

# Abschlussbericht

Charakterisierung der Makro- und Mikrostruktur des Schlafes und deren Korrelation zu strukturellen, biochemischen und funktionellen Aspekten bei Patienten mit leichter kognitiver Störung.  
(DEM-Sleep-Studie)

**ROLAND-ERNST-STIFTUNG FÜR GESUNDHEITSWESEN**

PROJEKT 08/15

Antragsteller und Projektleiter:

Dr. med. Moritz Brandt  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU-Dresden

Co-Antragsteller:

Prof. Dr. med. Markus Donix  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU-Dresden

## Einleitung

Auf den bidirektionalen Zusammenhang von Schlafstörungen und dementiellen Erkrankungen weisen zahlreiche empirische Daten hin. Zum einen leiden bis zu 50% der Alzheimer-Patienten an einer Schlafstörung. Andererseits stellt eine reduzierte Schlafqualität einen Risikofaktor dar, später an einer Demenz zu erkranken (Potvin et al. 2012, Lim et al. 2013). Schlafstörungen als Folge des neurodegenerativen Prozesses sind zurückzuführen auf eine frühzeitig im Krankheitsverlauf auftretende funktionellen Beeinträchtigung schlafregulatorischer Zentren im Gehirn. Das Erkrankungsrisiko und Erkrankungsverlauf werden zusätzlich durch Schlafstörungen negativ beeinflusst. Es wird angenommen, dass verschiedene wesentliche Funktionen des Schlafes für diesen kausalen Zusammenhang verantwortlich sind. Es ist seit einigen Jahren bekannt, dass der Schlaf eine wesentliche funktionelle Rolle für die Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalten einnimmt (Diekelmann und Born, 2010). Hierbei scheint der Tiefschlaf (NREM-Schlaf) insbesondere für die Festigung deklarativer Inhalte und der REM-Schlaf eher für das prozedurale Gedächtnis verantwortlich zu sein. Eine reduzierte Schlafqualität beeinflusst somit einen essentiellen kognitiven Prozess. Neben dieser unmittelbaren Bedeutung des Schlafes für die kognitive Leistung, besitzt der Schlaf aber auch essentielle Aufgaben, die langfristig auf den Pathomechanismus neurodegenerativer Erkrankungen einflussnehmen. Xie et al. konnten tierexperimentell nachweisen, dass zelluläre Abbauprodukte u.a. auch das für die Alzheimer-Demenz verantwortliche  $\beta$ -Amyloid-42 während des Schlafes etwa doppelt so schnell und effektiv aus dem Hirngewebe (Interstitium) eliminiert wird. Epidemiologische Daten bestätigen diesen Mechanismus durch den Nachweis, dass Schlafmangel die Konzentration von  $\beta$ -Amyloid im Gehirn beeinflusst (Spira et al. 2013). Der Resilienz-fördernde Effekt des Schlafes wird jedoch nicht nur auf biochemischer Ebene sondern auch auf Netzwerkebene durch nur während des Schlafes stattfindenden strukturell-plastischen Veränderungen erreicht. In diesem Zusammenhang werden insbesondere während des Tiefschlafes synaptische Verbindungen abgebaut, um einen störungsfreien Informationsfluss innerhalb des Netzwerkes zu erhalten (Tononi et al. 2014)

Schlafmedizinische Aspekte erlangen daher eine ganz neue und vermutlich essentielle Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie neurodegenerativer

Erkrankungen. Allerdings fehlen hierfür noch genauere Erkenntnisse und die Charakterisierung des tatsächlichen Zusammenhangs von bekannten biochemischen und strukturellen Veränderungen und Veränderungen des Schlafes bei Patienten mit einer dementiellen Erkrankung.

## **Zielsetzung und Fragestellung**

Ziel des vorgeschlagenen Forschungsprojektes ist es, bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und hohem Konvertierungsrisiko zu einer Demenz vom Alzheimer-Typ frühzeitig spezifische Veränderungen des Schlafes und insbesondere der hirnelektrischen Aktivität während bestimmter Schlafphasen (Mikrostruktur des Schlafes) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation abzugrenzen. Das Ausmaß dieser Veränderungen soll in Bezug gesetzt werden zu etablierten strukturellen, funktionellen und biochemischen Markern.

## **Methodik**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Gedächtnisambulanz der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Dresden. Zur Auswertung vollständige Datensätze konnten von 12 MCI-Patienten und 14 gesunden Kontrollen gesammelt werden.

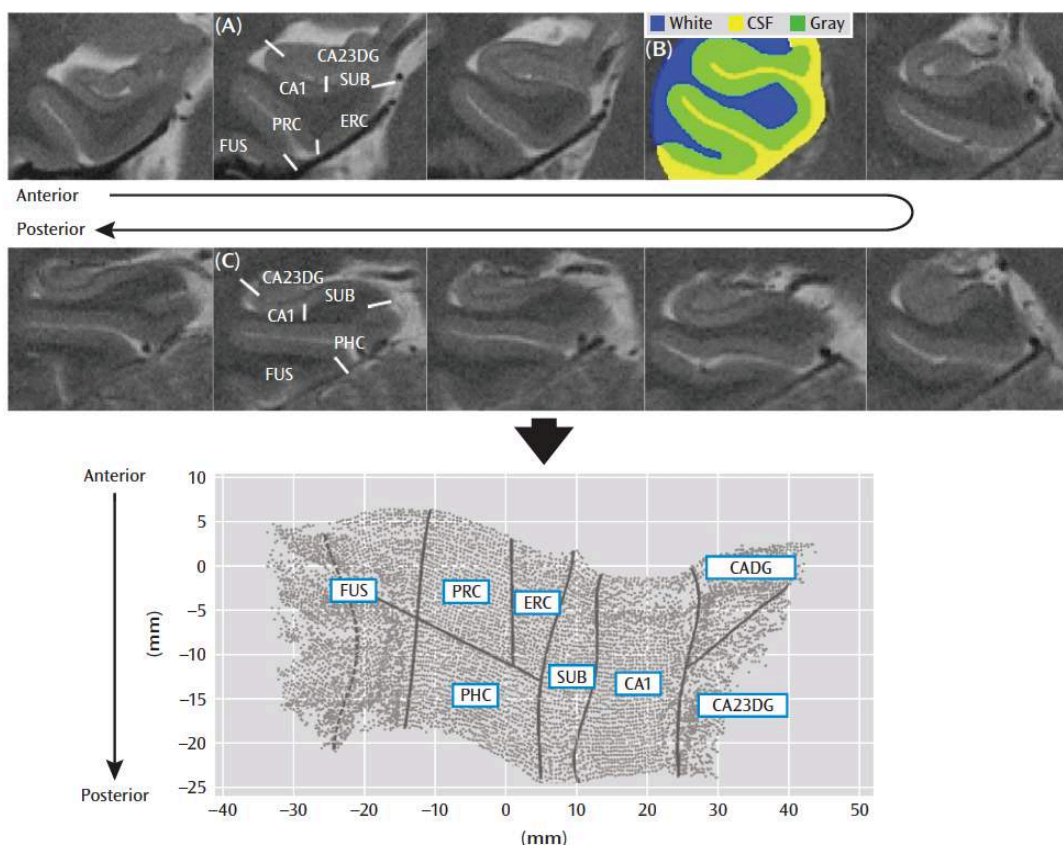
Alle Studienteilnehmer erhielten eine ausführliche neuropsychologische Testung, eine MR-tomographische Untersuchung inklusive MR-Volumetrie und MR-Spektroskopie eine Polysomnographie zur Analyse des Schlafes, welche durch verschiedene Fragebögen zur Selbsteinschätzung des Schlafverhaltens und der Schlafqualität ergänzt wurde, sowie eine Testung des räumlichen Gedächtnisses jeweils vor und nach der Polysomnographie. Im Folgenden werden der Versuchsaufbau und die Untersuchungen im Einzelnen detailliert dargestellt.

