



Trastornos circadianos del sueño y enfermedades neurodegenerativas

Circadian sleep disorders and neurodegenerative diseases

Laura Lillo Triguero

Programa de Medicina del Sueño, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

Resumen

El envejecimiento conlleva una serie de cambios moleculares en el núcleo supraquiasmático (NSQ) que reducen la amplitud del ritmo circadiano. Esto, sumado a la reducción de la exposición a los sincronizadores externos, reduce la sincronía del ritmo circadiano endógeno con el medioambiental, favoreciendo la presencia de trastornos circadianos del ritmo vigilia-sueño. Las enfermedades neurodegenerativas afectan primariamente al NSQ, por lo que estos pacientes con frecuencia asocian trastornos circadianos, aunque su expresión clínica es variable. En el presente artículo se revisan las evidencias de afectación del ritmo circadiano en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington. Esta relación es bidireccional, ya que la cronodisrupción secundaria al trastorno circadiano ha demostrado favorecer la neurodegeneración. Por tanto, el adecuado diagnóstico y tratamiento de los trastornos circadianos asociados a enfermedades neurodegenerativas podría mejorar su evolución. En este sentido la melatonina ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias y antiaapoptóticas, por lo que algunos autores abogan por un posible papel neuroprotector.

Palabras clave: Trastornos del ritmo circadiano. Cronodisrupción. Enfermedad de Parkinson. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Huntington. Melatonina.

Abstract

Normal aging induces molecular changes in the suprachiasmatic nucleus (SCN), and as a consequence the circadian sleep-wake cycle is reduced. Usually, aging results in a reduced exposure to zeitgebers ("time givers"), and so circadian sleep-wake reduces its congruence with the day-light environmental cycle, promoting the presence of circadian disorders. SCN is primarily affected in neurodegenerative diseases, which is the reason why circadian disorders are highly prevalent in these patients, albeit the clinical symptoms vary from the advance phase to the delayed phase or the irregular sleep wake syndrome. This article summarizes the scientific evidences of circadian disorders in neurodegenerative diseases as Parkinson disease, Alzheimer disease and Huntington disease. This relationship between circadian disorders and neurodegeneration seems to be bidirectional, as evidences suggest that the disruption of circadian rhythm, secondary to circadian disorders promotes neurodegeneration. Therefore, the correct diagnosis and treatment of the circadian disorders associated to neurodegenerative diseases could finally improve their clinical course. Melatonin has shown anti-inflammatory and anti-apoptotic properties, and some authors even claim for its neuroprotective effect.

Keywords: Circadian rhythm disorders. Chronodisruption. Parkinson's disease. Alzheimer's disease. Huntington's disease. Melatonin.

Autor de correspondencia:

Laura Lillo Triguero
E-mail: laura.lillo@quironsalud.es

Fecha de recepción: 10-01-2022

Fecha de aceptación: 24-01-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000021

Disponible en internet: 28-04-2022

Kranion. 2022;17:22-8
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El término circadiano procede de los vocablos latinos *circa* (alrededor de) y *dies* (día). Los ritmos circadianos son oscilaciones de las variables biológicas que se producen a intervalos regulares de tiempo, con una periodicidad cercana a las 24 h, y se mantienen en condiciones de aislamiento.

Su presencia favorece la adaptación de los organismos vivos al entorno natural, ya que tienen una labor predictiva, permitiendo al organismo anticiparse a los cambios en el ambiente. Por ello, la selección natural ha favorecido el desarrollo de estructuras que generen y sincronicen dichos ritmos, habiéndose identificado ritmos circadianos en todos los organismos procariotas y eucariotas. El conjunto de dichas estructuras se denomina sistema circadiano.

En los seres humanos, el núcleo supraquiasmático (NSQ), una estructura par localizada en el hipotálamo anterior, es el generador principal del ritmo circadiano, algo mayor de 24 h, alrededor de 24,2 h. Para poner en fase dicho ciclo con el ritmo ambiental es necesaria la acción de agentes sincronizadores externos, de los que el principal es la luz. La información lumínica, no visual, es captada por las células ganglionares retinianas, alcanzando posteriormente el NSQ a través del tracto retinohipotalámico. Posteriormente, el NSQ proyecta sobre la glándula pineal mediante una vía polisináptica, regulando así la secreción de melatonina.

