

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**DFP/CME: Melatonin – Stellenwert
in der Pathophysiologie und
Therapie der Demenz vom
Alzheimerstyp // Melatonin –
importance in pathophysiology and
therapy of Alzheimer's disease**

Seidel S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (2), 58-62

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimerstyp



S. Seidel

Kurzfassung: Die Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) ist die häufigste Demenzform mit einer ansteigenden Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Die persönliche und finanzielle Belastung der Betreuungspersonen („Caregiver“) ist u.a. durch die begleitenden Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen hoch.

Melatonin ist ein pleiotropes Neurohormon, das großteils in der Glandula pinealis produziert wird und hauptsächlich für seine chronobiotischen Wirkungen bekannt ist. Mit steigendem Lebensalter kommt es zu einer Abnahme der nächtlichen maximalen Melatoninspiegel und dadurch zu einer vermehrten Schlaffragmentation und Störung des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus. Diese Veränderungen gehen bei älteren Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine kognitive Einschränkung einher.

Melatonin und dessen Metaboliten modulieren mehrere Prozesse, die in der Pathophysiologie der DAT eine wesentliche Rolle spielen (A β -Ablagerung, Formierung von Neurofibrillenbündeln). Klinische Studien an Patienten mit „mild cognitive impairment“ oder DAT konnten

unter Gabe von Melatonin eine Verbesserung der Schlafqualität, der Stimmung und der kognitiven Leistung zeigen. Leider variieren die verabreichten Melatindosen und die Methodik zur Erhebung der einzelnen klinischen Parameter zwischen den verschiedenen Studien signifikant. Prospektive Studien zum Einsatz von Melatonin bei kognitiv gesunden älteren Patienten liegen derzeit nicht vor.

Schlüsselwörter: Melatonin, Demenz, Alzheimer, Schlafstörungen

Abstract: Melatonin – importance in pathophysiology and therapy of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia with an increasing prevalence in the general population. The personal and financial caregiver burden due to e.g. sleep-wake-rhythm disorders is remarkably high. Therefore the need for preventive treatment options is high.

Melatonin is a pleiotropic neurohormon, secreted mainly by the pineal gland and known

mainly for its chronobiotic properties. With increasing age the nocturnal peak level of melatonin decreases, leading to sleep fragmentation and disruption of the circadian sleep-wake cycle and potentially increasing the rising for cognitive decline in the elderly.

Melatonin and its metabolites also modulate multiple pathways which play important roles in the pathophysiology of AD (e.g. A β deposition, formation of neurofibrillary tangles). Clinical studies with patients with mild cognitive impairment or AD have shown improved sleep efficiency, mood and cognitive performance. Unfortunately, dosing of exogenous melatonin and assessment of relevant clinical parameters varies significantly between the studies and to date, prospective studies in healthy elderly patients are lacking. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2019; 20 (2): 58–62.

Keywords: melatonin, dementia, Alzheimer, sleep disorders

■ Einleitung

Die Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) stellt die häufigste Demenzform in der Allgemeinbevölkerung dar. Die Erkrankung ist klinisch von einem progredienten kognitiven Abbau und behavioralen Störungen gekennzeichnet. Histopathologisch ist die DAT durch extrazelluläre Plaques mit Ablagerungen von A β [1] und intrazellulären Fibrillen aus hyperphosphoryliertem Tau charakterisiert [2]. Die hohe klinische Relevanz der DAT ergibt sich nicht nur aus der steigenden Prävalenz, sondern auch aus dem signifikanten sogenannten „Caregiver Burden“, i.e. der körperlichen, psychischen und finanziellen Belastung der Betreuungsperson(en).

Die aktuell verfügbaren medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen führen bestenfalls zu einer Symptumlinderung bzw. diskreten Verlangsamung des chronischen progredienten Krankheitsverlaufs. Da die A β -Produktion, die Hyperphosphorylierung, aber auch weitere non-amyloidogene Prozesse bereits Jahrzehnte vor der Manifestation klinischer Symptome einsetzen, gilt es in Zukunft zu erforschen, welche Substanzen einen Stellenwert in der präventiven bzw. krankheitsmodifizierenden Therapie haben. Ein aktueller Review zur „Pipeline“ der medikamentösen DAT-Therapie belegt, dass knapp zwei Drittel der Substanzen als potentiell krankheitsmodifizierend angesehen werden können und sich insgesamt ein Trend zu non-amyloidogenen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen abzeichnet [3].