### Magnetresonanztomographie

Es wurde eine T2-gewichtete Sequenz für die Bestimmung kortikaler Dicke, insbesondere des Hippocampus durchgeführt. Da die anatomischen Strukturen klein sind und komplizierte räumliche Formen einnehmen, kommt eine innovative Datenanalyse zum Einsatz. Sie basiert auf der mathematischen Entfaltung und

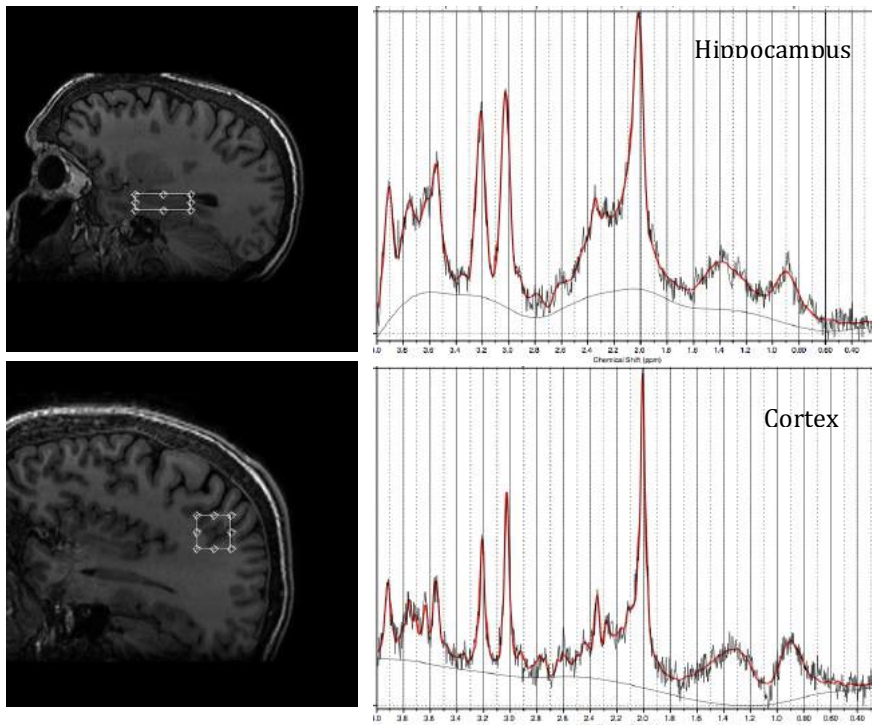
zweidimensionalen Darstellung des medialen Temporrallappens („cortical unfolding“, **Abbildung 1**). Das Verfahren wurde für den okzipitalen Cortex entwickelt <sup>26</sup> und auf den medialen Temporrallappen übertragen <sup>27-29</sup>.

Zunächst wird die graue Substanz der Hirnregion manuell definiert. Das Volumen grauer Substanz umfasst die cornu ammonis (CA) Felder 1-3, den Gyrus dentatus, das Subiculum, den entorhinalen Cortex, den perirhinalen Cortex, den parahippocampalen Cortex und den fusiformen Gyrus. Die mathematische Entfaltung erfolgt durch einen iterativen Algorithmus auf der Basis metrisch multidimensionaler Skalierung <sup>27-29</sup>. Die Regionengrenzen werden in der originalen Sequenz anhand von anatomischen Landmarken und Referenzatlanten definiert <sup>30, 31</sup> und dann mathematisch auf die korrespondierenden Koordinaten im zweidimensionalen Raum projiziert.



**Abbildung 1. Cortical unfolding** (Donix et al., 2010). Nach manueller Segmentierung von weißer Substanz und Liquorraum (B) wird die graue Substanz mathematisch entfaltet und flach dargestellt. Die Grenzen zwischen den Regionen (gezeigt an einem anterioren [A] und einem posterioren [C] Schnitt) werden auf die flache Darstellung projiziert (rechte Seite dargestellt). Abkürzungen: CADG=anteriore cornu ammonis Felder und Gyrus dentatus; CA23DG=cornu ammonis Felder 2, 3 und Gyrus dentatus; CA1=cornu ammonis Feld 1; SUB=subiculum; ERC=entorhinaler Cortex; PRC=perirhinaler Cortex; PHC=parahippocampaler Cortex; FUS=fusiformer Cortex

Zudem wird eine Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie durchgeführt. Mit Hilfe der MR-Spektroskopie (MR-S) lässt sich die Konzentration verschiedener Metaboliten in umschriebenen Hirnregionen messen. Es handelt sich daher nicht um ein bildgebendes Verfahren im eigentlichen Sinne, sondern liefert Informationen über mögliche Änderungen in der molekularen Zusammensetzung von Gewebe. Die MR-S stellt somit eine Ergänzung zur strukturellen Bildgebung dar. Auf diese Weise können kleinste Veränderungen innerhalb des Gewebes detektiert werden, die möglicherweise der herkömmlichen MR-Tomographie verborgen bleiben, da sie keinen signifikanten Einfluss auf die makroskopische Struktur haben (**Abbildung 2**). Hauptaugenmerk gilt hierbei Metaboliten, die in Zusammenhang mit zellulärer und synaptischer Plastizität stehen. Gemessen wird in einem definierten Bereich der Hirnareale die frühzeitig im Rahmen der Alzheimer-Demenz betroffen sind: Hippocampus und Gyrus cinguli posterior. Um mögliche schlafabhängige Veränderungen des Metabolitenprofils dieser Regionen zu erfassen, erfolgten die Messungen jeweils vor und nach der Polysomnographie.