Además de la luz, los horarios laborales/sociales, los horarios de comida y el ejercicio físico ejercen también como sincronizadores externos, favoreciendo la adaptación en fase del ritmo vigila-sueño con el ritmo medioambiental y social.

ENVEJECIMIENTO Y SISTEMA CIRCADIANO

En el envejecimiento normal, la función del NSQ se encuentra preservada, con algunas modificaciones en la expresión de determinados genes reloj implicados en el control del ritmo circadiano¹.

A pesar de esta integridad funcional, en modelos animales el envejecimiento se acompaña de cambios moleculares en el NSQ. Aumenta la proporción de neuronas silentes en el NSQ², y con la edad las neuronas del NSQ generan una menor coherencia de fase en el ritmo circadiano³. Todo ello resulta en una menor sincronía³ y una reducción de la amplitud de los ritmos circadianos. Esto se ha demostrado con dos de los principales marcadores del ritmo circadiano, ya que con la edad se reduce el pico de secreción de melatonina y aumenta el nadir de temperatura corporal⁴, con lo que se reduce la amplitud de las curvas de melatonina y temperatura corporal.

Por ello, el envejecimiento normal se acompaña de una tendencia al avance de fase del ritmo circadiano de

vigilia-sueño, que se manifiesta por un adelanto tanto en el inicio del sueño como en el despertar matutino⁴.

El envejecimiento se acompaña de varios factores que pueden reducir la acción de los sincronizadores externos, favoreciendo el desarrollo de trastornos circadianos. En primer lugar, la exposición a la luz solar puede verse mermada por la presencia de cataratas que dificultan el acceso de la luz a las células ganglionares retinianas, con lo que el NSQ perdería su principal sincronizador externo. El aislamiento social y la reducción de la vida activa también reducen la exposición a la luz solar.

Generalmente, los pacientes de edad avanzada han concluido ya su vida laboral, perdiendo así otro potente sincronizador. También es frecuente que reduzcan sus relaciones sociales y la práctica de ejercicio físico, con la consecuente reducción de estos sincronizadores externos.

Por otro lado, como se analizará a continuación, algunas enfermedades neurodegenerativas propias de este tramo de edad afectan de manera directa al sistema circadiano.

Esta relación es bidireccional, ya que la evidencia científica apunta a que la cronodisrupción, o trastorno del ritmo circadiano vigilia-sueño, aumenta el riesgo de trastornos metabólicos, enfermedades neurodegenerativas, declinar cognitivo e incluso cáncer. Esto se debe a que el sistema circadiano modula la respuesta inflamatoria. Así, estudios en animales de experimentación y en humanos han demostrado que la respuesta inmunitaria varía en función del horario en que se reciba una vacuna. La delección de genes reloj en modelos animales favorece la degeneración neuronal, la astrocitosis y activa la cascada inflamatoria.