Eingelangt am: 18.02.2019, angenommen nach Review am: 09.05.2019

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: stefan.seidel@meduniwien.ac.at

■ Melatonin – mehr als ein Schlafhormon

Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) ist ein pleiotropes Hormon, das zum Großteil in der Glandula pinealis und in geringeren Mengen in der Retina und von enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Mukosa produziert wird. Melatonin bindet u.a. an M1- und M2-Rezeptoren, die in der Retina, im Gehirn, aber auch im Herz, im Magen-Darm-Trakt, in der Leber und auf Lymphozyten zu finden sind [4, 5]. Die Melatoninproduktion wird durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) unter dem Einfluss der äußeren Lichtverhältnisse zirkadian reguliert, d.h. der Melatoninspiegel steigt ab dem Einbruch der Dämmerung an und erreicht zwischen 1:00 und 4:00 Uhr nachts den maximalen Wert.

In einer rezenten Metaanalyse von 19 Studien [6], die die Melatoninproduktion von gesunden Probanden mit einem Lebensalter von ≥ 65 Jahren untersuchten, fanden die Autoren eine Variabilität der maximalen Melatoninspiegel von 11,3 bis 90 pg/ml. Insgesamt kam es mit steigendem Alter zu einer Abnahme der maximalen nächtlichen Melatoninspiegel, wobei sich die Altersgruppe 65–70 Jahre ($p < 0,001$) sowie 70–75 Jahre ($p < 0,001$) signifikant von der Altersgruppe > 75 Jahre unterschieden. Die maximalen nächtlichen Melatoninspiegel wurden in der Altersgruppe 65–70 Jahre um 2:00 Uhr, in der Altersgruppe 70–75 Jahre um 3:00 Uhr und in der Altersgruppe > 75 Jahre um 4:00 Uhr erreicht (Abbildung 1).

Bei verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. Malignomen (Mamma- [7], Lungen [8] und Prostata-Ca [9]), Schizophrenie und Depression [10] wurde eine verminderte Melatoninproduktion beobachtet. Im Verlauf einer DAT kommt es im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen zu einer Reduktion

der nächtlichen Melatoninspiegel in Liquor cerebrospinalis, Serum und Urin [11, 12]. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit einer DAT eine verminderte Dichte der Melatoninrezeptoren in der Glandula pinealis und im okzipitalen Kortex dokumentiert werden [13].

Die Reduktion der Melatoninproduktion geht typischerweise mit einer Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und Schlaf-Wach-Störungen („Sundowning“) einher [14]. Schlaf-fragmentation und nicht erholsamer Schlaf wiederum führen zu vermehrter A β -Formation und -Aggregation [15, 16], neuroinflammatorischen Prozessen und gestörter Neuro- und Synaptogenese [17]. Eine rezente Übersichtsarbeit [18] identifizierte 3 Studien, die den prädiktiven Wert der Insomnie in Hinblick auf die Entwicklung einer DAT untersuchten [19–21]. Die beiden prospektiven Studien [20, 21] fanden auch nach Korrektur für Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Depression und ApoE4-Status eine signifikante Assoziation zwischen der Insomnie und dem Auftreten einer DAT. Es gilt allerdings zu erwähnen, dass die Daten zur Schlafqualität auf subjektiven Angaben beruhten und Schlafstörungen wie z. B. die Schlafapnoe nicht systematisch mit einer Polysomnographie ausgeschlossen wurden.

■ Therapie der Schlafstörungen bei DAT

Der Befund der progredienten Dysregulation der zirkadianen Rhythmen durch neurodegenerative Prozesse in Zentren der „inneren Uhr“ bei der DAT [22] bietet die rationale Grundlage für den Einsatz von exogenem Melatonin in der Behandlung von Schlafstörungen in dieser Patientengruppe. Melatonin fungiert hauptsächlich als Chronobiotikum und induziert dosisabhängig und hauptsächlich über M2-Rezeptoren am SCN bei Einnahme vor dem Nadir der Körperkerntemperatur eine Vorverlagerung der Schlafphase und bei Einnahme nach dem Nadir der Körperkerntemperatur (ca. um 2 Uhr nachts) eine Rückverlagerung der Schlafphase [23].