**Abbildung 2. MR-Spektroskopie des Hippocampus (oben) und Kortex (unten).** Dargestellt ist die Spektralanalyse (rechts) mit spezifischen „Peaks“ welche bestimmten Metaboliten zugeordnet werden können sowie links die entsprechende Region im MRT-Bild aus welcher das Spektrum stammt (sog. Voxel).

## Polysomnographie

Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine Polysomnographie im Schlaflabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Dresden. Die Untersuchung wurde nach den Kriterien der DGSM bzw. AASM durchgeführt und ausgewertet. Erfasst wurden hierbei u.a. die Gesamtschlafzeit, Schlafeffizienz, Schlaflatenz, Dauer und Verteilung einzelner Schlafphasen (NREM1, 2, 3 und REM-Schlaf), Anzahl und Dichte von Aufwachreaktionen, kardiorespiratorische Parameter sowie Anzahl und Dichte periodischer Beinbewegungen im Schlaf. Neben dieser Standardauswertung erfolgt zudem eine genaue Analyse der Mikrostruktur des Schlafes. Dies bedeutet, dass verschiedene charakteristischerweise im Schlaf auftretende Graphoelemente im EEG (K-Komplexe, Schlafspindeln, langsame Delta-Wellen <0,5Hz) hinsichtlich Häufigkeit und Dichte analysiert werden. Diese Analysen erfolgten primär manuell, um einen durch Aufzeichnungsartefakte bedingten Fehler so gering wie möglich zu halten. Diese manuelle Auswertung wurde durch computerisierte Analysen (teilweise mit Hilfe sogenannten maschinellen Lernens) ergänzt. Zur erweiterten quantitativen Analyse des EEGs wurden Algorithmen zur Merkmalsextraktion angewendet, die neben den Parametern der Frequenzspektralanalyse (Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Aktivität) auch Parameter zur Erfassung nichtlinearer Eigenschaften der Signale umfasst.

Ziel dieser Untersuchungen ist es zu charakterisieren in wie weit die hirnelektrische Aktivität, die in unmittelbarem funktionellen Zusammenhang mit der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf steht, durch neurodegenerative Prozesse beeinträchtigt ist. Zum anderen in wie weit Veränderungen der neuronalen Aktivität im Schlaf mit biochemischen Charakteristika (MR-Spektroskopie) in Zusammenhang stehen.

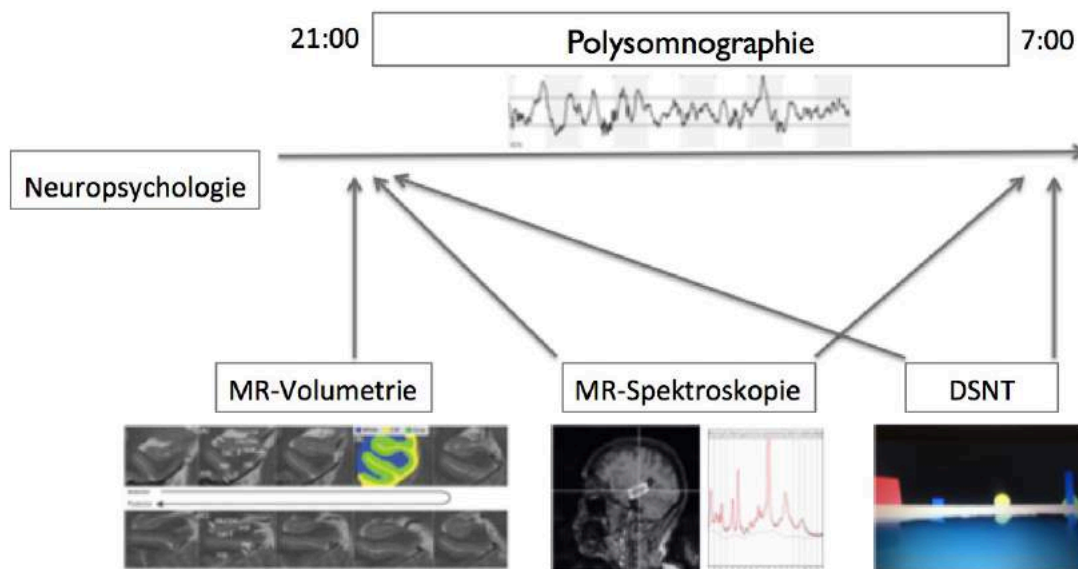
Ergänzt wird diese apparative Diagnostik durch auf den Schlaf bezogene vom Patienten auszufüllende Fragebögen: Die Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) zur Quantifizierung der subjektiven Tagesschläfrigkeit und der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Selbsteinschätzung der Schlafqualität.

## Räumliche Gedächtnistestung (Dresdner Spatial Navigation Task, DSNT)

Im Rahmen der Studie soll die schlafabhängige Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte untersucht werden. Hierbei kam ein räumlicher Gedächtnistest zur Anwendung, der in Kooperation mit dem DZNE (Prof.

G. Kempermann und Dr. A. Garthe) bereits in mehreren Studien auch in Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen Anwendung fand. Hierbei handelt es sich um einen virtuell am Computer durchzuführende Adaptierung der Morris Water Maze (Dresdner Spatial Navigation Task, DSNT). Dieser Test erlaubt nicht nur die Erfassung von Zeit und Wegstrecke bis zum Erreichen des Ziels, sondern auch die Diskriminierung hippocampusabhängiger und hippocampusunabhängiger Suchstrategien.

Um die schlafabhängige Konsolidierung zu untersuchen, erfolgt die Testung am Abend vor und am Morgen nach der Schlaflaboruntersuchung.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung des Studienablaufs.