TRASTORNOS CIRCADIANOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

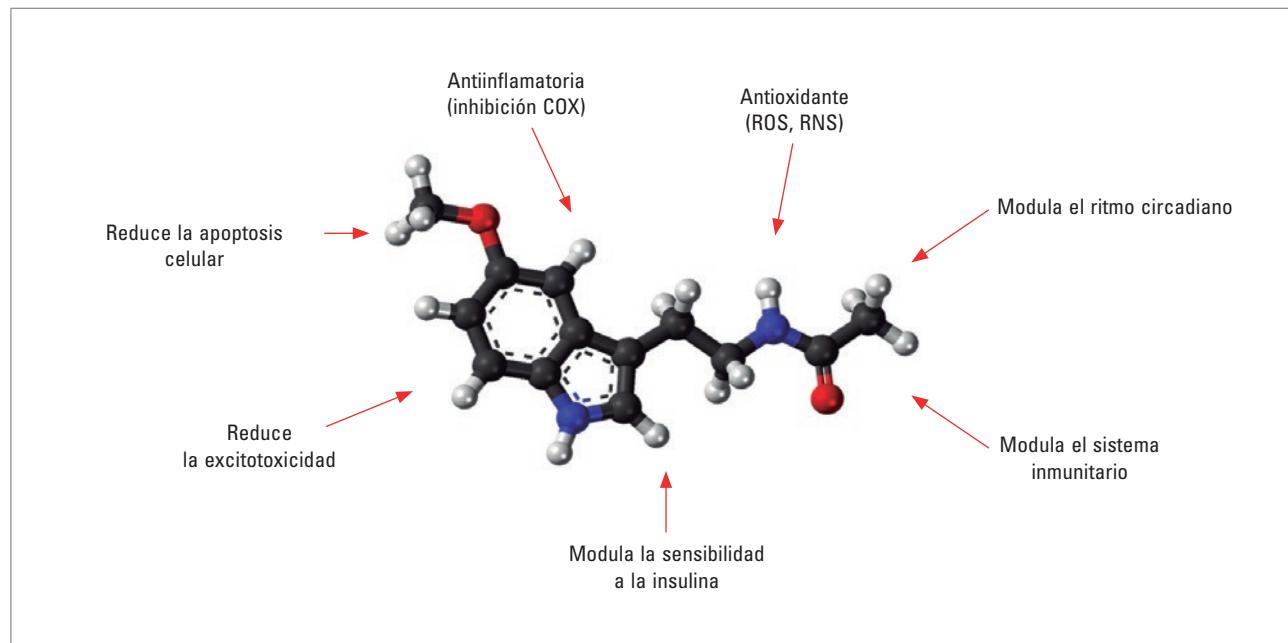
Los trastornos del sueño son el síntoma no motor más frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Hasta el 64% de los pacientes presentan al menos un trastorno del sueño⁵. Dentro del proceso neurodegenerativo se afecta primariamente el sistema circadiano (Tabla 1).

La primera evidencia fisiopatológica de la existencia de una relación entre la EP y los trastornos circadianos fue el hallazgo de una reducción del volumen de la glándula pineal, lo que se acompaña de una disminución de la amplitud en la curva de secreción de melatonina⁶. Sin embargo, aunque algunos estudios apuntan a una tendencia al avance de fase en pacientes con EP, en la mayoría de los estudios no hay diferencias significativas en la fase del ciclo vigilia-sueño entre enfermos con EP y controles^{7,8}.

Tres estudios han evaluado la secreción de melatonina en plasma⁹, suero¹⁰ o saliva¹¹. Ninguno de ellos encontró diferencias en la hora de inicio de secreción de melatonina, aunque sí se redujeron los niveles de melatonina circulante en pacientes con EP vs. controles. Al-

TABLA 1. Trastornos circadianos en la enfermedad de Parkinson y sus consecuencias clínicas

Evidencias de trastorno circadiano	Consecuencias clínicas
↓ Volumen pineal	↓ Secreción de melatonina
↓ Amplitud de la curva de melatonina	Possible tendencia al avance de fase ¿Fluctuaciones motoras?
↓ Amplitud de la curva de temperatura	
↑ Tensión arterial nocturna	↑ Riesgo cardiovascular

**FIGURA 1.** Acciones de la melatonina.

COX: ciclooxygenasa; ROS: *reactive oxygen species* (especies moleculares de oxígeno reactivo); RNS: *reactive nitrogen species* (especies moleculares de nitrógeno reactivo).

gunos autores encuentran incluso correlación entre la somnolencia y los niveles de melatonina, ya que aquellos pacientes con somnolencia diurna presentaban menor amplitud de la curva de secreción de melatonina que los pacientes sin somnolencia diurna excesiva⁹.

Los estudios que analizan la curva de temperatura corporal en pacientes con EP también encuentran una reducción de su amplitud¹². Así mismo, los trastornos autonómicos que acompañan a la enfermedad muestran un ritmo circadiano. En este sentido, en un estudio realizado en nuestro país, el 71,1% de los pacientes con EP mostraron pérdida del patrón de reducción nocturna de las cifras tensionales¹³, lo que conllevaría un aumento del riesgo cardiovascular.

