungen des circadianen Systems sowie die Beschreibung der Wirkungen von exogenem Melatonin.

Melatonin ist der Vermittler der Information „Dunkel“ an den Organismus<sup>9</sup>. Es kommt ihm damit eine zentrale Rolle in der Regulation des circadianen Systems zu. Aus der vorgelegten Arbeit sind vier Resultate aus hypothesengeleiteten, konfirmatorischen Studien herauszustellen. 1.) Das eingeführte Konzept des Degree of Pineal Calcification (DOC) ist ein Melatonin Defizitmarker; 2.) Melatonin normalisiert REM-Schlaf; 3.) Melatonin stärkt die Amplitude des circadianen Systems; 4.) Richtlinien zur Anwendung von exogenem Melatonin.

Die ersten Assoziationen von DOC zu schlafbezogenen Störungen deuten an, daß DOC sich als ein globaler Vulnerabilitätsmarker des circadianen Systems erweisen könnte. Nach unseren Studien erscheint ein hoher DOC-Wert ein einfach und reliabel meßbarer, biologischer Marker für eine Melatonin-Substitutionstherapie zu sein. Die Hauptkandidaten als Symptome der Erkrankungen im Rahmen eines Melatonindefizites

(Hypopinealismus) sind Störungen des circadianen Systems mit abgeflachter Amplitude circadianer Rhythmen. Eine direkt ableitbare Konsequenz abgeflachter circadianer Rhythmen ist die Reduktion der Gesamtmenge Schlaf und eine Beeinträchtigung der Schlafkontinuität<sup>9</sup>. Sämtliche hierfür bekannten Erkrankungen, insbesondere solche mit quantitativen und qualitativen REM-Schlafstörungen, sind somit möglicherweise mit einem Melatonindefizit verbundene Erkrankungen. Neben den primären Schlafstörungen gehören hierzu viele Alterserkrankungen bzw. Erkrankungen, die gehäuft bei Schichtarbeitern auftreten<sup>125</sup>, letztlich auch die im metabolischen Syndrom zusammengefaßten Alterserkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck und Fettleibigkeit<sup>3</sup>.

Die Behandlung circadianer Rhythmusstörungen bzw. der durch circadiane Rhythmusstörungen verursachten weiteren Erkrankungen sind durch die Applikation der Zeitgeber Licht und Melatonin möglich. Die Anwendung von Lichttherapie wird jedoch eingeschränkt durch hohe Gerätekosten, Zeitaufwand, Unhandlichkeit der Geräte und eingeschränkte Bestimmbarkeit von geeignetem Applikationszeitpunkt und notwendiger Dosierung. Veränderungen des Glaskörpers, der Netzhaut bzw. deren non-visueller Photorezeptoren können die Wirksamkeit beeinträchtigen<sup>70</sup>.

Die vorgelegten Arbeiten zeigen, daß Melatonin die 24-Stunden Variation circadian rhythmisierter Parameter erhöht und damit die Koordination der entsprechenden Prozesse verstärkt. Melatonin normalisiert und ist einfach applizierbar. Die zur Behandlung mit Melatonin in Frage kommenden Erkrankungen erstrecken sich damit neben den direkt schlafbezogenen Störungen, das heißt zum Beispiel sämtliche psychiatrische Erkrankungen, über weite Teile der Medizin. Drei Beispiele: 1.) Die Effektivität einer Chemotherapie bei Tumoren variiert mit dem Zeitpunkt der Applikation über den Tag<sup>127</sup>. Hier könnte z.B. die Synchronisierung von circadianen Rhythmen im Vorfeld einer solchen Behandlung den bestmöglichen Zeitpunkt für eine Applikation von Chemotherapeutika vorbestimmen, die Effektivität steigern, die anzuwendende Dosis und damit Nebenwirkungen reduzieren. 2.) Ein Prädiktor für Sterblichkeit von Patienten mit koronaren Herzerkrankungen ist verringerte Herzratenvariabilität, ein Parameter, der wesentlich durch circadiane Rhythmik beeinflußt ist<sup>128</sup>. Eine Wiederherstellung der 24-Stunden Variation der Herzratenvariabilität durch Melatonin könnte die Therapie-Ergebnisse für diese Erkrankung verbessern. 3.) Normotensiver Blutdruck veränderte sich bei unseren Patienten unter Melatonin nicht. Hingegen entwickelten zwei Patienten mit

Bluthochdruck unter Melatonin einen Normotonus. Dies ist in Einklang mit einer vorläufigen Studie, in der hypo- und hypertensive Patienten unter Melatonin einen Normotonus entwickelten, während normotone Patienten keine Veränderungen des Blutdrucks zeigten<sup>129</sup>.