### **An der Studie beteiligte Kooperationspartner:**

#### *Universitätsklinikum Dresden*

Prof. Dr. Markus Donix (Co-Antragsteller), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie

Dipl. psych. Franziska Helling, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie

Dr. Annett Werner und Prof. Dr. Jennifer Linn, Institut für Neuroradiologie

#### *Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)*

Dr. Alexander Garthe und Prof. Dr. Gerd Kempermann

#### *Freie Mitarbeiter*

Dr. Justus Schwabedal

John Snyder, PhD

## Ergebnisse und Diskussion

### Neuropsychologische Charakterisierung der Patienten

	<b>Gesunde Kontrolle</b> MW ( $\pm$ SEM)	<b>MCI</b> MW ( $\pm$ SEM)	p-Wert
Alter	64,1 ( $\pm$ 2,6)	68,0 ( $\pm$ 2,1)	0,29
MMST	29,36 ( $\pm$ 0,20)	27,90 ( $\pm$ 0,62)	<b>0,019</b>
CERAD WL lernen	0,86 ( $\pm$ 0,24)	- 0,87 ( $\pm$ 0,41)	<b>0,001</b>
CERAD WL abrufen	0,22 ( $\pm$ 0,18)	- 1,18 ( $\pm$ 0,21)	<b>&lt; 0,001</b>
CERAD WL wiedererkennen	0,16 ( $\pm$ 0,18)	- 0,98 ( $\pm$ 0,36)	<b>0,005</b>
CERAD semantische WF	0,45 ( $\pm$ 0,23)	- 0,79 ( $\pm$ 0,30)	<b>0,003</b>
CERAD phonemat. WF	0,14 ( $\pm$ 0,20)	- 0,34 ( $\pm$ 0,16)	0,1
TMT-A	0,66 ( $\pm$ 0,32)	- 0,42 ( $\pm$ 0,51)	0,072
TMT-B	1,02 ( $\pm$ 0,27)	- 0,53 ( $\pm$ 0,38)	<b>0,003</b>
PSQI	5,1 ( $\pm$ 0,7)	4,8 ( $\pm$ 0,6)	0,768
ESS	6,6 ( $\pm$ 1,1)	7,8 ( $\pm$ 1,4)	0,494

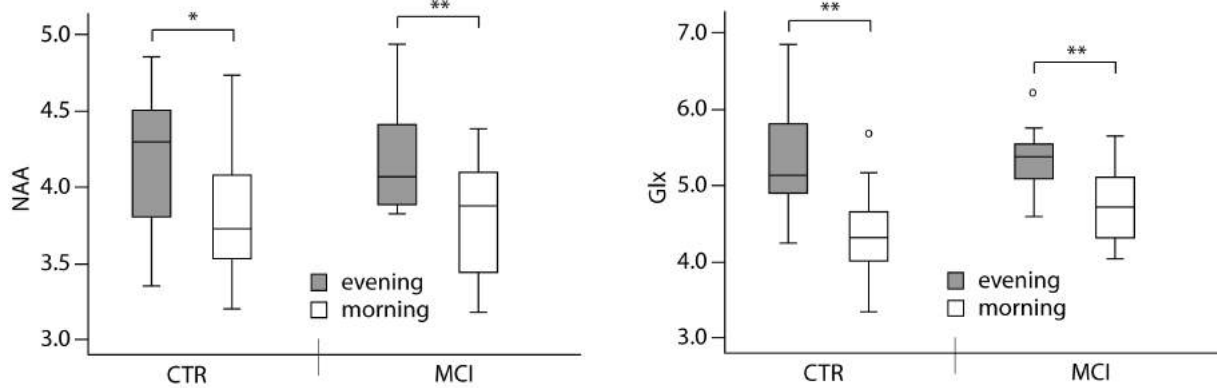
**Tabelle 1:** MMST: Mini-Mental-Status-Test (Demenzscreening); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease (Kognitive Testbatterie); WL: Wortliste; WF: Wortflüssigkeit; TMT: Trail-Making-Test (Test zur visuellen Aufmerksamkeit und Flexibilität); PSQI: Pittsburgh-Sleep-Quality-Index (Fragebogen zur Schlafqualität); ESS: Epworth-Sleepiness-Scale (Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit)

### MR-Spektroskopie

Zur Erfassung möglicher tageszeitlicher bzw. schlafabhängiger Veränderungen der Metabolitenkonzentration in gedächtnisrelevanten Hirnstrukturen (Hippocampus und Cortex im Bereich des Gyrus cinguli post.) erfolgte eine MR-Spektroskopie am Abend vor und am Morgen nach der Schlaflaboruntersuchung. Der Fokus lag in diesem Zusammenhang auf neuronalen Metaboliten wie N-Acetylaspartat (NAA) und Glutamat + Glutamin (Glx).

Sowohl für NAA als auch Glx zeigt sich im Cortex eine nächtliche Reduktion der jeweiligen Konzentration. Hierbei fällt insbesondere für Glx eine stärkere Reduktion bei den gesunden Probanden (17,6%) im Vergleich zu Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (11,8%) auf (Abb. 4).



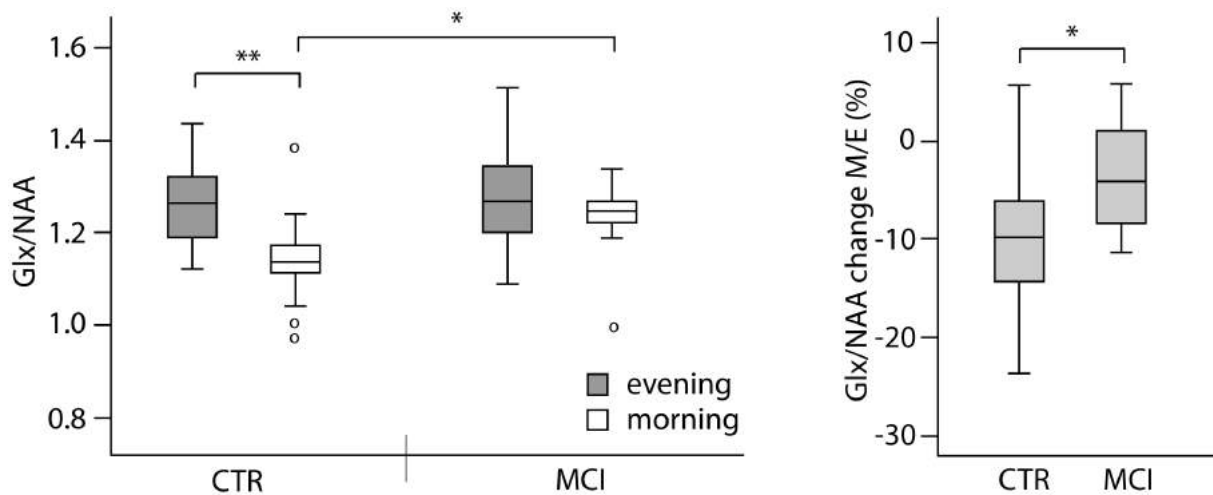


**Abb. 4:** Wasserskalierte Konzentration von NAA und Glx im Kortex (Gyrus Cinguli pos.) am Abend vor (grau) und am Morgen nach (weiß) der Schlaflaboruntersuchung bei gesunden Kontrollen (CTR) und Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI, mild cognitive impairment).

