



Schlaf und Alzheimer:

Welchen Einfluss hat die exogene Zufuhr von Melatonin auf Schlaf und Kognition?

Ein systematisches Review

Exposé zur Bachelorarbeit von Ruben Grandmontagne

Der Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer ist ein zunehmend erforschtes Feld (Wu & Swaab, 2007). Auch Melatonin, ein Hormon, welches in der Zirbeldrüse produziert wird und eine zentrale Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus spielt, steht hierbei zunehmend im Fokus (Musiek et al. 2015). Da Alzheimer-PatientInnen häufig unter Schlafstörungen leiden (Wu & Swaab, 2007) und ihre Melatonin-Produktion im Vergleich zu gesunden Personen selben Alters drastisch reduziert ist (Liu et al. 1999), erscheint eine Untersuchung der Frage, inwieweit die exogene Zufuhr von Melatonin die Schlafqualität und die kognitiven Funktionen von Alzheimer-Patienten positiv beeinflussen kann, naheliegend.

Die Alzheimer-Krankheit (alzheimer's disease, AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, welche durch die Ansammlung extrazellulärer seniler Plaques (z.B. β -Amyloid) und neurofibrillärer Knäuel im Gehirn gekennzeichnet ist (Cruz-Aguilar et al., 2023). Zu ihren Symptomen zählen Gedächtnisverlust, kognitive Beeinträchtigungen, Sprachprobleme, Desorientierung, Beeinträchtigungen des Urteilsvermögens und der Entscheidungsfindung, Rückzug aus sozialen Aktivitäten, Veränderungen in Verhalten und Persönlichkeit sowie Schlafstörungen (Teipel et al., 2022).

Diese Schlafstörungen wurden lange als bloße Begleiterscheinung betrachtet. Die jüngere Forschung hat jedoch gezeigt, dass gesunder Schlaf nicht nur essentiell für die Vorgänge der Gedächtniskonsolidierung ist (Diekelmann & Born, 2010), sondern auch eine zentrale

Rolle bei der Pathogenese von AD (Cremascoli et al., 2022) spielt und Symptomatik und Verlauf maßgeblich beeinflusst (Busche et al., 2017).

Eine zentrale Rolle spielt hierbei das glymphatische System, welches vor allem im Tiefschlaf aktiv ist (Iliff et al., 2012). Hierbei handelt es sich um ein Abfallentsorgungssystem, welches perivaskuläre Kanäle nutzt, um Schadstoffe wie β -Amyloid aus dem zentralen Nervensystem zu entfernen (Astara et al., 2023). Schätzungen zufolge ist die Anhäufungsrate schwerer Proteinaggregate im Schlaf um bis zu 32% reduziert (Mukherjee & Tithof, 2022). In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass die β -Amyloid-Konzentration im extrazellulären Raum von gesunden Mäusegehirnen im Schlaf geringer ist als im Wachzustand (Busche, 2015). Kang und Kollegen (2009) erklären dies durch eine im Schlaf stattfindende Ausweitung des extrazellulären Raums, welche einen Abtransport der Ablagerungen vereinfacht.

Ziel des Reviews ist es, zu untersuchen, ob die Gabe von Melatonin die Schlafqualität sowie die kognitiven Funktionen von PatientInnen mit Alzheimer, milder kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) und Personen mit subjektiv empfundener kognitiver Beeinträchtigung (subjective cognitive impairment, SCD) verbessert. Zudem soll analysiert werden, inwiefern die potentielle präventive Wirksamkeit von Melatonin bei der Verzögerung oder Verhinderung der kognitiven Symptomatik, bei gesunden wie bei erkrankten Personen, bereits untersucht worden ist. Insbesondere soll der Einfluss verschiedener Darreichungsformen auf die präventive Wirksamkeit und den Behandlungserfolg betrachtet werden. Hierfür wird eine Teilmenge der für das übergeordnete Forschungsprojekt „Schlaf und Alzheimer“ der Professur Allgemeine und Biopsychologie zusammengetragenen Studien analysiert.

Literatur

- Astara, K., Pournara, C., De Natale, E. R., Wilson, H., Vavougiou, G., Lappas, A. S., Politis, M., & Christodoulou, N. (2023). A novel conceptual framework for the functionality of the glymphatic system. *Journal of Neurophysiology*, *129*(5), 1228–1236.
<https://doi.org/10.1152/jn.00360.2022>
- Busche, M. A., Kekuš, M., Adelsberger, H., Noda, T., Förstl, H., Nelken, I., & Konnerth, A. (2015). Rescue of long-range circuit dysfunction in Alzheimer's disease models. *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1623–1630. <https://doi.org/10.1038/nn.4137>
- Busche, M. A., Kekuš, M., & Förstl, H. (2016). Wie Schlaf und Alzheimer-Krankheit zusammenhängen. *Der Nervenarzt*, *88*(3), 215–221. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0122-0>
- Cremaşcoli, R., Sparasci, D., Giusti, G., Cattaldo, S., Prina, E., Roveta, F., Bruno, F., Ghezzi, C., Cerri, S., Picascia, M., Bernini, S., Sinforiani, E., Terzaghi, M., Priano, L., Mauro, A., & Manni, R. (2022). Effects of circadian phase tailored light therapy on sleep, mood, and cognition in Alzheimer's Disease: preliminary findings in a pivotal study. *Frontiers in Physiology*, *12*.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.755322>
- Cruz-Aguilar, M. A., Ramírez-Salado, I., Hernández-González, M., Guevara, M. Á., & Del Río, J. M. (2020). Melatonin effects on EEG activity during non-rapid eye movement sleep in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study. *International Journal of Neuroscience*, *131*(6), 580–590. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1750392>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

- Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., & Nagelhus, E. A. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science Translational Medicine*, 4(147).
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid- β dynamics are regulated by Orexin and the Sleep-Wake cycle. *Science*, 326(5955), 1005–1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
- Liu, R., Zhou, J., Van Heerikhuizen, J., Hofman, M. A., & Swaab, D. (1999). Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E- ϵ 4/4 genotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 323–327. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5394>
- Mukherjee, S., & Tithof, J. (2022). Model of glymphatic clearance of aggregating proteins from the brain interstitium. *Physical Review*, 105(2). <https://doi.org/10.1103/physreve.105.024405>
- Musiek, E. S., Xiong, D. D., & Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 47(3), e148.
<https://doi.org/10.1038/emm.2014.121>
- Teipel, S. J., Gustafson, D., Ossenkoppele, R., Hansson, O., Babiloni, C., Wagner, M., Riedel-Heller, S., Kilimann, I., & Tang, Y. (2022). Alzheimer Disease: Standard of diagnosis, treatment, care, and Prevention. *The Journal of Nuclear Medicine*, 63(7), 981–985.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262239>

Wu, Y., & Swaab, D. F. (2007). Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 8(6), 623–636.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.010>