Eine weitere therapeutische Richtung zeigt unsere Arbeit zu DOC und Saisonalität an<sup>93</sup>. Das Ergebnis, daß DOC mit Non-Saisonalität assoziiert ist, ist im Einklang mit der Melatoninsuppressionstheorie bei SAD. Sie besagt, daß Lichttherapie bei SAD über eine Suppression von Melatonin wirke. Lichttherapie ist die wirksamste Therapie bei SAD, jedoch nur bedingt praktikabel. Das Ergebnis suggeriert, daß die Applikation eines Melatoninantagonisten eine einfache und wirksame Therapiealternative für dieses häufige Krankheitsbild sein könnte.

Neben ihren Beiträgen zur Diagnostik und Therapie gibt die vorliegende Arbeit Hinweise auf die Wirkungsweise von Melatonin und daraus abgeleitet Vorgaben für die bei der Untersuchung der Wirkungen zu verwendenden Studiendesigns<sup>101</sup>. Diese sind anders als die bisher verwendeten und erklären die Heterogenität der bestehenden Untersuchungsberichte<sup>118;120</sup>.

Der hier vorgestellte circadian sleep propensity index - CSPI wäre der erste verfügbare Funktionsparameter für das circadiane System, der in Routineuntersuchungen eingesetzt werden könnte. Ein solcher Index könnte ein globales Maß für die Stärke der circadianen Schlafbereitschaft, das heißt für die Gesamtheit der Amplituden circadianer Rhythmen darstellen, müsste aber in weiteren Studien validiert werden. Er wäre ein Instrument zur Bestimmung der Behandlungsindikation und zur Evaluation des Therapieerfolges bei Störungen mit interner Desynchronisation.

Viele Bereiche der Medizin könnten aus der Möglichkeit, Phasenlage und Amplitude des circadianen Systems zu bestimmen, profitieren. Zwei Beispiele: 1.) Es gibt kaum einen Laborparameter im Blut, der nicht eine circadiane Variation erfährt. Deshalb werden Blutentnahmen zumeist morgens durchgeführt. Viele Menschen haben jedoch verschobene Phasenlagen (Morgen- und Abend-Typen) oder sind desynchronisiert. 2.) Neurotransmitter-Konzentrationen, Rezeptor-Affinität und Dichte variieren circadian<sup>32</sup>. Die Bestimmung von Phase und Amplitude des circadianen Systems als Störvariable könnte viele Ergebnisse aus Blutentnahmen oder aber zum Beispiel aus Rezeptorbindungsstudien mit PET und SPECT klarer gestalten.

Die gemachten Erkenntnisse implizieren Auswirkungen für die Pathogenese, Diagnose und Therapie von Erkrankungen vieler Fachrichtungen. Mit Melatonin steht jetzt erstmalig eine Substanz zur Verfügung, die einfach applizierbar ist und gut toleriert wird. Die Methode DOC und der vorgeschlagene circadian sleep propensity index ermöglichen die Diagnose circadianer Rhythmusstörungen bzw. eine Verifizierung eines Therapieerfolges. Die vorgestellten Arbeiten können damit das Gebiet klinische Chronobiologie in seiner Entwicklung vorantreiben.

## 4.2. Schlafmedizin

Epidemiologische Zahlen zeigen 10-20 Prozent einer Normalbevölkerung als behandlungsbedürftige Patienten mit schlafbezogenen Störungen bzw. unerholsamem Schlaf an, wobei ca. 70 Prozent der Störungen dem neurologisch-psychiatrischen Bereich zuzuordnen sind<sup>130;131</sup>. Die gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Folgen zeichnen sich ab<sup>132</sup>.

Trotz dieses hohen Bedarfs stehen in Deutschland nur 20 neurologisch-psychiatrische Labore zur Verfügung mit einer Jahreskapazität von maximal 7-8.000 polysomnographisch untersuchbaren Patienten. Ein Grund hierfür ist die Tatsache, daß noch für wenige der mittlerweile über 100 in der Internationalen Klassifikation der Schlaf-Störungen (ICSD) definierten Störungen spezifische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen<sup>133;134</sup>.

Die vorgelegten Arbeiten zeigen die Bedeutung von Melatonin für das circadiane System und dessen Beeinflussung durch exogenes Melatonin auf. Die angewandte Methode ist die Untersuchung des Schlaf-Wach Verhaltens. Circadiane Rhythmusstörungen werden im wesentlichen in der Schlafmedizin diagnostiziert und behandelt. Unsere Arbeiten zeigen aber, daß Melatonin über das circadiane System nicht nur circadiane Rhythmusstörungen sondern darüber hinaus auch weitere (Kern)erkrankungen der Schlafmedizin beeinflußt<sup>74</sup>.