Veränderungen der Glx-Konzentration werden in Zusammenhang mit synaptischer Plastizität gebracht (Volk et al. 2018), welche im Rahmen der homöostatischen Funktion des Schlafes über Nacht einen Abbau synaptischer Verbindungen zur Folge hat. Dieser physiologische Prozess während des Schlafes wird als „synaptic downscaling“ bezeichnet und ist notwendig, um das neuronale Netzwerk durch einen ständigen Wechsel neuentstehender und Abbau überflüssiger Synapsen in einem optimalen Zustand zu bewahren und die Integration neuer Gedächtnisinhalte zu erleichtern (Tononi et al., 2014). Die Detektion des „synaptic downscaling“ mittels MR-Spektroskopie wurde kürzlich von Volk et al. beschrieben, die eine schlafabhängige Reduktion von Glx im Cortex gesunder Probanden nachweisen konnten.

Entsprechend weisen unsere Daten darauf hin, dass dieser Prozess bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und erhöhtem Risiko eine Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln beeinträchtigt ist.

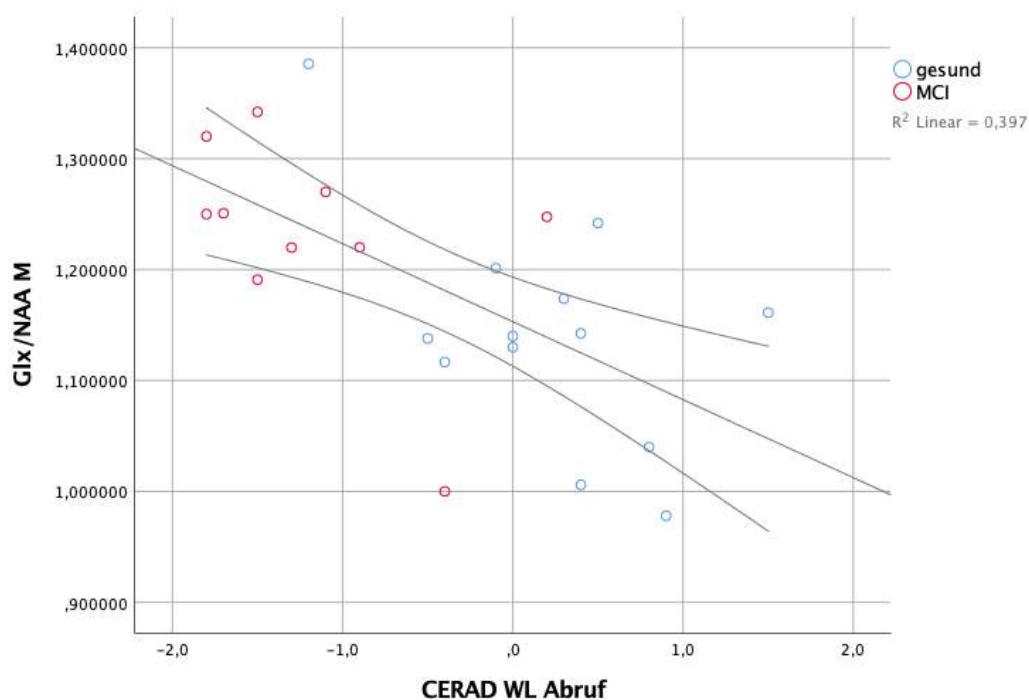
Bestimmt man das Verhältnis dieser beiden Metaboliten (Glx/NAA) findet sich lediglich bei den gesunden Kontrollen nicht aber bei kognitiv beeinträchtigten Patienten eine Reduktion über Nacht. Entsprechend weisen MCI-Patienten morgens eine signifikant höhere Glx/NAA-Ratio auf (Abb. 5).



**Abb. 5:** Metabolitenverhältnis von Glx zu NAA im Kortex (Gyrus Cinguli pos.) am Abend vor (grau) und am Morgen nach (weiß) der Schlaflaboruntersuchung bei gesunden Kontrollen (CTR) und Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI, mild cognitive impairment). Rechts: prozentuale Veränderung des Glx/NAA-Verhältnisses über Nacht.

Das Glx/NAA-Verhältnis kann Aufschluss über neuronale Veränderungen in Folge Glutamat vermittelten Exzitotoxizität geben. So konnte beispielsweise bei MS-Patienten eine Assoziation eines erhöhten Glu/NAA-Verhältnisses und verminderten Hirnvolumen im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden (Azevedo et al. 2014). Ähnliche Veränderungen der Metabolitenkonzentration konnten im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses bei ALS-Patienten beschrieben werden (Sako et al. 2016). Hintergrund ist in diesem Zusammenhang der neurotoxische Effekt bei vermehrter Glutamate-Konzentration und damit assoziierter Reduktion von NAA als Marker neuronaler Integrität. Die im Rahmen unserer Studie festgestellten Veränderungen des Glx/NAA-Verhältnisses innerhalb weniger Stunden über Nacht spiegeln sehr wahrscheinlich keinen unmittelbaren Effekt eines neurodegenerativen Prozesses wider. Viel mehr scheint Schlaf die Resilienz des zentralen Nervensystems zu fördern in dem es das tagsüber steigende Glx/NAA-Verhältnis im Sinne eines neuroprotektiven Effektes durch nächtliche Reduktion im Gleichgewicht hält. Dieser Effekt lässt sich bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nicht nachweisen und könnte daher eine weitere pathophysiological Komponente des nachgewiesenen Zusammenhangs von Schlafstörungen und neurodegenerativen Erkrankungen darstellen.

Korrelationsanalysen weisen auf einen Zusammenhang der kognitiven Leistung und der kortikalen Konzentration von Glx, NAA sowie dem Glx/NAA-Verhältnisses hin. Besonders hervor zu heben ist in diesem Zusammenhang die hoch-signifikante negative Korrelation des morgendlichen Glx/NAA-Verhältnis und der Gedächtnisfunktion (Abrufleistung der CERAD Wortliste) ( $r = -0,630$ ;  $p=0,001$ , Abb. 6). Ein tendenzieller Zusammenhang findet sich auch bei Betrachtung der prozentualen Reduktion von Glx/NAA während des Schlafes in Bezug auf die Gedächtnisfunktion ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,074$ ). D.h. Studienteilnehmer mit niedrigen morgendlichen Glx/NAA Werten bzw. höherer Reduktion in der Nacht zeigen eine bessere Gedächtnisleistung.