Eine Metaanalyse von 7 randomisiert-kontrollierten Studien aus dem Jahr 2017 [24] fand einen signifikanten und positiven Effekt von exogenem Melatonin auf die Gesamtschlafzeit (subjektiv bzw. aktigraphisch gemessen) bei DAT-Patienten. Die Variabilität der Studiendauer (10 Tage bis 24 Wochen), der Melatoninindosis (2,5 mg bis 10 mg), -formulierung (immediate vs. prolonged release) und die kleine Fallzahl (n = 462) stellen wesentliche Limitationen dar. Weiters bleibt die klinische Relevanz der durchschnittlichen Verlängerung der Gesamtschlafzeit um ca. 24 Minuten fraglich [23].

Als Alternative zu Melatonin kommen in der klinischen Praxis häufig sedierende Antidepressiva und Antipsychotika in der Behandlung von Schlafstörungen bei DAT-Patienten zum Einsatz. Die spärliche Datenlage lässt bislang keine eindeutigen Empfehlungen zu, wobei sich positive Daten zum Einsatz von Trazodon (50 mg, Verlängerung der Gesamtschlafzeit um 42,5 min) finden [24]. Aus Sicht des Autors gilt es hervorzuheben, dass beide Substanzklassen Symptome eines Restless-Legs-Syndroms (RLS) oder einer REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) auslösen bzw. verstärken können. Benzodiazepine mit längerer HWZ wiederum führen zu einem erhöhten Sturzrisiko und können einen „Overhang“ tagsüber produzieren.

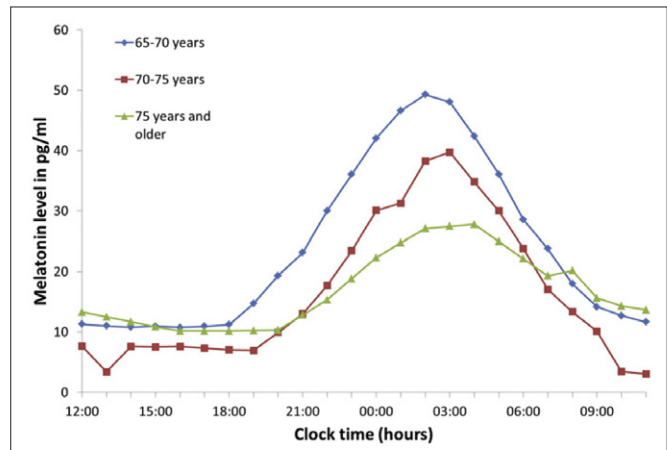


Abbildung 1: Tageszeitlicher Verlauf der Melatoninspiegel. Altersgruppe 65–70 Jahre (blau), 70–75 Jahre (rot) und > 75 Jahre (grün) (Reprint from [6] with permission from Elsevier)

■ Krankheitsmodifikation durch Melatonin?

Melatonin wird in weiterer Folge in die Kynuraminderivate AFMK (N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramin), AMK (N1-Acetyl-5-Methoxykynuramin) und 3-OHM (zyklisches 3-Hydroxymelatonin) umgewandelt. Abbildung 2 bietet einen Überblick über deren Potenzial in der Krankheitsmodifikation der DAT [25]. Im Kontext der klassischen Hypothesen zur Pathophysiologie der DAT [26] verfügt Melatonin über einen protektiven Effekt auf das cholinerge System, indem es den Cholintransport und die Aktivität der Cholinacetyltransferase (ChAT) stimuliert und die Aktivität der Acetylcholinesterase (AChE) reduziert [27–29]. Es reguliert die Kinasen GSK3 β und cdk5 und vermindert über diesen Mechanismus die Hyperphosphorylierung von Tau und damit die Entstehung von Neurofibrillenbündeln [30–34]. Weiters stimuliert Melatonin die nicht-amyloidogene und blockiert die amyloidogene Prozessierung von β -APP und damit die Formierung von A β -Peptiden [35, 36].

■ Krankheitsmodifikation *in vivo*?

Mithilfe eines „doppelten“ DAT-Mausmodells, die sowohl eine Knock-out-Variante der G-Protein-gekoppelten Melatoninrezeptoren als auch eine A β PPswe/PSEN1dE9-Variante trugen, konnten positive kognitive und behaviorale Effekte durch die Gabe von Melatonin in rezeptorabhängige (räumlich-konstruktives Gedächtnis) und rezeptorunabhängige (Objekterkennung) unterteilt werden [37].

Beim Menschen sprechen die Daten der randomisiert-kontrollierten Studien zum Einsatz von Melatonin bei DAT-Patienten [24] insgesamt nicht für eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen im „Mini Mental State Examination“- (MMSE-) Test bzw. in der „Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ (ADAS). Einzelne Studien fanden durchaus positive Effekte und werden im folgenden kurz zusammengefasst.

Wade und Kollegen [38] untersuchten die Wirkung von retardiertem Melatonin (2 mg), zugelassen für die Kurzzeitbehandlung der Insomnie ab 55 Jahren, an 80 Patienten mit leichter

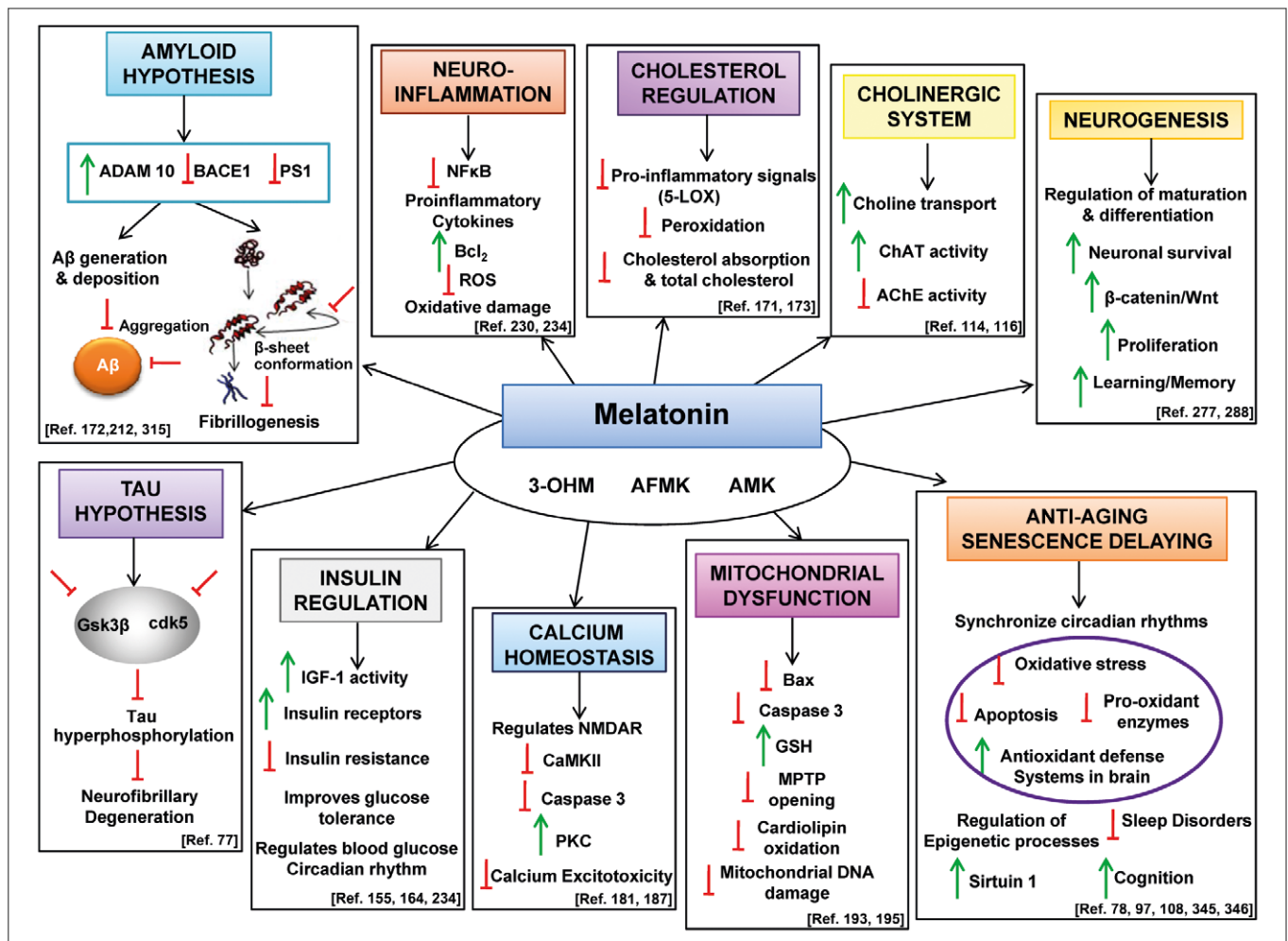


Abbildung 2: Zusammenfassung möglicher therapeutischer Ansätze von Melatonin in der Prävention und Therapie der DAT. Die roten Symbole (↓) signalisieren Inhibition und die grünen Symbole (↑) Stimulation durch Melatonin und dessen Metabolite. (Reprint from [25] with permission from Bentham Science)

bis moderater DAT (n = 80) über 24 Wochen und fanden im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere kognitive (MMSE) und funktionelle („instrumental activities of daily living“, IADLS) Verbesserung.

Eine andere Studie mit 20 DAT-Patienten fand nach einer Therapie mit 3 mg Melatonin über 4 Wochen neben einer verlängerten Nachtschlafdauer eine signifikante Verbesserung der Scores der „Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ (ADAS) [39]. Die Autoren gingen nicht von einem direkten melatonergen Effekt aus, sondern führten die verbesserten kognitiven Leistungen auf eine verbesserte Vigilanz tagsüber zurück.

Aktuell liegen keine Daten zum Einsatz von Melatonin bei kognitiv gesunden älteren Personen vor. In der Übersichtsarbeit von Cardinali und Kollegen [40] finden sich 8 Studien zum Einsatz von Melatonin bei Patienten mit „mild cognitive impairment“, einer klinisch relevanten Vorstufe zur DAT, und einer jährlichen Konversionsrate von 10–15 % [41]. Lediglich 4 dieser 8 Studien wiesen ein doppelblindes, randomisiertes und placebokontrolliertes Studiendesign mit Melatonin als einzige therapeutische Intervention auf. Methodische Limitationen betreffen die unterschiedliche Dosierung (1–6 mg) und Formulierung (immediate vs. prolonged release) von Melatonin in den einzelnen Studien dar. Die Erhebung von schlafbezogenen und kognitiven Parametern erfolgte auch unterschiedlich, so-

dass die Vergleichbarkeit der Studien gering ist. Zusammenfassend deuten die Daten dieser 4 Studien (n = 412) [42–45] darauf hin, dass die Gabe von Melatonin bei DAT-Patienten zu einer verbesserten Schlafqualität, Stimmung und – möglicherweise über diese primären Effekte – zu verbesserten kognitiven Leistungen führt.

Angesichts der Heterogenität der publizierten Studien ist es also notwendig, künftige Studien mit einheitlichem Design und Methodik zu planen, die ältere und kognitiv gesunde Probanden über einen ausreichend langen Zeitraum untersuchen, um die Frage nach einem präventiven Effekt von Melatonin in Bezug auf die DAT beantworten zu können.

Relevanz für die Praxis

Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozess kommt es zu einer Abnahme und Verzögerung der Produktion von Melatonin, einem der wichtigsten Zeitgeber. Dies bedingt auf chronobiologischer Ebene eine vermehrte Schlaffragmentation und Schlafphasenverschiebung nach hinten und eine Akzentuierung des kognitiven Alterungsprozesses. Die abendliche Gabe von exogenem Melatonin führt bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen zu einer Verlängerung der Nachtschlafdauer, der Schlafqualität und möglicherweise über diese primäre Wirkung zu einer gesteigerten Vigilanz und Kognition tagsüber.

Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel



Studium der Humanmedizin in Wien 1998–2004. Zivildienst bei der MS-Gesellschaft 2004–2005. Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie Wien 2005–2012. Leitung des Schlaflabors und des Spezialbereichs Schlaf an der Univ.-Klinik für Neurologie Wien seit 2012. Habilitation für das Fach Neurologie 2014. Leitender Oberarzt der Abteilung für Neurophysiologie der Univ.-Klinik für Neurologie 2014–2018. Stationsführender Oberarzt seit 2018.

(Fotocredit: Felicitas Matern)

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Glennier GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–90.
- Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993; 16: 460–5.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement* (NY) 2018; 4: 195–214.
- Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 1988; 242: 78–81.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11–24.
- Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 86: 20–7.
- Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellmann O, Gupta D. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer* 1989; 64: 426–33.
- Mazzoccoli G, Carughi S, De CA, La VM, Vendemiale G. Melatonin and cortisol serum levels in lung cancer patients at different stages of disease. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR284–CR8.
- Bartsch C, Bartsch H, Schmidt A, Ilg S, Bichler KH, Fluchter SH. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations. *Clin Chim Acta* 1992; 209: 153–67.
- Lanfumey L, Mongeau R, Hamon M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 176–84.
- Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 323–7.
- Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: Effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2003; 38: 199–206.
- Brunner P, Sözer-Topcular N, Jockers R, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, et al. Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease. *Eur J Histochem* 2006; 50: 311–6.
- Cipolla-Neto J, Amaral, FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014; 56: 371–81.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342: 373–7.
- Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1537–43.
- Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SA, Xue Z, et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 348–55.
- Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 4–16.
- Yaffe K, Nettiksimmons J, Yesavage J, Byers A. Sleep quality and risk of dementia among older male veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 651–4.
- Osorio RS, Pirraglia E, Agüera-Ortiz LF, During EH, Sacks H, Ayappa I, et al. Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 559–62.
- Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedraitis V, Kilander L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1090–7.
- Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. Sleep and Alzheimer's disease: A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 17–27.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813–38.
- Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32: 50–7.
- Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 1010–31.
- Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, Haleagrahara N. Current Concepts of Neurodegenerative Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3740461.
- Wang JZ, Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 41–9.
- Guermonprez L, Ducrocq C, Gaudry-Talarmin YM. Inhibition of acetylcholine synthesis and tyrosine nitration induced by peroxynitrite are differentially prevented by antioxidants. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 838–46.
- Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. A study of brain insulin receptors, AChE activity and oxidative stress in rat model of ICV STZ induced dementia. *Neuropharmacology* 2009; 56: 779–87.
- Ishiguro K, Omori A, Takamatsu M, Sato K, Arioka M, Uchida T, Imahori K. Phosphorylation sites on tau by tau protein kinase I, a bovine derived kinase generating an epitope of paired helical filaments. *Neurosci Lett* 1992; 148: 202–6.
- Takashima A, Noguchi K, Sato K, Hoshino T, Imahori K. Tau protein kinase I is essential for amyloid beta-protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7789–93.
- Imahori K, Uchida T. Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *J Biochem* 1997; 121: 179–88.
- Avila J, Hernández F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1527–33.
- Alvarez A, Muñoz JP, Maccioni RB. A Cdk5-p35 stable complex is involved in the beta-amyloid-induced deregulation of Cdk5 activity in hippocampal neurons. *Exp Cell Res* 2001; 264: 266–74.
- Wang XC, Zhang YC, Chatterjee N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wang JZ. Effect of melatonin and melatonin/valpromide on beta-amyloid and neurofilaments in N2a cells. *Neurochem Res* 2008; 33: 1138–44.
- Panmanee J, Nopparat C, Chavanich N, Shukla M, Mukda S, Song W, Vincent B, Govitrapong P. Melatonin regulates the transcription of β APP-cleaving secretases mediated through melatonin receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Pineal Res* 2015; 59: 308–20.
- O'Neal-Moffitt G, Delic V, Bradshaw PC, Olcese J. Prophylactic melatonin significantly reduces Alzheimer's neuropathology and associated cognitive deficits independent of antioxidant pathways in A β PP(swe)/PS1 mice. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 27.
- Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 947–61.
- Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 334–41.
- Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)* 2014; 3: 245–77.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009; 66: 1151–7.
- Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res* 1998; 25: 177–83.
- Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: A pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 432–6.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2597–605.
- Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 38–42.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. C. Baumgartner

PD Dr. F. Riederer

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

Aktuelles **E-Learning** **DFP-Konto**

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimerstyp

AUTOR
S. Seidel

1. Welche Veränderungen des Melatoninhaushalts treten mit zunehmendem Lebensalter auf?

- a. Höhere nächtliche Melatoninspiegel
- b. Niedrigere nächtliche Melatoninspiegel
- c. Höhere morgendliche Melatoninspiegel

2. Wie wirkt Melatonin bei Schlafstörungen hauptsächlich?

- a. Entzündungshemmend
- b. Antriebssteigernd
- c. Rhythmusstabilisierend

3. Welcher Schlafparameter wird durch Melatonin bei Patienten mit DAT positiv beeinflusst?

- a. Die Schlaflatenz
- b. Die REM-Schlafverhaltensstörung
- c. Die Gesamtschlafzeit

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: 168890-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)