In der kontrollierten Behandlungsstudie bei Patienten mit reduzierter REM-Schlafdauer verbesserte sich auch die klinische Symptomatik bei Patienten mit so unterschiedlichen Erkrankungen wie Restless Legs Syndrom (RLS), Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMD), Narkolepsie, REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) und idiopathischer Insomnie<sup>74</sup>. Daß Patienten mit so ätiologisch unterschiedlichen Erkrankungen profitierten, unterstützt die Annahme, daß Melatonin

auf einen der Basismechanismen der Schlaf-Wach Regulation einwirkt. Offenbar normalisiert Melatonin die Koordination circadian rhythmisierter Parameter. Daraus ergeben sich neue und risikoarme Therapie-Optionen für viele schlafbezogene Störungen. Auch wenn die Wirksamkeit von Melatonin bei diesen Erkrankungen zuerst in randomisierten, klinischen Studien nachgewiesen werden muß, so weisen die vorgelegten Erstbeschreibungen neue Therapiemöglichkeiten für schwerwiegende und schwer zu behandelnde Erkrankungen.

Unsere Ergebnisse zu Melatonin bei RBD Patienten wurden von einer anderen Arbeitsgruppe in einer offenen Studie<sup>135</sup>, und von uns in einer placebo-kontrollierten Studie repliziert (zur Publikation eingereicht). Die einzige bisher wirksame Therapie mit Clonazepam birgt die bekannten Gefahren chronischer Benzodiazepin-Einnahme. Mit Melatonin steht jetzt eine wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapie für das Erkrankungsbild der REM-Schlaf Verhaltensstörung zur Verfügung.

Unser Vorschlag hinsichtlich der Wirkmechanismen von Melatonin bei PLMD und RLS wird unterstützt durch die neue Beobachtung einer circadianen Modulation von PLM's sowie der circadianen Verteilung des Unruhegefühles bei RLS<sup>136;137</sup>. Gerade in Bezug auf motorische Störungen sei darauf hingewiesen, daß spontanmotorische Aktivität erheblich circadian beeinflusst ist. Die circadiane Rhythmisierung spontanmotorischer Aktivität ist auf der Verhaltensebene das wichtigste Untersuchungsparadigma der chronobiologischen Tierforschung. Hier wird die circadiane Rhythmik durch die Variation der motorischen Aktivität im Laufrad gemessen.

Unsere Fallbeschreibungen, zusammen mit dem Wirkungsnachweis bei Patienten mit PLMD und Restless Legs Syndrom (RLS) durch unsere randomisierten Studien sollten Anlaß sein, die Wirkung von Melatonin bei PLMD und RLS kontrolliert zu untersuchen. Darüber hinaus erscheint es lohnenswert, den Einfluß des circadianen Systems in Bezug auf die Ätiopathogenese dieser und anderer motorischer Erkrankungen zu untersuchen.

Die Schlafmedizin hat wie kein anderes Fach chronobiologische Grundlagen in Krankheitskonzepte eingebunden. Chronobiologie ist integraler Bestandteil der Schlafmedizin und -forschung. Da Schlafstörungen in vielen Bereichen der Medizin auftreten, erscheint die Schlafmedizin dazu prädestiniert, chronobiologisches Grundlagenwissen in die Medizin einzubringen.

### 4.3. Psychiatrie

Verhaltensbeobachtungen bei Patienten (Morgentief und Früherwachen bei depressiven Patienten, Wirksamkeit von Schlafentzug, Schlaf-Wach Rhythmus Zerstörung bei dementen Patienten) haben schon früh zu Überlegungen geführt, die Störungen der Zeitorganisation als Ursache vieler psychiatrischer Erkrankungen postulierten<sup>138</sup>. Umfangreiche Forschungsarbeiten gerade in Deutschland am Ende der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts haben aber aufgrund der fehlenden Verifizierbarkeit circadianer Funktionalitätsparameter keine Konsequenzen für die klinische Diagnose und Therapie gehabt, so daß Chronobiologie heute keinen festen Platz in der Psychiatrie einnimmt<sup>139;140</sup>.

Ein konsistenter Befund bei affektiven und dementiellen Erkrankungen ist die Abflachung der Amplitude circadianer Rhythmen<sup>70;139;141</sup>. Ein hoher DOC-Wert, als Marker eines Melatonindefizites, könnte sich als ein Vulnerabilitätsmarker für die genannten Erkrankungen erweisen. Umgekehrt weisen die Befunde darauf hin, daß ein niedriger DOC-Wert ein Prädiktor für das Ansprechen auf Lichttherapie sowohl bei saisonalen als auch bei non-saisonalen depressiven Störungen sein könnte.