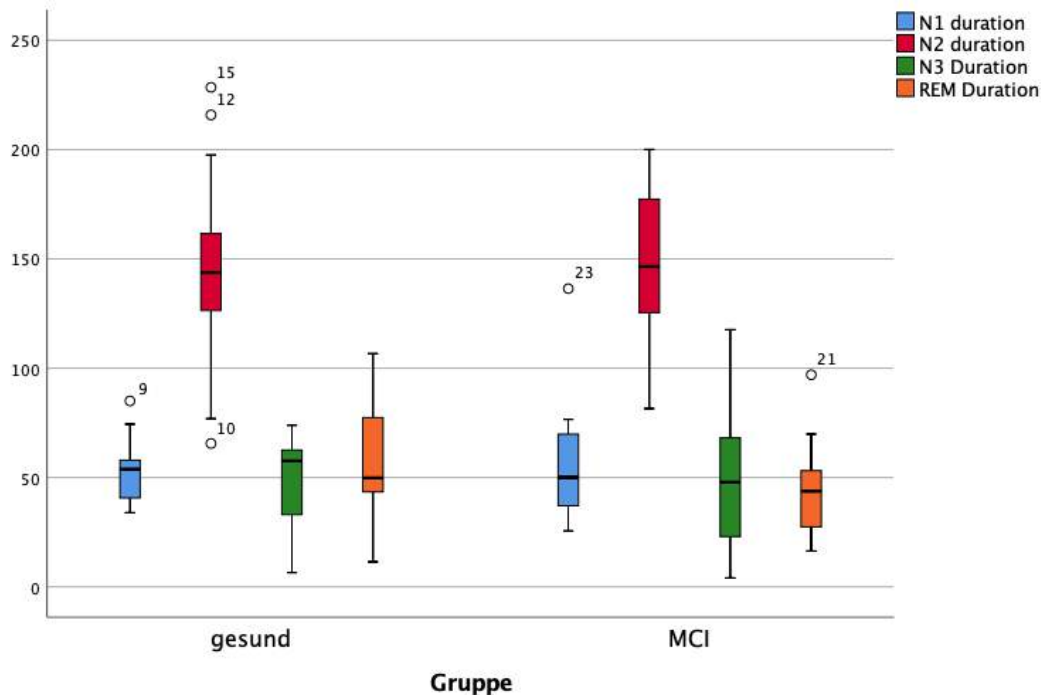


**Abb. 6:** Korrelation der Glx/NAA-Ratio morgens und deklarativen Gedächtnisleistung im Abruf der CERAD-Wortliste.

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Metabolitenkonzentration und kognitiver Leistung nicht bewiesen werden kann, unterstützen die Analysen die Hypothese, dass die relativ zu NAA deutlichere Reduktion von Glx während des Schlafes Ausdruck einer Netzwerkhomöostase auf synaptischer Ebene darstellt, welche sich in der kognitiven Leistung widerspiegelt.

## Polysomnographie

Ein Vergleich der Makrostruktur des Schlafes (Schlafdauer, quantitative und qualitative Schlafstadienverteilung von NREM 1-3 und REM-Schlaf) ergibt zwischen den beiden untersuchten Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Abb. 7).



**Abb. 5:** Dauer (in Minuten) der verschiedenen Schlafphasen (NREM 1-3 und REM-Schlaf) bei gesunden Kontrollen und MCI-Patienten.

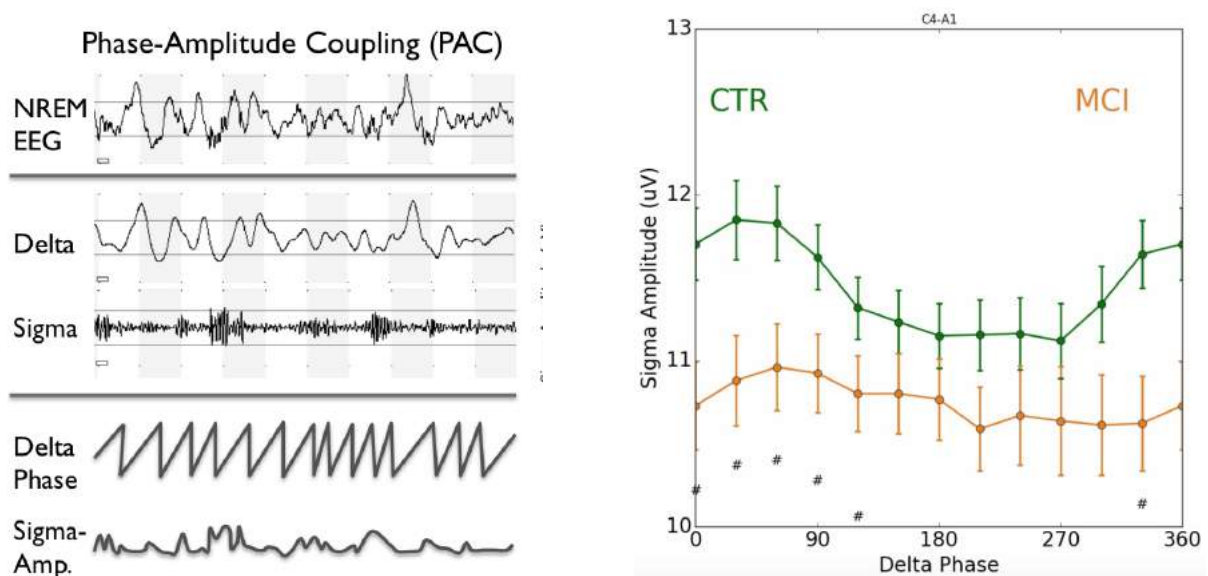
Erfahrungsgemäß sind auf Grund der hohen interindividuellen Varianz größere Patientenkollektive notwendig, um tatsächliche Gruppeneffekte in Bezug auf die Makrostruktur des Schlafes zu detektieren. Zudem lassen sich artifizielle Beeinflussungen des Schlafes etwa durch die individuell sehr unterschiedliche Akzeptanz der Messapparatur nur schwer kontrollieren.

Spezielle Analysen des im Schlaf aufgezeichneten EEG hingegen offenbaren in bestimmten Frequenzbereichen Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und MCI-Patienten. Der Fokus wurde bei diesen Analysen auf bestimmte hirnelektrische Aktivitätsmuster im NREM-Schlaf 2 und 3 (N2, N3) gelegt. Diese Schlafphasen sind charakterisiert durch das Auftreten von Schlafspindeln im Sigma-Frequenzbereich zwischen 13-18Hz sowie langsamen Delta-Wellen im Frequenzbereich zwischen 0,5-4 Hz. Diese Aktivitätsmuster sind entscheidend für den während des Schlafes

stattfindenden Konsolidierungsprozess, der dafür sorgt, dass neue Gedächtnisinhalte vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis überführt werden. In zahlreichen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, dass für die Informationsverarbeitung / Konsolidierung der optimalste hirnelektrische Zustand gegeben ist, wenn eine Spindel in zeitlicher Synchronisation mit dem aufsteigenden Schenkel (Depolarisation) einer Delta-Welle fällt (Möller et al., 2011; Niknazar et al., 2015; Klinzing et al. 2016). Dieses EEG-Signal-Merkmal wird als Phase-Amplitude-Coupling bezeichnet.