Algunos autores postulan incluso que las fluctuaciones motoras sean reflejo de un trastorno circadiano, consecuencia de las variaciones en la secreción diurna de melatonina.

Melatonina y enfermedad de Parkinson

Debido a sus propiedades antioxidantes, se ha estudiado el valor del tratamiento con melatonina en modelos animales de EP, investigando incluso un posible papel neuroprotector (Fig. 1). En modelos animales, las dosis altas de melatonina, equivalentes a 2-3 veces las utilizadas en humanos, administradas antes de iniciar el proceso lesional (generalmente antes de la administración del MPTP [1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina]) logran reducir el porcentaje de pérdida de neuronas dopaminérgicas^{14,15}, lo que sugiere un efecto neuroprotector. Una vez instaurada la enfermedad, diversos estudios han mostrado que aquellos animales tratados con melatonina muestran un beneficio motor y una reducción de las discinesias¹⁶ que se acompaña de aumento de los niveles estriatales de dopamina y de la actividad tirosina hidroxilasa¹⁷.

TABLA 2. Trastornos circadianos en la enfermedad de Alzheimer y sus consecuencias clínicas

Evidencias de trastorno circadiano	Consecuencias clínicas
Degeneración del núcleo supraquiasmático	↓ Amplitud del ritmo circadiano ↓ Niveles de melatonina
↓ Células ganglionares retinianas	↓ Niveles de melatonina
Retraso de la curva de temperatura	

En pacientes con EP, los estudios sugieren que el tratamiento con l-dopa modifica la curva de secreción de melatonina, aumentando su secreción diurna¹⁸, aunque este hallazgo no es unánime, ya que otros estudios describen una reducción de los niveles de melatonina tras tratamiento con l-dopa⁹.

El sistema glinfático está alterado en la EP, lo que favorece el acúmulo y depósito de α -sinucleína. En modelos animales, el tratamiento con melatonina ha logrado aumentar la actividad de dicho sistema glinfático¹⁹.

Dada la evidencia de trastornos circadianos y la alteración en la secreción de melatonina, podríamos plantear cuál es el beneficio clínico de dicho tratamiento en paciente con EP en la práctica clínica habitual. Los estudios que muestran beneficios utilizan dosis elevadas, mayores a las utilizadas habitualmente. Así, la administración de 5 mg de melatonina logra solo una mejoría significativa pero subjetiva en el sueño nocturno, mientras que estudios con 50 mg de melatonina muestran un aumento del sueño nocturno medido por actigrafía²⁰. La terapia lumínica, aplicada por la mañana, también ha mostrado beneficio en los trastornos circadianos del sueño asociados a la EP, aunque su duración, dosificación y longitud de onda más eficaz no están bien determinadas.

TRASTORNOS CIRCADIANOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la enfermedad de Alzheimer (EA) está bien documentada la presencia de trastornos circadianos del ritmo vigilia-sueño, causa frecuente de consulta. Dichas alteraciones muestran además un gradiente de intensidad en las diferentes etapas de la enfermedad. En fases precoces, los pacientes suelen presentar fragmentación del sueño nocturno y somnolencia diurna excesiva que se manifiesta en forma de siestas. Estas manifestaciones pueden incluso aparecer en la EA prodrómica, presentándose hasta una década antes de que se inicien los déficits cognitivos²¹. Con la progresión de la enfermedad aparece el fenómeno del ocaso (*sundowning* en terminología anglosajona), que es reflejo de una mayor fragmentación del ritmo circadiano y una reducción de su amplitud. En fases avanzadas de la enfermedad, los pacientes con frecuencia desarrollan un síndrome de vigilia-sueño irregular que se caracteriza por un ritmo vigilia-sueño totalmente desorganizado, con siestas dis-

tribuidas a lo largo de todo el día, en las que el periodo más largo de sueño no suele exceder las cuatro horas. La presencia de este síndrome supone una elevada carga para los cuidadores y es una de las principales causas de institucionalización de estos pacientes²². A su vez, la institucionalización favorece la cronicidad del síndrome de vigilia-sueño irregular, dado que con frecuencia se acompaña de una reducción en la exposición a los sincronizadores circadianos, como la luz, los ritmos sociales y el ejercicio físico.