Die Symptomverbesserung in unserer offenen Melatonin-Behandlungsstudie bei Alzheimerpatienten mit nächtlicher Unruhe bestätigt andere Arbeiten, die bei gleicher Indikation Licht oder Melatonin eingesetzt haben<sup>113;142</sup>. Auch wenn eine ursächliche Behandlung damit noch nicht vorliegt, so stellt Melatonin hier eine nebenwirkungsarme Alternative zu den bisherigen Behandlungsoptionen dar. Bei der Hälfte der behandelten Patienten konnte durch die Behandlung mit Melatonin eine Dauerhospitalisierung verhindert werden<sup>113</sup>.

Die vorgelegten Arbeiten zeigen, daß Melatonin beeinträchtigten REM-Schlaf qualitativ verbessert und/oder quantitativ vermehrt<sup>73;74</sup>. REM-Schlaf hat wichtige Funktionen in der zerebralen Maturation, für neuronale Plastizität (damit für Gedächtnis-Konsolidierung und Lernprozesse), sowie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für die Koordination metabolischer Prozesse. Damit hat REM-Schlaf überragende Bedeutung für die Funktionalität des Gehirns. Andererseits ist für fast jede (psychiatrische) Erkrankung, in deren Zusammenhang Polysomnographien durchgeführt wurden, gezeigt worden, daß REM-Schlaf quantitativ oder qualitativ beeinträchtigt ist<sup>134</sup>. Dementielle Erkrankungen gehen mit einer charakteristischen Reduktion von REM-Schlaf einher<sup>143</sup>. Fast jedes bislang in der Polysomnographie untersuchte Medikament, selbst primär nicht psychotrope Substanzen, beeinflußt REM Schlaf<sup>144</sup>. Es

scheint lohnenswert, den Einfluß von Melatonin auf die durch REM-Schlaf beeinflussten Prozesse, insbesondere für kognitive Störungen zu untersuchen.

Durch die einfache Applikation einer sicheren Substanz zeichnen sich damit vielleicht sogar ursächliche Behandlungen für einige psychiatrischen Erkrankungen ab. Darüber hinaus ergibt sich eine neue Therapiemöglichkeit für eine häufige und häufig therapieresistente Nebenwirkung insbesondere von psychotropen Substanzen: qualitative und quantitative Störungen des Schlafs<sup>98;144</sup>.

Regulationsmechanismen des Gehirns während Schlaf differieren von denen im Wachzustand. Psychotrope Substanzen am Tag gegeben, um die Funktionalität im Wachzustand zu restorieren, wirken in die Nacht hinein und bewirken oft mit dem Schlafprozeß unvereinbare Veränderungen des Gehirns<sup>145</sup>. Falls es sich bestätigen sollte, daß Melatonin die circadiane Schlafbereitschaft stärkt, könnte sich Melatonin als eine geeignete Zusatzmedikation erweisen, die Nebenwirkung Schlafstörung psychotroper Substanzen zu reduzieren.

Vor 25 Jahren war Chronobiologie ein wichtiges Thema in der Psychiatrie. Die neu gewonnenen Erkenntnisse über die Existenz einer inneren Uhr beim Menschen, deren Mechanismen und die Beeinflussung der Physiologie des Menschen durch Licht, paßten zu Auffälligkeiten, die bei psychiatrischen Patienten gesehen wurden (z.B. Morgentief, Früherwachen, Zerstörung des Tag-Nacht Rhythmus). Die Untersuchungen ergaben aber nur wenige klare Ergebnisse, insbesondere keine von praktischer Relevanz. Die Klinische Psychiatrie verlor ihr Interesse an Chronobiologie.

Heute weiß man, daß die Untersuchungsmethoden nicht ausgereift genug waren, um die Theorien im Experiment zu bestätigen. Die Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren viele Funktionsweisen des komplizierten circadianen Systems und die Möglichkeiten seiner Beeinflussung aufgeklärt<sup>145;146</sup>. Aufgrund des derzeitigen Kenntnisstandes müssen die vor 25 Jahren durch die psychiatrische Forschung untersuchten Theorien nicht als falsifiziert, sondern als methodisch unzureichend untersucht bezeichnet werden<sup>139</sup>. Es erscheint überaus lohnenswert, die bekannten Theorien mit neuen Methoden zu untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Schlaf beeinflusst neuronale Plastizität, Gehirnmaturation, Gedächtniskonsolidierung, Lernvorgänge, die Koordination metabolischer Prozesse und die Integrität des Immunsystems. Damit hat ein qualitativ gut ausgeprägter Schlaf von hinreichender Länge herausragende Bedeutung für die Funktion von Körper und Gehirn. Das circadiane System des Menschen treibt, steuert, koordiniert und/oder moduliert die 24-Stunden-Variation fast jeder bislang untersuchten physiologischen und psychologischen Variablen. Der auffälligste circadiane Rhythmus ist der von Schlaf/Wach. Endogenes Melatonin wird in Abhängigkeit von der Inneren Uhr und bei gleichzeitiger Dunkelheit aus der Epiphyse freigesetzt. Durch seine lipophile Eigenschaft kann Melatonin in jede Zelle des menschlichen Körpers gelangen und gibt dort die Information nächtliche Dunkelheit weiter. Die jeweilige Zelle bzw. das jeweilige Organ unterstützt dann nächtliche Aktivitäten, beim Menschen z.B. Schlaf.

