



Schlaf und Alzheimer:

Der Einfluss einer (zeitgebundenen) exogenen Zufuhr von Melatonin auf Schlaf und Kognition – ein systematisches Review

Exposé zur Bachelorarbeit von Jessica Schumann

Die Alzheimer-Krankheit (alzheimer's disease, AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die neben kognitiven Defiziten, von funktionellen Einschränkungen und Änderungen im Verhalten gekennzeichnet ist (Apostolova & Faan, 2016). Mit schätzungsweise 50% bis 70% ist sie die häufigste Form einer Demenzerkrankung (Georges et al., 2023).

Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus können Symptome einer AD sein und einige Untersuchungen deuten auf einen bidirektionalen Zusammenhang hin (Cardinali et al., 2006; Brzecka et al., 2018). Die Ausschüttung von Melatonin im Körper ist ein Teil dieses Rhythmus, die auf innere und äußere Signale reagiert, sowie mit deren Verhältnis und der Amplitude der Ausschüttung den Status des Rhythmus bestimmt (Cardinali et al., 2006).

Die Melatoninsekretion und deren Amplituden im zirkadianen Rhythmus nehmen im Alter häufig ab (Hardeland, 2015). Es existieren Hinweise, dass bei älteren Menschen mit AD und einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus die Ausschüttung von Melatonin, im Vergleich zu gesunden Menschen ihrer Altersgruppe, deutlich geringer ist und unregelmäßiger erfolgt (Mishima et al., 1999). Die Gabe von externem Melatonin hat eine chronobiotische Wirkung, d.h. Melatonin kann die Phase des zirkadianen Rhythmus verschieben und somit zu einem stabileren Schlaf-Wach-Rhythmus beitragen (Cardinali et al., 2006; Hardeland, 2012). Die bisherigen Erkenntnisse zum

Therapieerfolg bei älteren Menschen mit AD sind allerdings kontrovers (Cardinali et al., 2011; Hardeland, 2012).

Der Einsatz von Melatonin erwies sich als geeignete Behandlungsmethode von isolierten REM-Schlafstörungen (iRBD) und weiteren Symptomen von Parkinson und Lewy-Körper-Demenz (Kunz et al., 2020; Kunz et al., 2021). Ein Rückgang der Symptome der iRBD und eine geringere Rate der Entwicklung einer Parkinson- oder Demenz-Symptomatik konnte allerdings nur verzeichnet werden, wenn Melatonin stets zum gleichen Zeitpunkt (clock-timed) eingenommen wurde (Kunz et al., 2020; Kunz et al., 2021).

Es stellt sich daher die Frage, ob dieses Phänomen ebenfalls bei an Alzheimer erkrankten älteren Personen, sowie bei Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen, die eine Alzheimer-Erkrankung entwickeln könnten, auftritt. In diesem Review wird der Einfluss der Gabe von externem Melatonin auf die Schlafqualität, sowie die kognitiven Funktionen von älteren Personen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung, milder kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) oder einer Alzheimer-Erkrankung analysiert. Besondere Betrachtung soll hierbei dem Zeitpunkt der Einnahme (clock-timed vs. nicht clock-timed) des Melatonins zuteilwerden. Die Basis für das Review bildet Literatur aus einem Forschungsdatensatz aus dem Projekt "Schlaf und Alzheimer" der Professur für Allgemeine und Biopsychologie.

Literatur

- Apostolova, L. G. (2016). Alzheimer disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 419-434. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5390933/pdf/20160400.0-0008.pdf>
- Brzecka, A., Leszek, J., Ashraf, G. M., Ejma, M., Ávila-Rodríguez, M. F., Yarla, N. S., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Samsonova, A. N., Barreto, G. E. & Aliev, G. (2018). Sleep disorders associated with Alzheimer's disease: a perspective. *Frontiers in neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00330>
- Cardinali, D. P., Furio, A. M. & Brusco, L. I. (2011). The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutical application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 5(2), 80-90. <https://doi.org/10.2174/187221411799015354>
- Cardinali, D. P., Furio, A. M., Reyes, M. P., & Brusco, L. I. (2006). The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes & Control*, 17, 601-609. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-9009-2>
- Georges, D., Rakusa, E., Holtz, A. V., Fink, A., & Doblhammer, G. (2023). Demenzerkrankungen in Deutschland: Epidemiologie, Trends und Herausforderungen. *Journal of Health Monitoring*, 8(3), 32-52. <http://edoc.rki.de/176904/11287>
- Hardeland, R. (2012). Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging and disease*, 3(2), 194-225. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3377831/>
- Hardeland, R. (2015). Melatonin and circadian oscillators in aging—a dynamic approach to the multiply connected players. In S.M. Jazwinski & A.I. Yashin (Herausgeber), *Aging and Health - A Systems Biology Perspective* (S. 128-140). Karger AG.

<https://doi.org/10.1159/000364975>

Kunz, D., Stotz, S., & Bes, F. (2020). Conversion to Parkinsonism and dementia in REM-sleep behavior disorder using the chronobiotic melatonin. *medRxiv*.

<https://doi.org/10.1101/2020.11.05.20224592>

Kunz, D., Stotz, S. & Bes, F. (2021). Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic. *Journal Of Pineal Research*, 71(2).

<https://doi.org/10.1111/jpi.12759>