Zur Erfassung dieses Merkmals im Rahmen unserer Daten-Analyse wurde das EEG-Signal getrennt im Delta- und Sigma-Frequenzbereich analysiert und in einem nächsten Schritt die Sigma-Amplitude auf die zeitlich synchrone Veränderung der Delta-Phase aufgetragen (Abb. 8). Die Depolarisation der Delta-Welle fällt hierbei auf die ersten 180° der Delta-Phase.

Interessanterweise zeigen die gesunden Kontroll-Probanden insbesondere während der Depolarisationsphase der Delta-Welle signifikant höhere Amplituden im Sigma-Band als Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI). D.h. bereits in einem frühen Stadium einer Demenzerkrankung lassen sich im Schlaf-EEG Veränderungen nachweisen, die auf einen gestörten schlafabhängigen Konsolidierungsprozess hinweisen.

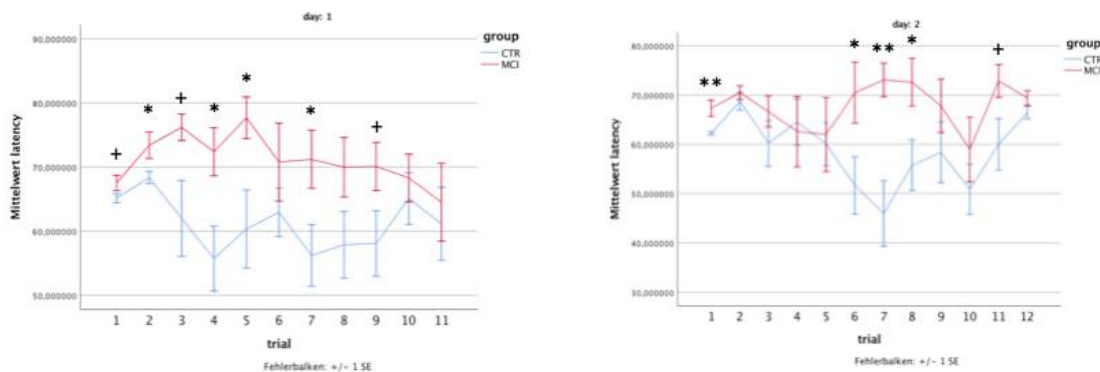


**Abb. 8:** Links: schematische Darstellung der EEG-Signal-Analyse. Oben: Rohsignal des gesamten Schlaf-EEG-Spektrums (0,2 – 35 Hz). Mitte: das selbe Signal in gefilterter Darstellung für das Delta-Band (0,5 – 4 Hz) und Sigma-Band (12 – 18 Hz). Unten: Darstellung der Merkmale „Phase“ für das Delta-Band und „Amplitude“ für das Sigma-Band. Rechts: Signalanalyse des NREM-Schlafes mit Darstellung der zeitlichen Synchronisation der Sigma-Amplitude und Delta-Phase (Phase-Amplitude-Coupling).

## Räumliche Gedächtnisfunktion (DSNT)

Zur Testung des räumlichen Gedächtnisses erfolgte jeweils vor und nach der Schlaflaboruntersuchung bei allen Studienteilnehmern eine am Computer zu absolvierende Lernaufgabe bei der die Aufgabe darin bestand sich die Position einer verborgenen Plattform / Insel in einem virtuellen Wasserbecken zu merken.

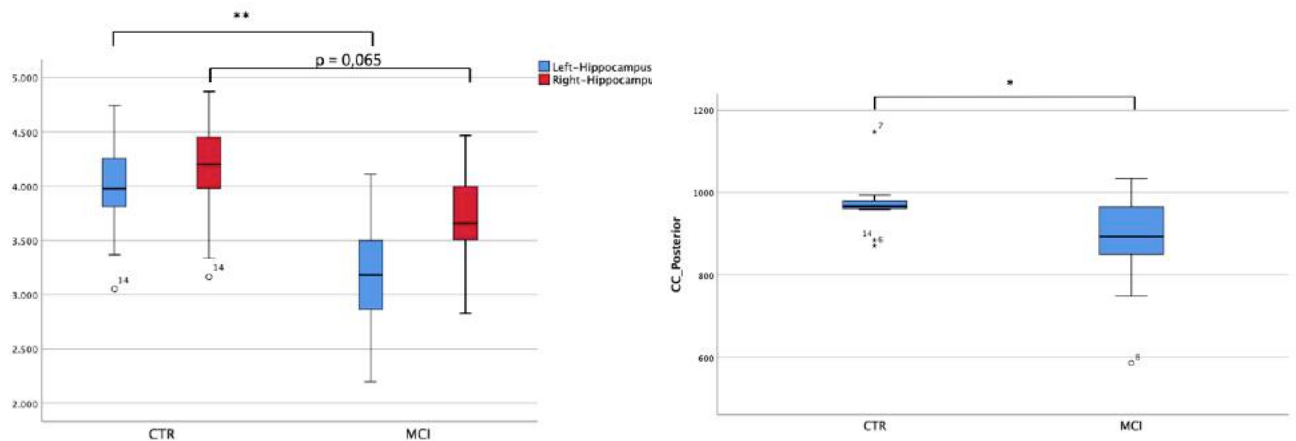
Patienten die zuvor in der neuropsychologischen Testung die Kriterien einer leichten kognitiven Beeinträchtigung erfüllten, schnitten in diesem Test schlechter ab als die gesunden Kontrollprobanden (Abb. 9).



**Abb. 9:** Mittlere Latenz bis zum Finden der versteckten Plattform über 11 bzw. 12 Test-Durchgänge am Abend vor (day 1) und am Morgen nach (day 2) der Schlaflaboruntersuchung. (Blau: gesunde Kontrollen; Rot: MCI-Patienten).

## MR-Volumetrie und Messung der kortikalen Dicke hippocampaler Subregionen

Im Rahmen der MR-tomographischen Untersuchung erfolgte eine spezielle Sequenz zur Bestimmung morphologischer Parameter gedächtnisrelevanter Strukturen. Es wurde die kortikale Dicke innerhalb des Hippocampus getrennt für verschiedene Subregionen erfasst. Ähnlich wie für die Markostruktur des Schlafes gilt für die Kortikale Dicke eine hohe interindividuelle Varianz, so dass in der Regel größere Patientenkollektive notwendig sind, um Gruppenunterschiede statistisch zu erfassen. Betrachtet man jedoch das Gesamtvolumen der Regionen, die frühzeitig im Rahmen der Alzheimer-Demenz durch den neurodegenerativen Prozess betroffen sind, können wir bereits im Prodromalstadium der Erkrankung (MCI) eine Volumenreduktion des linken Hippocampus und des Gyrus cinguli post. nachweisen (Abb. 10).



**Abb. 10:** Volumetrie des linken (blau) und rechten (rot) Hippocampus sowie des Gyrus cinguli pos. der gesunden Kontrollen (CTR) und MCI-Patienten.

Entsprechend der Funktion des Hippocampus zeigt sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation des Hippocampusvolumen und insbesondere deklarativer Gedächtnisleistung (Tabl. 2).

	<b>Hippocampus links</b>	<b>Hippocampus rechts</b>
MMST	$r = 0,225$ $p = 0,327$	$r = 0,225$ $p = 0,327$
CERAD WL lernen	$r = 0,317$ $p = 0,161$	<b><math>r = 0,451</math></b> <b><math>p = 0,040</math></b>
CERAD WT abrufen	<b><math>r = 0,514</math></b> <b><math>p = 0,017</math></b>	$r = 0,282$ $p = 0,215$
CERAD WL wiedererkennen	$r = 0,361$ $p = 0,108$	$r = 0,170$ $p = 0,461$
CERAD semantische WF	<b><math>r = 0,601</math></b> <b><math>p = 0,004</math></b>	<b><math>r = 0,466</math></b> <b><math>p = 0,033</math></b>
CERAD phonemat. WF	$r = 0,302$ $p = 0,183$	$r = 0,275$ $p = 0,228$
TMT-A	$r = 0,256$ $p = 0,262$	$r = 0,176$ $p = 0,446$
TMT-B	<b><math>r = 0,457</math></b> <b><math>p = 0,043</math></b>	$r = 0,287$ $p = 0,220$

**Tabelle 2:** Korrelationsanalyse des Hippocampusvolumens und neuropsychologische Testung. MMST: Mini-Mental-Status-Test (Demenzscreening); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease (Kognitive Testbatterie); WL: Wortliste; WF: Wortflüssigkeit; TMT: Trail-Making-Test (Test zur visuellen Aufmerksamkeit und Flexibilität);

## Zusammenfassung und Ausblick

Sowohl epidemiologische Daten als auch grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass Veränderungen des Schlafes ein wichtiger Bestandteil des Pathomechanismus neurodegenerativer Erkrankungen sind.

Während des Schlafes werden verschiedene physiologische Prozesse in Gang gesetzt, die essentiell für die Funktionsweise höherer kortikaler Funktionen sind aber auch neuroprotektive Effekte ausüben.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten bereits im Frühstadium einer Demenz diejenigen hirnelektrischen Aktivitätsmuster im Schlaf, die eine essentielle Rolle bei der Verarbeitung und Festigung neuer Gedächtnisinhalte spielen, signifikant reduziert sind. Entsprechend ist die Leistung in einem vor und nach dem Schlaf absolvierten räumlichen Gedächtnistest verringert. Ursache der veränderten hirnelektrischen Aktivitätsmuster und damit assoziierten Störung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung ist mutmaßlich eine gestörte Netzwerkarchitektur als Folge der beginnenden Neurodegeneration aber auch suboptimalen Integrität des neuronalen Netzwerkes. Der Erhalt der Netzwerkintegrität ist ebenfalls eine wesentliche Funktion des Schlafes, welcher grundlegend zur Resilienz des zentralen Nervensystems beiträgt. Mittels einer *in vivo* Messung der Konzentration an diesem Prozess beteiligter Metaboliten (Glx und NAA) konnten wir zeigen, dass auch diese Funktion des Schlafes bereits im Prodromalstadium einer Demenz gestört ist und mit einer reduzierten deklarativen Gedächtnisfunktion assoziiert ist.

Aktuell erfolgen weitere Analysen aus dem gewonnenen Datensatz, um beispielsweise mit Hilfe künstlicher Intelligenz weitere Merkmale aus dem Schlaf-EEG-Signal zu extrahieren, die die Vorhersage einer beginnenden kognitiven Beeinträchtigung unterstützen. Eine Limitation der als Pilot-Studie konzipierten Untersuchung, ist die relativ geringe Zahl untersuchter Patienten und Probanden. Andererseits weisen die gefundenen Unterschiede auf einen sehr robusten Effekt hin und ermutigen uns zu mehreren bereits geplanten Folgestudien, mit dem Ziel in größeren Patientenkollektiven den Zusammenhang von Schlafstörungen und Kognitiven Störungen zu untersuchen.

Die Daten, die mit Hilfe der durch die Roland-Ernst-Stiftung für Gesundheitswesen geförderten Studie gewonnen werden konnten, legen den Grundstein, um einerseits den Einfluss von Schlafstörungen auf den Pathomechanismus neurodegenerativer Erkrankungen besser zu verstehen und andererseits neue Biomarker zur frühzeitigen Erkennung von Demenzerkrankungen zu etablieren. Dies öffnet neue Wege für die Entwicklung innovativer diagnostischer Früherkennung, Prävention und Erforschung neuer Therapieverfahren.



## Literaturverzeichnis:

Azevedo CJ, Kornak J, Chu P, Sampat M, Okuda DT, Cree BA, Nelson SJ, Hauser SL, Pelletier D. In vivo evidence of glutamate toxicity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014 Aug;76(2):269-78.

Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Feb;11(2):114-26

Klinzing JG, Molle M, Weber F, Supp G, Hipp JF, Engel AK, et al. Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage.* 2016 Jul 01;134:607-16.

Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep.* 2013 Jul 1;36(7):1027-1032.

Mander BA, Rao V, Lu B, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci.* 2013 Mar;16(3):357-64

Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep.* 2011 Oct 1;34(10):1411-21.

Niknazar M, Krishnan GP, Bazhenov M, Mednick SC. Coupling of Thalamocortical Sleep Oscillations Are Important for Memory Consolidation in Humans. *PloS one.* 2015;10(12)

Potvin O, Lorrain D, Forget H, Dubé M, Grenier S, Prévaille M, Hudon C. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep.* 2012 Apr 1;35(4):491-9

Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, Holtzman DM. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of  $\beta$ -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med.* 2012 Sep 5;4(150)


Sako W, Abe T, Izumi Y, Harada M, Kaji R. The ratio of N-acetyl aspartate to glutamate correlates with disease duration of amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2016 May;27:110-3.

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 neurology.* 2013 Dec;70(12):1537-43.

Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 2014 Jan 8;81(1):12-34.

Volk C, Jaramillo V, Merki R, O'Gorman Tuura R, Huber R. Diurnal changes in glutamate + glutamine levels of healthy young adults assessed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Hum Brain Mapp.* 2018 Oct;39(10):3984-3992.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7



---

Dr. med. Moritz Brandt  
Projektleiter