In der vorgelegten Arbeit wird die Methode DOC (degree of pineal calcification) als Konzept für ein Melatonindefizit vorgestellt. Es wird der Nachweis erbracht, dass DOC die intraindividuelle Kapazität der Epiphyse, Melatonin zu sezernieren, anzeigt. In zwei Untersuchungen konnten als klinische Korrelate eines Melatonindefizits Alzheimer-Demenz und quantitativ reduzierter REM-Schlaf mittels DOC nachgewiesen werden.

Metaanalysen haben in den vergangenen zwei Jahren die kontrollierten Studien zur Wirkung von exogenem Melatonin auf gestörten menschlichen Schlaf zusammengefasst. Das übereinstimmende Urteil ist, dass Melatonin nur einen geringen Effekt zeigt. In der vorgelegten Arbeit werden Argumentationsketten aufgeführt, die grundlegende methodische Besonderheiten zur Untersuchung von exogenem Melatonin darlegen. Der wesentliche Schluss ist es, dass die bislang verwendeten Untersuchungsmethoden, die für Hypnotika angewandt werden, für Melatonin nicht geeignet sind. Auf Basis dieser Überlegungen wurden zwei kontrollierte Studien durchgeführt. In diesen Studien konnte die Wirkung von exogenem Melatonin auf quantitativ reduzierten bzw. qualitativ gestörten REM-Schlaf nachgewiesen werden.

Die vorgelegte Arbeit leistet somit zwei Beiträge: Erstens, das Konzept und die Methode DOC sind geeignet, klinische Syndrome eines Hypopinealismus anzuzeigen, welches in der Zukunft z. B. zu einer Substitutionsindikation führen könnte. Zweitens, durch den Nachweis der Wirkung von exogenem Melatonin auf gestörten REM-Schlaf konnte zum einen ein vorher nicht bekannter Wirkmechanismus und zum anderen bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung erstmalig die Wirksamkeit von exogenem Melatonin bei einer operationalisierten schlafbezogenen Störung nachgewiesen werden.

## 5. Literatur

1. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*. 2001;30:275-287.
2. Maquet P. Sleep on it! *Nat Neurosci*. 2000;3:1235-1236.
3. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-1439.
4. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3597-3603.
5. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418:935-941.
6. Reppert SM. A clockwork explosion! *Neuron*. 1998;21:1-4.
7. Breakthrough of the year. The runners-up. *Science*. 1998;282:2157-2161.
8. Turek FW. Circadian rhythms: from the bench to the bedside and falling asleep. *Sleep*. 2004;27:1600-1602.
9. Utiger RD. Melatonin-the hormone of darkness. *N Engl J Med*. 1992;327:1377-1379.
10. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. 1 ed. University Press: Cambridge; 1995.
11. Tramontin AD, Brenowitz EA. Seasonal plasticity in the adult brain. *Trends Neurosci*. 2000;23:251-258.
12. Wehr TA. Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythms*. 1997;12:518-527.
13. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*. 2002;360:1840-1842.
14. Hendricks JC, Sehgal A, Pack AI. The need for a simple animal model to understand sleep. *Prog Neurobiol*. 2000;61:339-351.
15. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJM, Sagi D. Dependence on REM sleep and overnight improvement and perceptual skill. *Science*. 1994;265:679-682.
16. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science*. 2005.
17. Benington JH, Heller HC. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Res*. 1995;681:141-146.
18. Stickgold B, Schirmer B, Patel V, Whidbee D, Hobson JA. Visual discrimination learning: both REM and NREM sleep are required. *Sleep*. 1998;21:256.
19. Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*. 2000;3:1335-1339.
20. Benington JH, Frank MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*. 2003;69:71-101.
21. Borbély AA, Achermann P. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *J Sleep Res*. 1992;1:63-79.
22. Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;63:414-425.
23. Aeschbach D, Postolache TT, Sher L, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. Evidence from the waking electroencephalogram that short sleepers live under higher homeostatic sleep pressure than long sleepers. *Neuroscience*. 2001;102:493-502.
24. 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;88:26-30.
25. Akerstedt T, Gillberg M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep*. 1981;4:159-169.
26. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:16-54.
27. Clayton JD, Kyriacou CP, Reppert SM. Keeping time with the human genome. *Nature*. 2001;409:829-831.
28. 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-R857.