La etiología de estos trastornos circadianos es multifactorial. En primer lugar, el propio NSQ se ve afectado por el proceso neurodegenerativo, mostrando una significativa pérdida neuronal²³ que muestra correlación con la amplitud del ritmo circadiano, de manera que una menor amplitud del ritmo circadiano se correlaciona con una mayor neurodegeneración del NSQ²⁴ (Tabla 2).

Por otro lado, en la retina también se observan cambios anatopatológicos, reduciéndose la población de células ganglionares retinianas²⁵, que también presentan depósito de β -amiloide, por lo que se reduce la información lumínica que accede al NSQ.

Estos cambios provocan una reducción de la secreción de melatonina que se puede constatar en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA, incluso en su fase prodrómica²⁶. Algunos autores han propuesto utilizar esta disminución de los niveles de melatonina en líquido cefalorraquídeo como marcador precoz de EA.

También intervienen factores genéticos, como la modificación en la expresión de algunos genes reloj. La presencia de polimorfismos en algunos de estos genes, como *CLOCK* y *PER2*, se asocia a un mayor riesgo de EA, y la presencia del alelo *APOE4* se correlaciona con una reducción en los niveles de melatonina²⁶.

Otros ritmos circadianos, como el de la temperatura, también se alteran en la EA. Aunque la amplitud de su curva no muestra diferencias significativas, sí se ha comunicado un retraso de su acrofase²⁷.

La evidencia científica sugiere que la relación entre los trastornos circadianos del ritmo vigilia-sueño y la EA es bidireccional. Al igual que a mayor gravedad de la EA, mayor afectación del ritmo vigilia-sueño, podemos observar que la presencia de trastornos circadianos puede acelerar los cambios anatopatológicos propios de la EA, y en último término, empeorar las manifestaciones clínicas de la EA. Por tanto, el reconocimiento precoz de estos trastornos del sueño, su adecuado manejo y trata-

miento podría mejorar la calidad de vida del paciente y cuidador, e incluso posiblemente modificar el curso de la enfermedad.

Melatonina y enfermedad de Alzheimer

El papel de la melatonina en las alteraciones fisiopatológicas subyacentes a la EA también ha sido objeto de estudio.

En primer lugar, el acúmulo de β -amiloide desencadena la cascada inflamatoria y favorece la excitotoxicidad, contribuyendo a la neurodegeneración²⁸. En este sentido, estudios *in vivo* han demostrado que la melatonina reduce significativamente dicha respuesta inflamatoria, disminuyendo al 50% aproximadamente los niveles de citocinas inflamatorias inducidas por β -amiloide, como interleucina (IL) 1, IL-6 o el factor de necrosis tumoral. Del mismo modo, modelos animales tratados con melatonina han mostrado una reducción de los niveles de IL-1 en el hipocampo²⁹.

En segundo lugar, la melatonina es capaz de inhibir la secreción de la proteína precursora de amiloide (APP) y favorecer su procesamiento hacia la vía no amiloidogénica, reduciendo así la formación de β -amiloide³⁰. Además, la melatonina interacciona con el β -amiloide, inhibiendo su plegado³¹. Gracias a todas estas propiedades, estudios *in vivo*³² e *in vitro*³³ han mostrado que la administración de melatonina exógena reduce la producción de β -amiloide y su depósito intraneuronal.

Otro marcador anatomopatológico de la EA es la presencia de ovillos neurofibrilares, formados por la proteína tau hiperfosforilada. Diversos estudios han mostrado la capacidad de la melatonina para reducir la hiperfosforilación de tau^{34,35}. Este efecto parece deberse a su capacidad para reducir el estrés oxidativo inducido por cinasas y fosfatasas. Zhu et al. diseñaron un modelo animal al que inyectaban haloperidol, un inhibidor de la 5-hidroxindol-O-metiltransferasa, enzima requerida en la biosíntesis de la melatonina, tras lo que observaron un deterioro de la memoria espacial además de un aumento en la hiperfosforilación de tau. En los animales tratados con melatonina, tanto una semana previa al experimento como durante la administración de haloperidol, los déficits de memoria mejoraban y se detenía la hiperfosforilación de tau³⁶.

Las alteraciones en el sistema colinérgico son otro evento fisiopatológico primario de la EA. Los niveles de acetilcolina se reducen desde fases tempranas de la enfermedad. La melatonina ha demostrado tener efectos protectores sobre el sistema colinérgico. Por un lado, previene la inhibición de la colina-acetiltransferasa³⁷, enzima sintetizadora de acetilcolina; y, por otro, favorece la inhibición de la acetilcolinesterasa³⁸, responsable del metabolismo de la acetilcolina.

En conjunto, estos estudios muestran que la melatonina tiene efectos antioxidantes, antiamiloideos y antiaapoptóticos (Fig. 1), aunque no es igualmente efectiva en

todos los estadios de la enfermedad. Por ejemplo, el efecto antiamiloideo solo aparece cuando la terapia se inicia antes de que exista depósito de β -amiloide³⁹.

Ahora bien, ¿qué utilidad tiene el tratamiento con melatonina en pacientes con EA en la práctica clínica real? Una revisión publicada en 2010 de seis estudios al respecto nos muestra que los resultados son dispares, ya que en cuatro de dichos estudios mejoró la calidad de sueño, se redujo el fenómeno del ocaso e incluso mejoró la capacidad cognitiva, mientras que en los otros dos estudios no hubo diferencias significativas en ninguna de estas variables clínicas. La diversidad de los pacientes incluidos en los estudios, o los diferentes estadios de enfermedad, pueden explicar esta disparidad de resultados. Esto se debe a que, con el avance de la EA, se reduce la expresión de los receptores de melatonina tanto en el hipocampo (receptores MT2)⁴⁰ como en el sistema circadiano (receptores MT1)⁴¹. Por ello, el efecto de la melatonina en pacientes con EA avanzada es con frecuencia errático.

Sin embargo, en fases más precoces de la enfermedad los datos sí son esperanzadores. Los resultados de un ensayo clínico de 2014⁴², realizado en pacientes con EA leve-moderada en tratamiento con anticolinesterásicos, muestran que el inicio de la melatonina de liberación prolongada Circadin® 2 mg logra una mejoría de la eficiencia y el mantenimiento del sueño e incluso una mejoría de la cognición evaluada mediante la escala Mini Mental en aquellos sujetos tratados con Circadin® 2 mg en comparación con placebo, a las 24 semanas¹. Resulta significativo que los pacientes que asociaban insomnio obtienen mayor beneficio cognitivo, lo que refuerza la importancia de un sueño de calidad para el buen funcionamiento cognitivo.

TRASTORNOS CIRCADIANOS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Los trastornos del sueño son un síntoma precoz y prominente en la enfermedad de Huntington (EH), y afectan negativamente a la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Se presentan en el 80% de los casos y se caracterizan por un aumento de la latencia del sueño, reducción de la eficiencia del sueño, aumento del número de despertares nocturnos, retraso y reducción del sueño REM.

La EH ocasiona graves alteraciones en el hipotálamo, donde se localiza el NSQ. Por tanto, el sistema circadiano se ve afectado directamente por la fisiopatogenia de la EH. Clínicamente se manifiesta como una tendencia al retraso de fase⁴³, esto es, un inicio del sueño tardío y un

¹ Circadin® está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

TABLA 3. Trastornos circadianos en la enfermedad de Huntington y sus consecuencias clínicas

Evidencias de trastorno circadiano	Consecuencias clínicas
Retraso de la curva de secreción de melatonina	Retraso de fase
↓ Receptores MT1 estriatales	↑ Muerte neuronal

despertar también retrasado respecto a la norma. Esto es congruente con la presencia de un retraso en la curva de secreción de melatonina, respecto a controles, mostrado en otros estudios⁴⁴. Otros autores han descrito una reducción de los niveles de melatonina y la amplitud de su curva⁴⁵ (Tabla 3).

En modelos animales, los estudios muestran que los receptores de melatonina MT1 se reducen en las neuronas del estriado de manera progresiva según avanza la enfermedad. Esta reducción aumenta la vulnerabilidad de dichas neuronas para la muerte celular⁴⁶.

En modelos animales de EH, la normalización de los ritmos circadianos se acompaña de un enlentecimiento en el deterioro cognitivo⁴⁷.

Gracias a sus efectos antioxidantes, neuroprotectores y antiapoptósicos, la melatonina (Fig. 1) podría tener un efecto beneficioso en la EH. En el modelo murino genético de la enfermedad, el tratamiento con melatonina ha mostrado un retraso en el inicio de la enfermedad y una prolongación de la vida media. La administración exógena de melatonina contrarresta esta reducción de los receptores MT1 previamente mencionada, por lo que podría utilizarse como un tratamiento adyuvante en la EH. Algunos autores abogan incluso por un posible efecto neuroprotector.

CONCLUSIONES

Los cambios fisiológicos y del estilo de vida que conlleva el envejecimiento reducen la acción de los principales sincronizadores externos del ritmo circadiano, por lo que aumenta el riesgo de presentar trastornos circadianos del ritmo vigilia-sueño. Además, las enfermedades neurodegenerativas afectan de manera primaria al NSQ, por lo que favorecen el desarrollo de trastornos circadianos. Sin embargo, en cada enfermedad, la afección del NSQ se manifiesta de manera diferente, por lo que puede provocar tendencia al avance de fase, al retraso de fase, o al ritmo vigilia-sueño irregular.

Además, esta relación entre trastornos circadianos del ritmo vigilia-sueño y neurodegeneración es bidireccional, de manera que la presencia de trastornos circadianos favorece el proceso neurodegenerativo, como se demuestra en estudios *in vivo* e *in vitro*. Por ello, en pacientes con enfermedades neurodegenerativas es importante conocer estos trastornos y detectarlos a tiempo, ya que su adecuado diagnóstico y tratamiento puede mejorar la evolución de la enfermedad de base. La melatonina ha mostrado efectos antiinflamatorios y antiapoptósicos, por

lo que muchos autores abogan por un posible efecto neuroprotector.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que se han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*. 2013;153:1448-60.
- Nygård M, Hill RH, Wikström MA, Kristensson K. Age-related changes in electrophysiological properties of the mouse suprachiasmatic nucleus in vitro. *Brain Res Bull*. 2005;65:149-54.
- Farajnia S, Michel S, Deboer T, vanderLeest HT, Houben T, Rohling JH, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci*. 2012;32:5891-9.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Houck PR. Circadian temperature rhythms of older people. *Exp Gerontol*. 1995;30(5):455-74.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1641-9.
- Sandyk R. Pineal melatonin functions: possible relevance to Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 1990;50(1-2):37-54.
- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):589-95.
- Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, Grunstein RR, Hodges JR, Terpening Z, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med*. 2014;15(3):342-7.
- Videnovic A, Noble C, Reid KJ, Peng J, Turek FW, Marconi A, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):463-9.

10. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):589-95.
11. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, Grunstein RR, Hodges JR, Terpening Z, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014;15(3):342-7.
12. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJ. The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(8):e72661.
13. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, Somme J, Lezcano E, Llorens V, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol.* 2013;260(7):1752-6.
14. Joo WS, Jin BK, Park CW, Maeng SH, Kim YS. Melatonin increases striatal dopaminergic function in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport.* 1998;9:4123-6.
15. Chen ST, Chuang JI, Hong MH, Li EIC. Melatonin attenuates MPP⁺-induced neurodegeneration and glutathione impairment in the nigrostriatal dopaminergic pathway. *J Pineal Res.* 2002;32:262-9.
16. Gutiérrez-Valdez AL, Anaya-Martínez V, Ordoñez-Librado JL, García-Ruiz R, Torres-Esquível C, Moreno-Rivera M, et al. Effect of chronic L-dopa or melatonin treatments after dopamine deafferentation in rats: Dyskinesia, motor performance, and cytological analysis. *ISRN Neurol.* 2012;2012:360379.
17. Carriere CH, Kang NH, Niles LP. Chronic low-dose melatonin treatment maintains nigrostriatal integrity in an intrastriatal rotenone model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2016;1633:115-25.
18. Bordet R, Devos D, Briqué S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:65-72.
19. Pappolla MA, Matsubara E, Vidal R, Pacheco-Quijano J, Poeggeler B, Zagorski M, et al. Melatonin treatment enhances $\alpha\beta$ lymphatic clearance in a transgenic mouse model of amyloidosis. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:637-42.
20. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2005;6:459-66.
21. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. CNS Drugs.* 2001;15:777-96.
22. Pollack CP, Perlnick D. Sleep problems and institutionalization of the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991;4:204-10.
23. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58(1):29-39.
24. Wang JL, Lim AS, Chiang WY, Hsieh WH, Lo MT, Schneider JA, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol.* 2015;78(2):317-22.
25. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016;79:90-109.
26. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:21.
27. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Toranó JS, van Kan HJ, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5898-906.
28. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;256(5054):184-5.
29. Shen Y, Zhang G, Liu L, Xu S. Suppressive effects of melatonin on amyloid-beta-induced glial activation in rat hippocampus. *Arch Med Res.* 2007;38(3):284-90.
30. Lahiri DK. Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types. *J Pineal Res.* 1999;26(3):137-46.
31. Poeggeler B, Miravalle L, Zagorski MG, Wisniewski T, Chyan YJ, Zhang Y, et al. Melatonin reverses the profibrillrogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *Biochemistry.* 2001;40(49):14995-5001.
32. Lahiri DK, Chen D, Ge YW, Bondy SC, Sharman EH. Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid β -peptides in the murine cerebral cortex. *J Pineal Res.* 2004;36:224-31.
33. Zhang YC, Wang ZF, Wang Q, Wang YP, Wang JZ. Melatonin attenuates beta-amyloid-induced inhibition of neurofilament expression. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(4):447-51.
34. Li XC, Wang ZF, Zhang JX, Wang Q, Wang JZ. Effect of melatonin on calyculin A-induced tau hyperphosphorylation. *Eur J Pharmacol.* 2005;510(1-2):25-30.
35. Deng YQ, Xu GG, Duan P, Zhang Q, Wang JZ. Effects of melatonin on wortmannin-induced tau hyperphosphorylation. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26(5):519-26.
36. Zhu LQ, Wang SH, Ling ZQ, Wang DL, Wang JZ. Effect of inhibiting melatonin biosynthesis on spatial memory retention and tau phosphorylation in rat. *J Pineal Res.* 2004;37(2):71-7.
37. 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(4):779-87.
38. Guermonprez L, Ducrocq C, Gaudry-Talarmain YM. Inhibition of acetylcholine synthesis and tyrosine nitration induced by peroxynitrite are differentially prevented by antioxidants. *Mol Pharmacol.* 2001;60(4):838-46.
39. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14575-93.
40. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):218-27.
41. Wu YH, Zhou JN, van Heerikhuize J, Jockers R, Swaab DF. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(8):1239-47.
42. 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.
43. Diago EB, Martínez-Horta S, Lasaosa SS, Alebesque AV, Pérez-Pérez J, Kulisevsky J, Del Val JL. Circadian Rhythm, Cognition, and Mood Disorders in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(2):193-8.
44. Aziz NA, Pijl H, Fröhlich M, Schröder-van der Elst JP, Bent C, Roelfsema F, et al. Delayed onset of the diurnal melatonin rise in patients with Huntington's disease. *J Neurol.* 2009;256:1961-5.
45. Kalilolia E, Silajdžić E, Nambron R, Hill NR, Doshi A, Frost C, et al. Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2014;29:1511-5.
46. Wang X, Sirianni A, Pei Z, Cormier K, Smith K, Jiang J, Zhou S, Wang H, Zhao R, Yano H, Kim JE, Li W, Kristal BS, Ferrante RJ, Friedlander RM. The melatonin MT1 receptor axis modulates mutant Huntington-mediated toxicity. *J Neurosci.* 2011;31(41):14496-507.
47. Pallier PN, Maywood ES, Zheng Z, Chesham JE, Inyushkin AN, Dyball R, et al. Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci.* 2007;27(29):7869-78.