29. Kunz D, Mahlberg R. Melatonin: A Chronobiotic that not only Shifts Rhythms. In: Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, eds. *Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Diseases*. Landes Biosciences; 2004:1-11.
30. Kunz D, Zully J. Zirkadiane und Zirkannuale Rhythmen der Befindlichkeit. In: Kasper S, Möller HJ, eds. *Herbst/Winterdepression und Lichttherapie*. Wien/New York: Springer; 2005:213-221.
31. Van Cauter E, Plat L, Leproult R, Copinschi G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Horm Res*. 1998;49:147-152.
32. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol*. 1987;29:219-259.
33. Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee CC, van der Horst GT, Hastings MH, Reppert SM. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*. 2000;288:1013-1019.
34. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard S, Minors D, Totterdell P, Waterhouse J. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:145-152.
35. Wyatt JK, Cecco AR, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol*. 1999;277:R1152-R1163.
36. Bruguerolle B. Chronopharmacology. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Paris: Springer-Verlag; 1992:114-137.
37. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *The Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. New York: Oxford University Press; 1991.
38. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*. 1997;389:512-516.
39. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000;289:2344-2347.
40. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*. 2000;288:682-685.
41. von Gall C, Garabette ML, Kell CA, Frenzel S, Dehghani F, Schumm-Draeger PM, Weaver DR, Korf HW, Hastings MH, Stehle JH. Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat Neurosci*. 2002;5:234-238.
42. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295:1070-1073.
43. Deboer T, Tobler I. Slow waves in the sleep electroencephalogram after daily torpor are homeostatically regulated. *Neuroreport*. 2000;11:881-885.
44. Hofman MA, Swaab DF. Seasonal changes in the suprachiasmatic nucleus of man. *Neurosci Lett*. 1992;139:257-260.
45. 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* JID - 0372435. 1989;46:823-833.
46. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:176-184.
47. Wirz-Justice A. Beginning to see the light. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:861-862.
48. Kitay JI, Altschule MD. *The Pineal Gland*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1954:79-95.
49. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80:2587-2589.
50. Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips LS. Melatonin synthesis in the pineal gland: Control by light. *Science*. 1963;142:1071-1073.
51. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210:1267-1269.
52. Reppert SM, Weaver DR. Melatonin madness. *Cell*. 1995;83:1059-1062.
53. Turek FW. Melatonin hype hard to swallow. *Nature*. 1996;379:295-296.

54. Pierpaolini W, Regelson W, Colman C. *The Melatonin Miracle Nature's Age-Reversing, Disease-Fighting, Sex-Enhancing Hormone*. 1 ed. New York: Simon & Schuster; 1995.
55. Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:787-791.
56. Lamberg L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA*. 1996;276(13):1011.
57. Lewy AJ, Tetsuo M, Markey SP, Goodwin FK, Kopin IJ. Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:204-205.
58. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat*. 1981;162:287-313.
59. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991;12:151-180.
60. Daya S, Nonaka KO, Buzzell GR, Reiter RJ. Heme precursor 5-aminolevulinic acid alters brain tryptophan and serotonin levels without changing pineal serotonin and melatonin concentrations. *J Neurosci Res*. 1989;23:304-309.
61. Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Munoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*. 1999;284:502-504.
62. Zatz M. Sensitivity and cyclic nucleotides in the rat pineal gland. *J Neural Transm Suppl*. 1978;97-114.
63. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*. 1974;184:1341-1348.
64. Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 *in press*
65. Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L. 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;71:319-330.
66. Sandyk R, Kay SR. Pineal calcification in schizophrenia. Relationship to age of onset and tardive dyskinesia [letter]. *Schizophr Res*. 1991;5:85-86.
67. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Kemali D, Reiter RJ. Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res*. 1992;7:77-84.
68. Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pevet P, Ravid D, Swaab DF. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1990;528:170-174.
69. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Torano JS, Van Kan HJ, Fischer DF, Ravid R, Swaab DF. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5898-5906.
70. Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2003;38:199-206.
71. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-195.
72. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol*. 2004;39:1723-1729.
73. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord*. 1999;14:507-511.
74. Kunz D, Mahlberg R, Muller C, Tilmann A, Bes F. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:128-134.
75. Gerdin MJ, Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin-mediated regulation of human MT(1) melatonin receptors expressed in mammalian cells. *Biochem Pharmacol*. 2004;67:2023-2030.
76. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermudez MA, Hudson RL, Earnest DJ, Gillette MU, Dubocovich ML. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J*. 2004;18:1646-1656.
77. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stoter C, Wolf KJ, Herrmann WM. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:765-772.

78. Zimmermann RA, Bilaniuk LT. Age-Related Incidence of Pineal Calcification Detected by Computed Tomography. *Radiology*. 1982;142?:659-662.
79. Alcolado JC, Moore IE, Weller RO. Calcification in the human choroid plexus, meningiomas and pineal gland. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986;12:235-250.
80. Bojkowski CJ, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol*. 1990;33:435-444.
81. Commentz JC, Fischer P, Stegner H, Winkler P, Helmke K, Willig RP. Pineal calcification does not affect melatonin production. *Journal of Neural Transmission*. 1986;21:481.
82. Vollrath L. The pineal organ. In: Oksche A, Vollrath L, eds. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. 7 ed. Springer: Berlin; 1981.
83. Karasek M. Ultrastructure of the mammalian pineal gland: its comparative and functional aspects. *Pineal Research Reviews*. 1983;1:1-48.
84. Wetterberg L, Iselius L, Lindsten J. Genetic regulation of melatonin excretion in urine. A preliminary report. *Clin Genet*. 1983;24:399-402.
85. Gomez BA, Gomez BA, Malpaux B, Daveau A, Taragnat C, Chemineau P. Genetic variability in melatonin secretion originates in the number of pinealocytes in sheep. *J Endocrinol*. 2002;172:397-404.
86. Coon SL, Zarazaga LA, Malpaux B, Ravault JP, Bodin L, Voisin P, Weller JL, Klein DC, Chemineau P. Genetic variability in plasma melatonin in sheep is due to pineal weight, not to variations in enzyme activities. *Am J Physiol*. 1999;277:E792-E797.
87. Schmidt F, Penka B, Trauner M, Reinsperger L, Ranner G, Ebner F, Waldhauser F. Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1221-1225.
88. Hasegawa A, Ohtsubo K, Mori W. Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168 human autopsy cases. *Brain Res*. 1987;409:343-349.
89. 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;82:187-191.
90. Schmitz S, Heidenreich J, Platzek I, Kunz D, Mahlberg R, Wolf K. Computed tomography of the human pineal gland for study of the sleep-wake rhythm: Reproducibility of a semi-quantitative approach. submitted. 2005.
91. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. *J Biol Rhythms*. 1997;12:604-617.
92. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*. 2005;38:145-152.
93. 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.
94. Cassone VM. The pineal gland influences rat circadian activity rhythms in constant light. *J Biol Rhythms*. 1992;7:27-40.
95. Deacon S, English J, Tate J, Arendt J. Atenolol facilitates light-induced phase shifts in humans. *Neurosci Lett*. 1998;242:53-56.
96. Rusak B, Yu GD. Regulation of melatonin-sensitivity and firing-rate rhythms of hamster suprachiasmatic nucleus neurons: pinealectomy effects. *Brain Res*. 1993;602:200-204.
97. Pandi-Perumal SR, Cardinali D. *Melatonin: Biological Basis of its Function in Health and Disease*. Landes Biosciences; 2005.
98. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1119-1121.
99. Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep*. 1997;20:899-907.
100. Czeisler CA, Cajochen C, Turek FW. Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000:400-406.
101. Kunz D. Chronobiotic protocol and circadian sleep propensity index: New tools for clinical routine and research on melatonin and sleep. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:139-146.
102. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics-drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther*. 1996;69:15-36.
103. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 1997;19:91-102.

104. Hunt AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML. Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:C110-C118.
105. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet.* 1991;337:1121-1124.
106. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 1901;1:CD001520.
107. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 2000;343:1070-1077.
108. Myers BL, Badia P. Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanisms and interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995;19:553-571.
109. Swaab DF. Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it". *Neurobiol Aging.* 1991;12:317-324.
110. van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C, Neve P, Van Cauter E. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol.* 1991;260:E651-E661.
111. Kunz D, Bes F. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. *Neuropsychobiology.* 1997;36:211-214.
112. Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. *Sleep.* 2001;24:183-187.
113. Mahlberg R, Kunz D, Sutej I, Kühl KP, Hellweg R. Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer's disease: An open-label pilot study using actigraphy. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:456-459.
114. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002;25:120-138.
115. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci.* 1995;15:3526-3538.
116. Bes FW, Jobert M, Müller LC, Schulz H. The diurnal distribution of sleep propensity: experimental data about the interaction of the propensities for slow-wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res.* 1996;5:90-98.
117. Wurts SW, Seidel WF, Dement WC, Edgar DM. Effects of suprachiasmatic nucleus lesions on REM sleep continuity. *Sleep Res.* 1997;26:758.
118. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess.* 2004;1-7.
119. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9:41-50.
120. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 2005;9:5-9.
121. Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Bauer VK, Cutler NL, Thomas KH. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. *Ciba Found Symp.* 1995;183:303-317.
122. Blau A, Tilmann A, Kunz D. REM-beta: A new parameter to describe circadian functionality from the hypnogram? *Sleep.* 2001;24 Suppl:A401.
123. Roth T, Richardson G. Commentary: is melatonin administration an effective hypnotic? *J Biol Rhythms.* 1997;12:666-669.
124. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:552-558.
125. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet.* 1986;2:89-92.
126. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet.* 2001;358:999-1005.
127. Gorbacheva VY, Kondratov RV, Zhang R, Cherukuri S, Gudkov AV, Takahashi JS, Antoch MP. Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:3407-3412.
128. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med.* 1999;50:249-261.

129. Zhdanova I, Taylor JA, Leclair OU, Wurtman RJ. Effects of melatonin on blood pressure in people over 50 years old. *Sleep*. 1998;21:213.
130. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *JAMA*. 1989;262:1479-1484.
131. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005;165:35-41.
132. Chilcott LA, Shapiro CM. The socioeconomic impact of insomnia - an overview. *PharmacoEconomics*. 1996;10 Suppl 1:1-14.
133. Diagnostic Classification Steering Committee T. *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual*. American Sleep Disorders Association: Rochester, MN; 1990.
134. Kryger M, Roth T, Dement W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
135. Boeve BF. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder: Response in 8 patients. *Sleep*. 2001;24:A35.
136. Duffy JF, Winkelman JM, Riel E, Dijk DJ, Czeisler CA. Circadian modulation of PLMS. *Sleep*. 2001;24:A100-A101.
137. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*. 2004;55:372-380.
138. Wehr TA, Goodwin FK. *Circadian rhythms in psychiatry*. Pacific Grove, CA: Boxwood Press; 1983.
139. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995:999-1017.
140. Kunz D, Herrmann WM. Sleep-wake cycle, sleep-related disturbances, and sleep disorders: a chronobiological approach. *Compr Psychiatry*. 2000;41:104-115.
141. von Zerssen D, Barthelmes H, Dirlich G, Doerr P, Emrich HM, von Lindern L, Lund R, Pirke KM. Circadian rhythms in endogenous depression. *Psychiatry Res*. 1985;16:51-63.
142. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int*. 2000;17:419-432.
143. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*. 2004;56:487-496.
144. Kales A. *The Pharmacology of Sleep*. Berlin: Springer; 1995.
145. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Multilevel regulation of the circadian clock. *Nature Reviews*. 2000;1:59-67.
146. Young MW. Life's 24-hour clock: molecular control of circadian rhythms in animal cells. *Trends Biochem Sci*. 2000;25:601-606.

## Danksagung

Ich danke meinen Eltern, die mir das mitgegeben haben, was ich glaube, einen Arzt und Forscher ausmachen sollte, meinen Freunden, daß sie mir das Leben gezeigt haben.

Ich danke Herrn Professor Wolfgang Schörner dafür, daß er mir die Grundsätze wissenschaftlichen Arbeitens beigebracht hat, Herrn Professor Hanfried Helmchen dafür, daß ich in der von ihm geprägten Klinik die Ansprüche Jaspers an einen Arzt erfahren und in Zeiten ökonomischer Zwänge viele der in dieser Arbeit beinhalteten Studien durchführen durfte, Herrn Professor Werner Martin Herrmann, daß ich in seinem Labor Schlafmedizin kennengelernt habe und Herrn Professor Andreas Heinz, daß er meine Habilitation unterstützt.

Ich danke den Schlafforschern und Chronobiologen dafür, daß sie mich mit der Begeisterung für ihr Gebiet angesteckt haben. Ich danke den Patienten für das Vertrauen, mir ihre Symptome zu beschreiben, die der Ideenpool für meine Forschung waren, und an Studien teilzunehmen, die dem medizinischen Fortschritt dienten und für sie selbst nicht immer therapeutische Konsequenzen versprachen.

Ich danke meiner Arbeitsgruppe Chronobiologie, besonders Richard Mahlberg, Amely Tilmann und Cordula Müller, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre. Ich danke Euch für Euer Vertrauen. Ich danke meinem Freund und Lehrer Erik Bes, der mir unter anderem in meiner ersten Begeisterung für das Gebiet Wegweiser gewesen ist und den Kontakt zu Melatonin hergestellt hat.

Ich danke meiner Frau für alles und entschuldige mich bei meinen Kindern.

## Erklärung

gemäß § 4 Abs. 3 (k) der Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- von mir mit Schreiben vom 31.05.2001 die Eröffnung des Habilitationsverfahrens an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität beantragt wurde; der Antrag wurde vom Fakultätsrat am 10.07.2001 beraten und zurückgestellt; das Verfahren wurde nicht eröffnet,
- darüber hinaus weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift