

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der
Universität Tübingen

**Die Wirkung des selektiven Gap Junction-
Blockers Mefloquin auf die
Gedächtniskonsolidierung unter
Schlafentzugsbedingungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kleist, Lisa
2020**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Tag der Disputation: 05.02.2020

Meinen Eltern, meinem Opa und Jan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Gedächtnissysteme und Gedächtnisprozesse.....	9
1.1.1	Das deklarative Gedächtnis.....	10
1.1.2	Das nicht-deklarative Gedächtnis.....	10
1.1.3	Mechanismen der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten.....	12
1.2	Schlaf.....	14
1.3	Die Bildung von Gedächtnisinhalten im Schlaf.....	16
1.3.1	Experimentelle Befunde zum Beitrag des Schlafs zur Gedächtnisbildung.....	16
1.3.2	Die Bedeutung der einzelnen Schlafstadien für die Gedächtnisbildung.....	18
1.4	Modellvorstellungen und Mechanismen der schlafassoziierten Gedächtnisbildung.....	19
1.4.1	Modell der Gedächtniskonsolidierung in zwei Schritten.....	19
1.4.2	Synaptische vs. systemische Konsolidierung.....	20
1.4.3	Reaktivierung.....	22
1.4.4	Einfluss der Neuromodulatoren.....	22
1.5	Elektrische Synapsen (Gap Junctions).....	24
1.5.1	Elektrophysiologie.....	24
1.5.2	Elektrische Synapsen und Gedächtnis.....	25
1.6	Mefloquin.....	26
1.6.1	Pharmakokinetik und -dynamik.....	26
1.6.2	Wirkungen auf das Gedächtnis.....	28
2	Fragestellung.....	29
3	Material und Methoden.....	30
3.1	Versuchspersonen.....	30

3.2	Versuchsablauf.....	31
3.3	Gedächtnisaufgaben.....	34
3.3.1	Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory.....	34
3.3.2	Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaar-Lernen	35
3.3.3	Prozedurale Aufgabe: Fingertapping.....	35
3.4	Kontrollparameter	36
3.4.1	Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)	36
3.4.2	Wortflüssigkeitstest (WFT)	36
3.4.3	Merkfähigkeitstest	36
3.4.4	Befindlichkeitsfragebögen	37
3.5	Blutentnahme und Mefloquinbestimmung.....	38
3.6	Nachbefragungsbögen	39
3.7	Statistische Auswertung	40
4	Ergebnisse.....	41
4.1	Mefloquin-Serumkonzentrationen	41
4.2	Gedächtnisaufgaben.....	42
4.2.1	Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory.....	42
4.2.2	Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaar-Lernen	43
4.2.3	Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping	43
4.3	Kontrollparameter	46
4.3.1	Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)	46
4.3.2	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)	47
4.3.3	Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)	49
4.3.4	Wortflüssigkeitstest (WFT)	50
4.3.5	Merkfähigkeitstest	50
4.4	Verblindung der Studie	51

5	Diskussion	52
5.1	Auswirkungen auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte	52
5.2	Auswirkungen auf die Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte	54
5.3	Auswirkungen auf die Abruf- und Enkodierungsfähigkeit.....	56
5.4	Auswirkungen auf Stimmung und Müdigkeit.....	57
5.5	Abschließende Bewertung, Limitationen und Ausblick	58
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Erklärung zum Eigenanteil	74
9	Anhang	75
9.1	Fragebögen	75
9.2	Abbildungsverzeichnis	79
9.3	Tabellenverzeichnis	80
10	Danksagung	81
11	Lebenslauf	82

Abkürzungsverzeichnis

ACh: Acetylcholin
ACTH: Adrenocorticotropin
AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
ANCOVA: Analysis of covariance
BMI: Body Mass Index
CA1: Cornu ammonis area 1 des Hippocampus
CA3: Cornu ammonis area 3 des Hippocampus
CLOCK: Circadian locomotor output cycles kaput
Cx36: Connexin 36
CYP3A4: Cytochrom P₄₅₀3A4
EDTA: Ethylendiaminetetraacetat
EEG: Elektroenzephalographie
EWL: Eigenschaftswörterliste
EWL-K: Kurzform der EWL
GLU: Glukose
GluR1: Untereinheit des AMPA-Rezeptors
HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IEG: Immediate early gene
KZG: Kurzzeitgedächtnis
LZG: Langzeitgedächtnis
LZP: Langzeitpotenzierung
MDBF: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsbogen
MW: Mittelwert
NA: Noradrenalin
NMDA: N-Methyl-D-Aspartat
NREM: Non-rapid eye movement
PVT: Psychomotorischer Vigilanztest
REM: Rapid eye movement
RNA: ribonucleic acid
SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R
SCN: Nucleus suprachiasmaticus

SEM: Standardfehler des Mittelwerts

SSS: Stanford Schläfrigkeitsskala

SWS: Slow wave sleep

VAS: Visuelle Analogskala

WFT: Wortflüssigkeits-Test

ZNS: Zentralnervensystem

1 Einleitung

„Ein Kopf ohne Gedächtnis ist eine Festung ohne Besatzung.“

– Napoleon Bonaparte (1769 – 1829)

Bereits Napoleon hat die Relevanz des Gedächtnisses erkannt: es macht uns zu Persönlichkeiten und Individuen, da wir aus unseren Erfahrungen lernen und sie somit unser Handeln beeinflussen. Es schützt uns davor, Fehler, die wir begangen haben, zu wiederholen und hilft uns dabei, durch Erfahrungen unser Handeln anzupassen und zu verbessern. Was unser Gedächtnis für uns leistet, merkt man oft erst, wenn man die Erfahrung des Vergessens gemacht hat. Das Gedächtnis hat den Sinn, die unzählbaren Informationen, die täglich von uns aufgenommen werden, zu filtern, zu speichern und diese wieder abzurufen. Dies geschieht durch Lernprozesse, die sowohl bewusst als auch unbewusst ablaufen können. Über Sinnesstrukturen werden Informationen aufgenommen, im Gehirn verarbeitet und kategorisiert. Anschließend werden sie in bestimmten Strukturen des Gehirns gespeichert und gefestigt, wofür laut Forschungen der Schlaf besonders wichtig ist.

Der Prozess der Gedächtnisbildung beruht auf Impulsen, die über Synapsen von einer Nervenzelle an die andere weitergeleitet werden. Diese Kontaktstellen können entweder elektrisch oder über Signalmoleküle, sogenannte Transmitter, verbunden sein. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Aufklärung der Rolle der elektrischen Synapsen, auch Gap Junctions genannt, bei der Festigung von Gedächtnisinhalten leisten. Nach einem Überblick über Grundlagen des Gedächtnisses gibt die Einleitung einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis und stellt das verwendete Medikament Mefloquin (Lariam ®) und seine Wirkungsweise vor.

1.1 Gedächtnissysteme und Gedächtnisprozesse

Das Gedächtnis kann grob in zwei Systeme eingeteilt werden: das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis (Squire und Zola 1996). Diese beiden Sys-

teme funktionieren jedoch nicht komplett unabhängig voneinander, wie lange angenommen wurde (Diekelmann et al. 2009). Sie können miteinander interagieren und interferieren (Fischer et al. 2006).

1.1.1 Das deklarative Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis kann als „Wissen, dass“ umschrieben werden und wird auch als „Wissensgedächtnis“ bezeichnet, da es bewusste Fakten und Ereignisse umfasst. Die Inhalte sind meist verbalisierbar, jedoch kann es auch Erinnerungen an Gesichter, Räumlichkeiten oder andere Dinge, die man sich vor sein inneres Auge rufen kann, enthalten. Man kann es weiter unterteilen in ein semantisches Gedächtnis, welches das Weltwissen, also unabhängige und allgemeine Fakten zu bekannten Persönlichkeiten oder Orten umfasst, sowie in das episodische Gedächtnis, welches an Ort und Zeit gebunden ist und Erinnerungen an persönliche Ereignisse beinhaltet. Daher wird es auch als autobiografisches Gedächtnis bezeichnet (Tulving 1985). Die Abspeicherung deklarativer Inhalte stützt sich auf den Hippocampus (Squire et al. 1993).

1.1.2 Das nicht-deklarative Gedächtnis

Das nicht-deklarative Gedächtnis kann unter „Wissen, wie“ subsumiert werden und dient vor allem der Abspeicherung von motorischen Abläufen und Gewohnheiten wie z.B. Fahrrad fahren oder Klavier spielen (Jäncke 2013 // 2017). Diese werden unbewusst oder bewusst erlernt, was im Vergleich zu deklarativen Inhalten zwar langsamer geschieht; einmal verinnerlicht, werden sie jedoch nicht so schnell vergessen wie die Inhalte des deklarativen Gedächtnisses (Feld und Diekelmann 2015). Auch bei Amnesie, hervorgerufen durch Zerstörung der medialen Strukturen der Temporallappen des Gehirns, funktioniert die Lernfähigkeit des nicht-deklarativen Gedächtnisses weiterhin (Milner 2005; Marshall und Born 2007).

Es gibt unterschiedliche Formen des nicht-deklarativen Gedächtnisses. Es wird zum einen durch die klassische Konditionierung (assoziatives Lernen) und Habituation (nicht-assoziatives Lernen) gebildet, zum anderen durch Priming und das prozedurale Gedächtnis. Bei der klassischen Konditionierung bewirkt ein Reiz eine automatische Verknüpfung mit einer Reaktion. Bei der Habituation führt

ein wiederholter und als unbedeutend empfundener Reiz zu einer abgeschwächten Reaktion (Squire und Zola 1996).

Des Weiteren ist Priming eine Gedächtnisform, die sich durch Verknüpfung mit bereits bekannten Inhalten unbewusst bildet. Dabei entstehen durch Reize, beispielsweise Buchstaben, Wörter, Bilder oder Gerüche, unbewusst Assoziationen. Erfolgt ein weiterer Reiz zu einem späteren Zeitpunkt, werden die Assoziationen aktiviert und der Reiz kann schneller verarbeitet und somit erkannt werden (Myers 2008).

Das prozedurale Gedächtnis ist der Typ des nicht-deklarativen Gedächtnisses, welcher in Bezug auf Schlaf am häufigsten untersucht wurde und wird (Diekelmann et al. 2009). Es verarbeitet komplexe motorische Fähigkeiten, die meist automatisch ablaufen. Der Abruf ist daher unbewusst (Huppelsberg und Walter 2013). Dabei stützt es sich auf Striatum, Kleinhirn sowie Neokortex (Squire et al. 1993). Dass die beiden Gedächtnissysteme, also deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis, nicht komplett voneinander abgegrenzt werden können, zeigt sich am deutlichsten daran, dass auch beim Lernen von prozeduralen Inhalten zu Beginn der Hippocampus aktiv ist (Poldrack et al. 2001). Abb. 1 gibt einen Überblick über die beschriebenen Gedächtnissysteme.

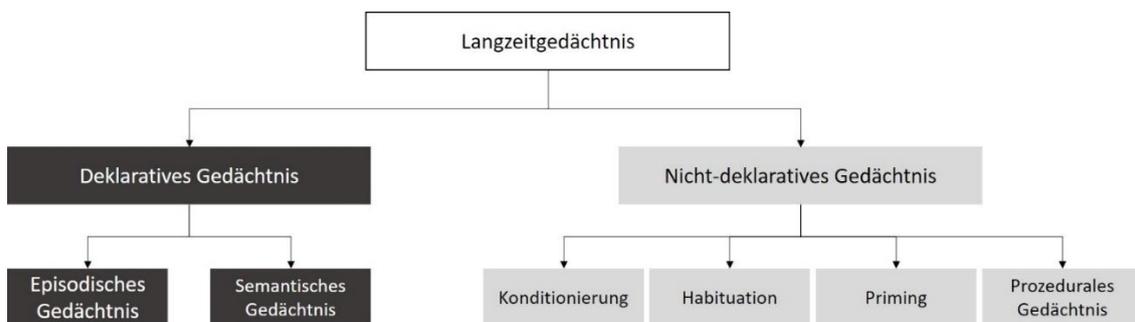


Abb. 1 Einteilung der Gedächtnissysteme (nach Squire, 1992).

1.1.2.1 Der Ablauf der Gedächtnisbildung

Man kann den Ablauf der Gedächtnisbildung generell in drei Phasen einteilen. Die erste stellt die Enkodierungsphase dar, welche am effektivsten in wachem

Zustand ist und in der die Information gelernt wird. Dabei wird sie über die Sinnesorgane wahrgenommen und gelangt in den Hippocampus sowie in verteilt liegende neokortikale Strukturen. Bis zur zweiten Phase, der Konsolidierungsphase, dient der Hippocampus als Zwischenspeicher. In der Konsolidierungsphase werden die Informationen gefestigt, langfristig gespeichert und zur Wiedergabe bereitgehalten. Der Begriff der Gedächtniskonsolidierung wurde 1900 durch Georg Elias Müller und seinen Studenten Alfons Pilzecker eingeführt. Sie fanden durch ihre Studien, welche sich auf die Forschungen des Psychologen Ebbinghaus im Jahre 1885 stützten, heraus, dass gelernte Inhalte zunächst sehr fragil und instabil sind und leicht durch neue Inhalte ersetzt werden können (Ebbinghaus 1885). Erst durch den Prozess der Konsolidierung werden die gelernten Inhalte gefestigt und langfristig gespeichert; sie sind resistenter gegenüber Störungen durch neue Inhalte (Müller und Pilzecker 1900). Im Jahr 1924 wurden diese Erkenntnisse von Jenkins und Dallenbach untermauert, da sie berichteten, dass Schlaf nach dem Lernen von unsinnigen Silben vor Interferenz schützt (Jenkins und Dallenbach 1924).

Die dritte Phase stellt die Abrufphase dar, in der auf die Information zu einem späteren Zeitpunkt zugegriffen wird (Feld und Diekelmann 2015). Bei deklarativen Inhalten entspricht diese Phase dem bewussten Abruf (*recall*) oder der Wiedererkennung (*recognition*). Abruf bedeutet, dass man sich an einen zuvor aufgetretenen Stimulus erinnert, obwohl er nicht auftaucht. Er muss also selbst generiert werden, entweder vollkommen frei (*free recall*) oder anhand einer Hilfestellung (*cued recall*). Wiedererkennung hingegen drückt aus, dass anhand eines Stimulus entschieden wird, ob dieser schon einmal wahrgenommen wurde oder nicht (Diekelmann et al. 2009).

1.1.3 Mechanismen der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten

Wenn wir Informationen aufnehmen, werden manche von ihnen nach einer kurzen Zeit wieder vergessen, andere jedoch bleiben dauerhaft in unserem Gedächtnis bestehen. Die Erklärung hierfür ist, dass unterschiedliche Gedächtnisformen, d.h. das sensorische, das Kurzzeit- (KZG) und das Langzeitgedächtnis (LZG), verschiedene zeitliche Spannen überbrücken (Atkinson und

Shiffrin 1968). Das sensorische Gedächtnis kann Informationen, die wir über die Sinnesorgane aufnehmen, nur wenige Sekunden speichern. Informationen, die in das LZG mit einer unbegrenzten Speicherkapazität gelangen sollen, müssen zunächst das KZG passieren. Es hat somit eine Schlüsselstellung, jedoch eine Speicherkapazität von nur wenigen Minuten. Später wurde das KZG auch Arbeitsgedächtnis genannt und ihm zu der bisher bekannten Speicherfunktion auch eine exekutive Funktion zugesprochen (Baddeley und Hitch 1974).

Damit die Informationen vom KZG ins LZG übertreten und damit langfristig gespeichert werden können, müssen sie zunächst gefestigt und stabilisiert werden. Die Langzeitpotenzierung (LZP) stellt den bekanntesten Mechanismus der Gedächtniskonsolidierung dar und kann vor allem im Hippocampus beobachtet werden. Dies deutet auf einen direkten Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung hin, da der Hippocampus eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung spielt (Bliss und Collingridge 1993) (s. Abschnitt 1.1.1). Bei der Aufnahme einer Information wird diese auf der Ebene der Nervenzellen in elektrische Impulse, sogenannte Aktionspotenziale, umgewandelt. Diese können über Zellen hinweg über die Kontaktstellen („Synapsen“) elektrisch durch Connexone, welche kleine interzelluläre Ionenkanäle darstellen, oder durch eine Umwandlung in chemische Signale durch Transmitter weitergegeben werden. Glutamat stellt im zentralen Nervensystem (ZNS) den wichtigsten Transmitter dar.

Glutamat kann über zwei verschiedene Rezeptoren wirken: über den AMPA- (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazolepropionic Acid) und den NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat). Treten einzelne Aktionspotenziale an einer chemischen Synapse auf, kann es vorkommen, dass das dadurch ausgeschüttete Glutamat nur an die AMPA-Rezeptoren bindet und dadurch ein geringes postsynaptisches Potenzial entsteht. Der NMDA-Rezeptor bleibt zunächst durch Magnesium blockiert. Wird aber bei Aktionspotenzialserien vermehrt Glutamat ausgeschüttet, werden die Magnesium-Ionen aus den Ionenkanälen der NMDA-Rezeptoren verdrängt und es fließt ein Strom durch den Rezeptorkanal. Dabei treten Calcium-Ionen ins Zellinnere, welche dort dazu beitragen, dass vermehrt AMPA-Rezeptoren in die Zellmembran eingebaut werden und die Leitfähigkeit der AMPA-Rezeptoren erhöht wird. Dadurch entsteht ein

höheres postsynaptisches Potenzial, wodurch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Aktionspotenzial ausgelöst wird, steigt und damit Nervenzellen leichter erregt werden können. Dieses Phänomen wird als posttetanische Potenzierung bezeichnet. Außerdem wird die Proteinbiosynthese der Zelle gesteigert und retrograde Botenstoffe werden durch die Zielzelle in den synaptischen Spalt freigesetzt, welche wiederum die Glutamatfreisetzung steigern (Huppelsberg und Walter 2013). Das Phänomen der LZP kann Stunden bis Wochen anhalten.

Die „Hebb-Synapsen“ beschreiben ebenfalls einen Zustand der verstärkten synaptischen Verbindung. Schon 1949 beschrieb Hebb diesen Vorgang, bei dem die andauernde Aktivität von Neuronen zu der strukturellen Veränderung dieser Einheiten führt (Hebb 1949).

Somit lässt sich folgern, dass LZP die molekulare Grundlage für die Stärkung von neuronalen Verbindungen und somit auch den Grundmechanismus der synaptischen Konsolidierung darstellt (Dudai 2004). Sie wird als ein Schlüsselmechanismus der schlafabhängigen synaptischen Konsolidierung angesehen (s. Abschnitt 1.4.2).

1.2 Schlaf

Schlaf ist ein Grundbedürfnis des Menschen und beinahe aller Tierarten. Seine Funktionen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Bisher wurde belegt, dass der Schlaf Auswirkungen auf Körpertemperatur, Stoffwechsel, endokrines System und Immunsystem hat (Horne 2002). Außerdem werden durch den Schlaf die thermoregulatorischen Mechanismen des Gehirns und des Körpers (McGinty und Szymusiak 1990) sowie die Gedächtniskonsolidierung unterstützt (Müller und Pilzecker 1900). Der Schlaf folgt einer zirkadianen Periodik. Man ging früher davon aus, dass unser Schlaf-Wach-Rhythmus von äußeren Faktoren wie z.B. Helligkeit und Dunkelheit abhängt. Mittlerweile weiß man jedoch, dass der Schlaf nicht zuletzt von einer körpereigenen Struktur reguliert wird, welche sich im Hypothalamus befindet und als Nucleus suprachiasmaticus (SCN) bezeichnet wird (Ralph et al. 1990). Dieser bekommt sein Zeitsignal durch die rhythmische Expression von speziellen Genen wie beispielsweise dem CLOCK-Gen (Circadian locomotor output cycles kaput) (Mendoza und Vanotti 2019).

Man kann den Schlaf mithilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG) und anhand standardisierter Kriterien in verschiedene Stadien einteilen (Rechtschaffen und Kales 1968). Das EEG leitet elektrische Potenziale, die durch die Aktivität der Nervenzellen im Gehirn entstehen, an der Oberfläche des Kopfes ab. Die registrierten Ströme befinden sich in der Größenordnung von μV . Sie können in Bezug auf Amplitude und Frequenz ausgewertet und einzelnen Stadien zugeordnet werden.

Die α -Frequenz liegt bei geschlossenen Augen und entspanntem Wachzustand vor. Beim Einschlafen, Stadium I genannt, liegen neben der α -Frequenz Wellen niedriger Frequenzen vor, welche man als θ -Frequenz bezeichnet. Im Stadium II liegen zudem Schlafspindeln und K-Komplexe vor. Schlafspindeln bestehen aus wachsenden und fallenden Frequenzen, welche gruppiert auftreten und 1 bis 3 Sekunden andauern (Steriade et al. 1993). K-Komplexe sind das Ergebnis synchroner Nervenaktivität. Sie bilden die Form einer Welle, beginnend mit einer steilen negativen Spitze, direkt gefolgt von einer positiven Spitze. Im Stadium III ist neben der θ -Frequenz auch eine δ -Frequenz zu sehen. Diese entspricht sehr langsamen Wellen mit einer hohen Amplitude. Im Stadium IV herrscht die δ -Frequenz mit einem Anteil von mehr als 50% vor (Huppelsberg und Walter 2013). In den beiden letzten Stadien können zudem, ebenso wie in Stadium II, Schlafspindeln und K-Komplexe auftreten. Stadium III und IV werden zusammen als SWS bezeichnet (slow wave sleep). Die Stadien I bis IV werden als Non-REM-Schlaf (NREM) zusammengefasst und korrespondieren mit zunehmender Tiefe des Schlafs sowie einer niedriger werdenden Frequenz des EEGs. Die American Academy of Sleep Medicine hat 2007 jedoch eine Neueinteilung der Schlafstadien vorgenommen, in der Stadium III und IV zusammengefasst wurden (Rodenbeck 2013).

Die einzelnen Schlafstadien werden pro Nacht etwa fünf bis sieben Mal durchlaufen (Rechtschaffen und Kales 1968). NREM-Schlaf wechselt sich wiederum etwa alle 90 Minuten mit dem REM-Schlaf (rapid eye movement) ab. Der REM-Schlaf ist durch schnelle Augenbewegungen und eine vollständige Blockade des Muskeltonus gekennzeichnet, von der jedoch die Augen-, Herz- und

Atemmuskulatur ausgenommen sind, um die Vitalfunktionen aufrecht zu erhalten. Blutdruck, Herz- sowie Atemfrequenz steigen an und das EEG weist gemischte Frequenzen auf, es ähnelt also einem Wach-EEG. Gegen Morgen kommt der REM-Schlaf vermehrt vor und nimmt an Länge zu (Huppelsberg und Walter 2013) (s. Abb. 2).

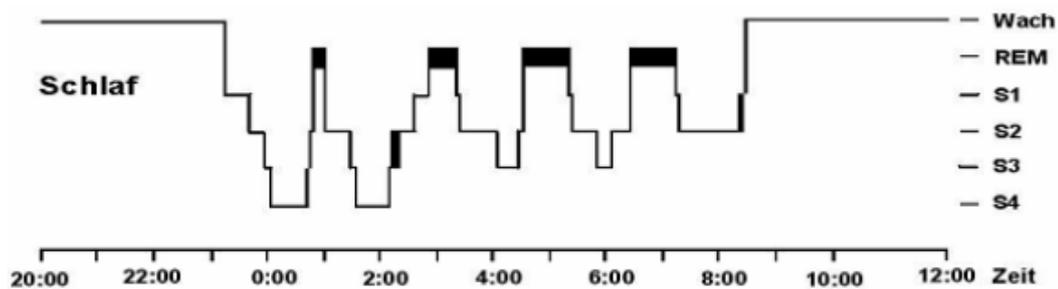


Abb. 2 Schlafstadien im Verlauf einer Nacht (Born et al. 1995)

1.3 Die Bildung von Gedächtnisinhalten im Schlaf

1.3.1 Experimentelle Befunde zum Beitrag des Schlafs zur Gedächtnisbildung

Dass Schlaf die Gedächtniskonsolidierung begünstigt, wurde schon oft vermutet und untersucht (Jenkins und Dallenbach 1924; Walker und Stickgold 2006). Deklarative sowie prozedurale Inhalte können unter Schlafentzug über eine Nacht schlechter wiedergegeben werden als in einer Kontrollgruppe, die geschlafen hat (Forest und Godbout 2000). Schlaf stabilisiert zudem die deklarativen sowie prozeduralen Inhalte und macht sie weniger anfällig für Störungen (Ellenbogen et al. 2006; Fischer et al. 2002).

Für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte gilt der NREM-Schlaf als besonders wichtig (s. Abschnitt 1.3.2). Ein zusätzlicher Mittagsschlaf bestehend aus NREM-Schlaf nach einer Nacht mit regelrechtem Schlaf steigert die Leistung bei deklarativen Lernaufgaben verglichen mit der Leistung nach einer Nacht mit regelrechtem Schlaf und ohne Mittagsschlaf (Tucker et al. 2006). Durch Stimuli während des NREM-Schlafs kann zudem eine erhöhte Aktivität des Hippocampus ausgelöst und die Leistung der deklarativen Gedächtnisinhalte im Abruf gesteigert werden. Rasch zeigte 2007 in einer Studie, dass die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten während des SWS durch bestimmte Stimuli, wie

z.B. einen Duft, gefördert werden kann, sofern diese beim Lernvorgang ebenfalls wahrgenommen wurden. Diese Beobachtung konnte man jedoch nur während des SWS machen, im REM-Schlaf und im Wachzustand kam es durch die Darbietung des Geruchsreizes nicht zu erhöhter Aktivität des Hippocampus. Somit ist der Hippocampus vor allem im SWS besonders empfänglich für Stimuli, welche die Reaktivierung fördern (s. Abschnitt 1.4.3) (Rasch et al. 2007).

Der positive Effekt des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung wird in den meisten Studien anhand des *cued recall* beobachtet (Yaroush et al. 1971a). Beim *free recall* zeigten sich ebenfalls deutliche Effekte auf den Abruf bei dem Vergleich zwischen Schlaf und Schlafentzug während des Retentionsintervalls von Gedächtnisinhalten (Benson und Feinberg 1975). Geringe oder keinerlei Effekte des Schlafs wurden jedoch in Sachen Wiedererkennung beobachtet (Wagner et al. 2007; Hu et al. 2006). Da bei dem Abruf die Erinnerung selbst hervorgerufen und genannt wird, kann so die Zugänglichkeit des Gedächtnisses besser beurteilt werden (Gillund und Shiffrin 1984). Die Erinnerung wird durch den Schlaf in ein bereits bestehendes Netzwerk aus Erinnerungen eingebaut. Je größer dieses Netzwerk ist, desto besser funktioniert der Zugriff im Abruf auf die Erinnerung. Da bei der Wiedererkennung der Stimulus nicht selbst generiert wird, sondern allein durch die Präsentation ausreichend aktiviert wird, hängt die Wiedererkennung nur von der Stärke der einzelnen Erinnerung selbst ab. Daher ist das Verfahren des Abrufs geeigneter als das Verfahren der Wiedererkennung, um die Effekte des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen (Diekelmann et al. 2009).

Schlaf ist der „Preis“, den wir für unsere neuronale Plastizität zahlen (Cirelli und Tononi 2008). Schlaf hat also für die Normalisierung und Wiederherstellung der Lernkapazität des Gehirns eine enorme Bedeutung. Durch den Prozess der LZP werden die Neurone elektrisch stimuliert. SWS wirkt sich auf die AMPA-Ionenkanäle aus, indem sie in ihrer Struktur verändert werden und dadurch die Effizienz der Übertragung von Signalen zwischen Neuronen verringert wird. Somit wird die gesamte synaptische Übertragung heruntergefahren („synaptic downscaling“) (Tononi und Cirelli 2003). Dieser Effekt kann an der metabolischen

Aktivität des Gehirns gemessen werden. Es wurde nachgewiesen, dass bei Mäusen, die geschlafen haben, die zerebrale metabolische Aktivität im Gehirn niedriger war als bei Mäusen, die weniger schliefen (Vyazovskiy et al. 2008a). Als direkte Folge davon ist eine verbesserte Lernfähigkeit nach dem Schlafen, verglichen mit Schlafentzug, zu sehen (Mander et al. 2011).

1.3.2 Die Bedeutung der einzelnen Schlafstadien für die Gedächtnisbildung

Da der Schlaf in bestimmte Stadien eingeteilt werden kann (s. Abschnitt 1.2), gab es bereits Bestrebungen, diese hinsichtlich ihrer Relevanz für die Gedächtnisbildung zu untersuchen (Rauchs et al. 2005). In einem Experiment, in dem der REM-Schlaf unterbunden wurde, konnten sich die Versuchsteilnehmer an weniger Gedächtnisinhalte erinnern als die Kontrollprobanden, die normal schliefen (Greenberg et al. 1983). Dieser Befund ist jedoch kritisch zu bewerten, da die Versuchsteilnehmer in diesem Experiment bei Anzeichen des REM-Schlafs geweckt wurden und somit Stress empfanden, der möglicherweise ebenfalls die Abruf-Ergebnisse beeinflusste (Born und Gais 2000).

Schlaf umfasst, wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, unterschiedliche Schlafstadien, welche jeweils zur Konsolidierung von unterschiedlichen Formen des Gedächtnisses beitragen sollen. Dabei vergleicht man den frühen und späten nächtlichen Schlaf. SWS tritt bei Menschen vor allem in der ersten Hälfte des nächtlichen Schlafs auf, REM-Schlaf hingegen in der zweiten Hälfte (Diekelmann et al. 2009). Das deklarative Gedächtnis soll vom SWS (Yaroush et al. 1971b), das prozedurale vom REM-Schlaf profitieren (Plihal und Born 1997). Der Theorie eines „dualen Prozesses“ widerspricht jedoch das Ergebnis, dass SWS auch prozedurale Gedächtnisinhalte (Gais et al. 2000) und REM-Schlaf ebenso das deklarative Gedächtnis verbessert (Rauchs et al. 2004).

Die sequenzielle Hypothese besagt, dass die besten Ergebnisse des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung in beiden Systemen nur auftreten, wenn SWS und REM-Schlaf in einer physiologischen Reihenfolge, also hintereinander, ablaufen. Bei prozeduralen Inhalten ist der positive Effekt von SWS und

darauffolgendem REM-Schlaf nach dem Lernen der Gedächtnisinhalte festgestellt worden (Gais et al. 2000). Die Unterteilung des Schlafs in SWS und REM-Schlaf ist jedoch sehr grob und gibt keinen Hinweis auf die Bedeutung der einzelnen Schlafstadien. Auch Zwischenstadien, wie z.B. das Stadium II, können zur Gedächtnisbildung beitragen. Es wurde durch eine medikamentöse Unterbindung des REM-Schlafs ein vermehrtes Auftreten von Schlaf-Spindeln, die dem Stadium II zugeordnet werden können, beobachtet. Diese korrelierten mit einer verbesserten Leistung bei prozeduralen Inhalten (Rasch et al. 2009). Auch langsame Frequenzen von weniger als 1 Hz wurden vermehrt nach dem Lernen von prozeduralen und deklarativen Inhalten beobachtet (Huber et al. 2004).

Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen zusammenfassend folgern, dass die komplexen Vorgänge, die während des Schlafs zur Gedächtniskonsolidierung beitragen, nicht nur durch die Dualität des Schlafs (SWS und REM-Schlaf) oder eine festgelegte Abfolge der Schlafstadien zu erklären sind. Es sind vielmehr auch elektrophysiologische Phänomene wie beispielsweise Schlaf-Spindeln oder langsame Frequenzen, welche die Gedächtniskonsolidierung zu tragen scheinen (Diekelmann et al. 2009).

1.4 Modellvorstellungen und Mechanismen der schlafassoziierten Gedächtnisbildung

1.4.1 Modell der Gedächtniskonsolidierung in zwei Schritten

Bei dem Vorgang der Gedächtniskonsolidierung werden zwei Schritte beschrieben (Frankland und Bontempi 2005). Während man wach ist und Gedächtnisinhalte aufnimmt (Enkodierung), bilden sich Gedächtnisspuren in zwei verschiedenen Speichern: einem Zwischenspeicher, welcher die Informationen nur temporär bereithält, und einem dauerhaften Speicher. Diese beiden Strukturen werden für deklarative Inhalte durch Hippocampus und verteilte kortikale Gebiete widergespiegelt. Im Kortex können direkte Verbindungen zwischen einzelnen Elementen der aufgenommenen Erinnerung und des bereits bestehenden Gedächtnisses nicht sofort hergestellt werden und der Hippocampus muss zunächst als Mittelpunkt der kortikalen Repräsentationen der Gedächtnisinhalte agieren (Winocur et al. 2010).

Während des Schlafs werden Gedächtnisinhalte reaktiviert. Zur selben Zeit treten im Hippocampus *sharp wave ripples* auf. Dabei treffen *ripples*, welche eine Frequenz von 100 bis 200 Hz haben und in der CA1 Region des Hippocampus entstehen, auf selten auftretende *sharp waves*, welche eine Frequenz von 1 bis 4 Hz haben und durch eine Aktivierung der Pyramidenzellen aus CA3, die in die CA1 Region weitergeleitet wird, entstehen (Draguhn et al. 2000). Langsame Oszillationen (*slow oscillations*) im Bereich von 0,5 bis 1 Hz, welche den SWS dominieren, entstehen im Kortex und reichen in viele Gebiete des Gehirns, wie z.B. in den Hippocampus (Massimini et al. 2004). Diese *slow oscillations* repräsentieren die synchronisierten Membranpotenziale von Millionen von Neuronen. Die Amplitude dieser Oszillationen steigt, wenn zuvor Inhalte gelernt wurden (Sirota und Buzsáki 2005; Huber et al. 2004). Umgekehrt fiel die Amplitude der Oszillationen im EEG, wenn ein Enkodierungsvorgang verhindert wurde (Huber et al. 2006). Während dieser *slow oscillations* gelangen die reaktivierten Gedächtnisinhalte zusammen mit Schlafspindeln, welche im Thalamus entstehen, in den Neokortex (Mander et al. 2011). Die Schlafspindeln stimulieren über einen Kalziumeinstrom in kortikale Nervenzellen die Expression von glutamatergen Rezeptoren (AMPA) und die Expression des IEGs (immediate early gene), was optimale Voraussetzungen für die LZP schafft (Born et al. 2006). IEG sind Gene, die die Transkription anderer Gene regulieren und so zu einer gesteigerten oder einer verminderten Produktion von Genprodukten, beispielsweise RNA, führen (Bahrami und Drabløs 2016).

Während des darauffolgenden REM-Schlafs arbeiten die beiden Strukturen des Kurz- und Langzeitspeichers unabhängig voneinander, sie sind also voneinander getrennt. Die synaptische Konsolidierung kann nun lokal stattfinden, wodurch die durch die systemische Konsolidierung entstandenen Spuren gestärkt werden (s. nächster Abschnitt) (Diekelmann und Born 2010).

1.4.2 Synaptische vs. systemische Konsolidierung

Man kann die Konsolidierung in eine synaptische und eine systemische Konsolidierung gliedern (Frankland und Bontempi 2005). Die synaptische Konsolidierung stärkt die Gedächtnisspuren auf der Ebene der Synapsen.

Molekularbiologische Grundlage stellt die LZP dar (s. Abschnitt 1.1.3) (Buzsáki 1989). Die Hypothese der synaptischen Homöostase besagt, dass eine Informationsaufnahme zu einer erhöhten Beanspruchung der Synapsen im Gehirn führt (Tononi und Cirelli 2006). Dies äußert sich durch eine verstärkte Ausbildung von AMPA-Rezeptoren sowie eine Phosphorylierung deren GluR1-Untereinheit, welche die elektrische Leitfähigkeit der AMPA-Ionenkanäle steigert (Vyazovskiy et al. 2008b). Schlaf bewirkt eine Erholung des Gehirns und bringt die Aktivität der Synapsen auf eine niedrigere Ebene, was bedeutet, dass die AMPA-Rezeptoren wieder entfernt und deren GluR1-Untereinheit dephosphoryliert werden. Die Energie und Kapazität werden so reguliert, dass die Synapsen für eine erneute Informationsaufnahme bereit sind (Dash et al. 2009). Schwache Erinnerungen, die durch eine schwache Verbindung von Synapsen dargestellt werden, werden bei diesem Vorgang eliminiert, wohingegen die starken Verbindungen der Synapsen bestehen bleiben. Diese starken Verbindungen werden morphologisch durch größere Synapsen sichtbar, welche zu einem geringeren Ausmaß eliminiert werden als kleine Synapsen. Zudem werden eher Synapsen abgebaut, deren Membrane Proteine für strukturelle Veränderungen enthielten wie beispielsweise Recycling-Endosome. Das Verhältnis zwischen den Synapsen bleibt durch diese Regulation also nicht gleich (Vivo et al. 2017).

Das Konzept der systemischen Konsolidierung entstand aus dem Modell der Gedächtniskonsolidierung in zwei Schritten (Buzsáki 1989) (s. Abschnitt 1.4.1). Durch die systemische Konsolidierung erfolgt eine Umverteilung der Informationen zwischen zwei unterschiedlichen Systemen, einem schnell lernenden Zwischenspeicher, der für deklarative Inhalte dem Hippocampus entspricht, und einem langsam lernenden Langzeitspeicher (Neokortex). Bei diesem Mechanismus wird die Konsolidierung durch eine Reaktivierung von Erinnerungen durch den Schlaf vollzogen (Marshall und Born 2007) (s. nächster Abschnitt). Anfangs werden deklarative Informationen sowohl im Hippocampus als auch im Neokortex aufgenommen. In den darauffolgenden Phasen der Konsolidierung werden die neu aufgenommenen Informationen des Hippocampus zusammen mit älteren, ähnlichen Informationen wiederholt reaktiviert. Die Reaktivierung der Informationen im Hippocampus führt zu einer gleichzeitigen Reaktivierung der

Informationen im Neokortex. Dadurch werden die Informationen im Neokortex gestärkt und in ein bereits existierendes Netzwerk aus permanenten Informationen eingefügt und zusammen mit diesen reorganisiert (Diekelmann und Born 2010).

1.4.3 Reaktivierung

Eine Reaktivierung von Gedächtnisspuren, die sich durch einen zuvor stattgefundenen Lernvorgang gebildet haben, ist ein wichtiger Mechanismus der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs. Dies wird auch als „offline“-Konsolidierung bezeichnet, da während dieser Phase keine Kommunikation mit der Umgebung stattfindet und es somit auch keinen weiteren Input geben kann (Lewis und Durrant 2011). Während des Schlafs findet durch die im Kurzzeitspeicher wiederholt abgespielte Erinnerung die systemische Konsolidierung statt. Dabei werden dieselben hippocampalen Ortszellen aktiv, die bereits beim Lernvorgang aktiv waren (Wilson und McNaughton 1994). Dieses Phänomen wurde erstmals bei Ratten beobachtet. Sie wurden einer räumlichen Lernaufgabe ausgesetzt, welche spezielle Zellen im Hippocampus aktivierte. Die Zellen, die während des Lernens zusammen aktiv waren, waren später während des nachfolgenden Schlafs ebenfalls zusammen aktiv (Wilson und McNaughton 1994). Auch während Wachheit ließ sich eine Reaktivierung in Ratten feststellen (Foster und Wilson 2006). Bei Menschen konnte man diese Beobachtung ebenfalls machen (Lewis und Durrant 2011; Oudiette et al. 2013).

1.4.4 Einfluss der Neuromodulatoren

SWS und REM-Schlaf unterscheiden sich nicht nur im EEG deutlich voneinander, auch Neurotransmitter und Hormone, von denen einige auch Neuromodulatoren genannt werden, sind sehr unterschiedlich. Vertreter sind das cholinerge und das monoaminerge System (Diekelmann und Born 2010).

Acetylcholin (ACh), ein Neurotransmitter des cholinergen Systems, steuert den Informationsfluss zwischen Hippocampus und Neokortex. Während des SWS ist die ACh-Konzentration gering und eine Kommunikation innerhalb des Hippocampus zwischen der Cornu ammonis area 1 (CA1) und der Cornu ammonis area 3 (CA3) ist möglich. Dies lässt eine Reaktivierung von hippocampalen

Gedächtnisspuren sowie den Transfer vom Hippocampus zum Neokortex zu. Wortpaar-Inhalte wurden schlechter wiedergegeben, wenn die ACh-Konzentration während des SWS durch Physostigmin, einem Acetylcholinesterase-Inhibitor, erhöht wurde. Während Wachheit ist der ACh Spiegel höher und ein Anstieg an Physostigmin hat keine Auswirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung (Gais und Born 2004). Dementsprechend konnte die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten bei wachen Versuchspersonen durch eine Blockierung der ACh-Ausschüttung gesteigert werden; die Aufnahme neuer Inhalte wurde jedoch beeinträchtigt (Rasch et al. 2006). Somit stellt ACh eine Art Schalter der Gehirnaktivität dar, der vom Lernen im Wachzustand auf Konsolidierung während des Schlafs umschaltet (Hasselmo und McGaughy 2004). Das Hormon Cortisol bewirkt einen ähnlichen Effekt wie ACh. Es unterbindet ebenfalls die Kommunikation im Hippocampus zwischen den Regionen CA1 und CA3 und blockiert damit den hippocampalen Informationsfluss zum Neokortex. Somit ist während des SWS neben einem niedrigen ACh-Spiegel ein niedriger Cortisol-Spiegel nachweisbar, was die Gedächtniskonsolidierung positiv beeinflusst (Wagner und Born 2008). Die Aktivität des cholinergen Systems ist während des REM-Schlafs etwa gleich oder höher als bei wachem Zustand.

NA (Noradrenalin), welches ein Hormon des monoaminergen Systems darstellt und während des SWS auf einem mittelhohen Niveau ist, unterstützt die langfristige Speicherung von neuen Gedächtnisinhalten im Neokortex durch erhöhte Genaktivität des IEGs (Cirelli et al. 2004). In einer Tierstudie wurde durch die Gabe von Amphetaminen, welche die Freisetzung von NA im Gehirn fördern, die Retention von Gedächtnisinhalten gefördert (Sara und Deweer 1982). Während des REM-Schlafs erreichen NA und Serotonin ein Minimum. Es ist jedoch noch unklar, welche Folgen dies auf die Gedächtniskonsolidierung hat. Es wird angenommen, dass die NA-Freisetzung während des REM-Schlafs die Reaktivierung von prozeduralen und emotionalen Aspekten des Gedächtnisses ermöglicht und dadurch die Gedächtniskonsolidierung unterstützt (Hasselmo 1999).

1.5 Elektrische Synapsen (Gap Junctions)

1.5.1 Elektrophysiologie

Ende des 19. Jahrhunderts schaffte es der Mediziner Camillo Golgi, Nervenzellen erstmalig durch eine Reaktion mit Silbernitrat sichtbar zu machen (Golgi 1879). Etwa zur selben Zeit erforschte der Anatom Santiago Ramón y Cajal das Nervensystem. Er war der Meinung, dass die Nervenzellen durch Kontaktstellen miteinander verbunden sein müssen (Ramón y Cajal 1888). Golgi hingegen vermutete, dass die Neurone durchgängig miteinander verbunden sind, ähnlich wie ein Spinnennetz. Erst durch den Einsatz von Elektronenmikroskopen in den 1950er Jahren konnte man Cajal recht geben und die Spalten zwischen den Neuronen sichtbar machen.

Durch eine Synapse treten zwei Neurone in Kontakt, um Signale weiterzuleiten. Dies kann durch Neurotransmitter auf chemischer Ebene geschehen. Diese werden bei einer Depolarisation eines Neurons freigesetzt und gelangen über einen 20-50 nm breiten synaptischen Spalt zu einem nachgeschalteten Neuron. Dort können die Neurotransmitter Ionenkanäle öffnen und damit einen Ioneneinstrom bewirken (Behrends et al. 2017). Gap Junctions dagegen sind mit Poren vergleichbar, die eine direkte elektrische Kopplung von Zellen ermöglichen. Sie entstehen durch eine Annäherung von zwei Zellen bis auf einen etwa 2 nm breiten Spalt (Connors und Long 2004). Zwischen den beiden Zellen bilden sich nun Gap Junctions aus, indem in beiden Membranen Connexone, welche Proteinkomplexe darstellen, eingelagert werden und sich verbinden. Connexone bestehen aus Untereinheiten, den Connexinen, die den Gap Junctions die Form verleihen, da sie kreisförmig angeordnet sind und in der Mitte eine Pore bilden. Derzeit sind mehr als 20 Isoformen des Connexins bekannt, welche nach ihrem Molekulargewicht bezeichnet werden. Allein zehn davon sind im ZNS anzutreffen (Dermietzel et al. 2003). Sie haben je nach Gewebe unterschiedliche Funktionen (McCracken und Roberts 2006). Ein im Gehirn ubiquitär verbreitetes Connexin ist das Connexin 36 (Cx36) (Condorelli et al. 1998). Durch Gap Junctions können intrazelluläre Ionen, Second Messenger und kleine Metaboliten bis zu einer Größe von 2 kDa ausgetauscht werden (Sánchez et al. 2019). Kommt es nun in

einem Neuron zu einem Aktionspotenzial, also einem elektrischen Impuls, entsteht zwischen ihr und der benachbarten Zelle eine Potenzialdifferenz, welche ausgeglichen werden muss. Dazu bildet sich ein Ionenstrom entsprechend dem Potenzialgefälle durch die Connexone und die benachbarte Zelle bildet so ein Aktionspotenzial aus, sofern der Strom eine bestimmte Schwelle erreicht („Alles-oder-nichts-Prinzip“) (Behrends et al. 2017).

Bislang konzentrierten sich die Forschungen auf die chemischen Synapsen, die durch Botenstoffe zur Signalverarbeitung im Nervensystem beitragen. Den Gap Junctions kam erst in den letzten Jahren wachsendes Interesse zu, so dass man sie scherzhaft als das „Aschenputtel unter den Zellkontakten“ bezeichnete (Dermietzel et al. 2003).

Gap Junctions kommen, verglichen mit den chemischen Synapsen, eher selten vor, man konnte sie jedoch im Herz, in glatten Muskelzellen und teilweise im ZNS nachweisen. Im ZNS dienen sie der schnellen Reizweiterleitung (Zoidl und Dermietzel 2002) und der Synchronisation der Zellaktivität (Landisman et al. 2002). Im Herz stellen sie ein funktionelles Synzytium zwischen den Muskelzellen her, das eine schnelle und synchrone Kontraktion des Myokards gewährleistet (Gros und Jongasma 1996). Ein Vorteil der elektrischen Synapsen ist die außerordentlich schnelle Weiterleitung von Erregungen. So entdeckte man zuerst elektrische Synapsen in Nervenzellen von Fischen, die Fluchreflexe in Gang setzten (Dermietzel et al. 2003).

1.5.2 Elektrische Synapsen und Gedächtnis

Die Annahme, dass chemische Neurotransmission für die schlafabhängige Verfestigung von Gedächtnisinhalten, wie sie in Abschnitt 1.4.1 beschrieben wird, relevant ist, wurde in entsprechenden pharmakologischen Experimenten untersucht. Diese erbrachten allerdings, dass die Blockade der bekanntesten chemischen Synapsen, der AMPA- und NMDA-Rezeptoren, die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten im Schlaf nicht beeinträchtigt (Feld et al. 2013). Somit besteht die Möglichkeit, dass es eher die elektrischen Synapsen sind, die eine wichtige Rolle bei der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung spielen. *Sharp wave ripples* mit einer Frequenz von etwa 200 Hz, die im Hippocampus

entstehen und bei der Gedächtnisbildung von großer Bedeutung sind, werden durch Gap Junctions moduliert (Draguhn et al. 2000). Diese Oszillationen sind so schnell, dass chemische Synapsen allein sie kaum koordinieren könnten (Spruston 2001). Passend zu dieser Beobachtung wurde gezeigt, dass die *sharp wave ripples* bestehen bleiben, wenn chemische Synapsen blockiert werden (Draguhn et al. 1998). Außerdem weisen die *sharp wave ripples* eine Beteiligung vieler CA1-Neurone auf, obwohl diese synaptisch schlecht verknüpft sind und während der *sharp wave ripples* nur eine geringe Aktivität zeigen (Spruston 2001). Diese beiden Beobachtungen nahmen Traub und Kollegen zum Anlass für ein Modell, bei dem durch die Gap Junctions eine schnelle elektrische Kommunikation unter den Neuronen möglich ist und auch Interneurone die Aktivität der CA1-Neurone während der *sharp wave ripples* koordinieren (Traub et al. 1999). Dieses Modell wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei pharmakologischer Blockierung von Gap Junctions weniger *sharp wave ripples* im CA1-Gebiet des Hippocampus entstehen (Dere und Zlomuzica 2012) und dass ein genetisch induzierter Mangel an Cx36 ein selteneres und langsames Auftreten von *sharp wave ripples* verursacht (Maier et al. 2002). Auch die Synchronizität der Oszillationen, welche ein neuronales Korrelat der Gedächtnisbildung darstellen, kann durch eine Blockade von Cx36 aufgehoben werden (Long et al. 2002).

Zudem werden für Enkodierungsvorgänge θ -Wellen benötigt (Kleberg et al. 2014). Durch die pharmakologische Blockierung der Gap Junctions durch Carbenoxolon und Chinin konnte die θ -Aktivität, die vom Hippocampus abgeleitet wurde, unterdrückt werden (Konopacki et al. 2004).

1.6 Mefloquin

1.6.1 Pharmakokinetik und -dynamik

Mefloquin ist ein Antimalariamittel und wird unter dem Markennamen „Lariam“ von der Firma Roche Pharma AG (Grenzach Whylen, Deutschland) vertrieben. Es wurde 1984 zugelassen und im Februar 2016 vom deutschen Markt genommen (DAZ.online 2016). Es ist ein Chinolin-Derivat, welches zur Prophylaxe und Therapie der Malaria eingesetzt wird. Die Strukturformel ist in Abb. 3 dargestellt. Es wirkt gegen intraerythrozytäre ungeschlechtliche Malariaerreger wie

z.B. Plasmodium falciparum. Nach einmaliger oraler Gabe wird die maximale Plasmakonzentration nach 6 bis 24 Stunden erreicht. Es wird vor allem in der Leber durch das Cytochrom-P-450-System abgebaut, wobei vermutlich hauptsächlich das Isoenzym CYP3A4 (Cytochrom P₄₅₀3A4) beteiligt ist. Hauptmetabolit ist dabei ein Carbonsäurederivat, dessen Konzentration etwa zwei Wochen nach Verabreichung die maximale Plasmakonzentration erreicht, und in geringen Mengen ein Alkohol. Die mittlere Eliminationszeit beträgt für den Wirkstoff zwischen zwei und vier Wochen, indem er über Galle und Fäzes ausgeschieden wird. Die akute Toxizität beträgt bei einer weiblichen Maus 1320 mg/kg, die chronische Toxizität liegt bei Mäusen bei täglicher Gabe zwischen 12,5 mg/kg (keine Nebenwirkungen) und 30 mg/kg (vermehrte Todesfälle bei Weibchen). Da Mefloquin eine lange biologische Halbwertszeit aufweist, kommt es bei täglicher Gabe von hohen Dosen zudem zu Läsionen der Leber und des lymphatischen Gewebes.

Nebenwirkungen sind bei der prophylaktischen Anwendung vor allem neuropsychiatrischer Art. Mefloquin kann psychiatrische Symptome wie Psychosen, Angststörungen, Depressionen, Halluzinationen und Paranoia hervorrufen. Es können jedoch auch psychische Symptome wie Alpträume, akute Angstzustände, Unruhe oder Verwirrheitszustände auftreten (Weinke et al. 1991). Zudem wurden neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl oder Vertigo auch nach dem Absetzen von Lariam beobachtet. Außerdem kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen, kardialer Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von verwandten Substanzen wie Chinin, Chinidin und Chloroquin, zu epileptischen Störungen, Neuropathien, Sehstörungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Pneumonitis, Agranulozytose und aplastischer Anämie kommen (Fachinformation Lariam® 2014).

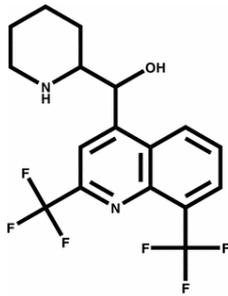


Abb. 3 Strukturformel von Mefloquin (Sousa et al. 2014).

1.6.2 Wirkungen auf das Gedächtnis

Mefloquin blockiert ab einer Konzentration von 3 μM selektiv Gap Junctions, die das Cx36-Gen aufweisen (Cruikshank et al. 2004; Behrens et al. 2011). In-Vitro Studien zeigten auch, dass der Wirkstoff die hochfrequenten Oszillationen von etwa 300 Hz blockiert, in dem es auf die Neuronen im CA3 des Hippocampus wirkt (Behrens et al. 2011). Mäuse werden bei der Ausführung neu gelernter motorischer Aufgaben langsamer (van der Giessen et al. 2008). Auf motorische Lernvorgänge beim Menschen, die durch assoziative Konditionierung erfolgen, hat Mefloquin ebenfalls eine negative Auswirkung. Auf Lerngeschwindigkeit und -kapazität hat es jedoch keine Effekte (van Essen et al. 2010). Motorische Abläufe an sich werden nicht durch eine Mutation des Cx 36-Gens beeinträchtigt (Kistler et al. 2002).

2 Fragestellung

In einem vorangegangenen Experiment der Arbeitsgruppe zeigte sich, dass die Gabe von Mefloquin vor dem Nachtschlaf die Gedächtnisleistung beeinträchtigt (Feld & Hallschmid, unveröffentlichte Daten): die Blockade der elektrischen Synapsen durch Mefloquin verschlechterte die Retention von zuvor gelernten deklarativen Inhalten. Diese Ergebnisse deuteten an, dass elektrische Synapsen einen relevanten Beitrag zur Gedächtnisbildung leisten – allerdings ließen sie offen, ob die Blockade von elektrischen Synapsen durch Mefloquin Abläufe der Gedächtnisbildung im Allgemeinen oder aber Prozesse der *schlafabhängigen* Gedächtnisbildung im Besonderen in Mitleidenschaft zieht.

Deshalb untersuchte die vorliegende Arbeit, ob elektrische Synapsen speziell bei schlafabhängigen Prozessen der Gedächtnisbildung eine Rolle spielen. Analog zur vorangegangenen Studie erlernten gesunde männliche Versuchspersonen deklarative sowie prozedurale Gedächtnisinhalte, die anschließende Gedächtniskonsolidierung fand allerdings unter nächtlichem Schlafentzug statt. Die Leistung beim Abruf der Gedächtnisinhalte nach dem wach verbrachten Retentionsintervall von 20,5 Stunden wurde auf die Leistung beim Erlernen der Inhalte vor der Gabe von 250 mg Mefloquin bzw. Placebo und dem anschließenden Schlafentzug bezogen sowie zwischen der Mefloquin- und der Kontrollbedingung verglichen.

Schlafentzug verhindert oder schwächt Mechanismen der Gedächtnisbildung ab, die vorwiegend während des Schlafs auftreten, beispielsweise, wie oben beschrieben, die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten sowie den Transfer der Inhalte vom KZG ins LZG. Während der schlafassoziierten „offline“-Konsolidierung von Gedächtnisinhalten sind langsame Oszillationen sowie *sharp wave ripples* von enormer Bedeutung. Da diese durch die Blockade von Gap Junctions beeinträchtigt werden, liegt es nahe, dass speziell die schlafabhängige Komponente der Gedächtnisbildung zumindest teilweise auf der Aktivität elektrischer Synapsen beruht. Deshalb geht diese Arbeit davon aus, dass die Verabreichung von Mefloquin vor einem *wach* verbrachten Retentionsintervall keine oder nur sehr schwache abträgliche Auswirkungen auf die Gedächtnisbildung hat.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchspersonen

Die rekrutierten Versuchspersonen waren gesunde Männer im Alter zwischen 18 und 30 Jahren. Frauen wurden nicht untersucht, da die zyklusbedingten Hormonschwankungen eine zu große Variabilität der Ergebnisse mit sich gebracht hätten; auf diese Weise konnte eine Erhöhung des Stichprobenumfangs vermieden werden. Der Body Mass Index (BMI) der Männer sollte zwischen 20 und 25 kg/m² liegen, um eine vergleichbare Medikamentenkonzentration zwischen den Probanden zu gewährleisten. Die Ausbildung entsprach mindestens der Fachhochschulreife und die Muttersprache war Deutsch, da die Testinhalte oftmals auf Deutsch abgefragt wurden. Außerdem wurde ein normaler Schlaf-Wach-Rhythmus vorausgesetzt, d.h. dass die Probanden gewöhnlich zu vergleichbaren Tageszeiten zu Bett gingen. Zudem wurden Bewerber, die eine Teilnahme an anderen Schlafstudien sowie Interkontinentalflüge innerhalb der letzten 6 Wochen vorzuweisen hatten, ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur Nichtraucher in die Studie miteinbezogen sowie Männer, die keine regelmäßige Medikamenteneinnahme vorzuweisen hatten. Die Versuchspersonen wurden via Rundmails über den Universitätsverteiler der Eberhard Karls Universität Tübingen sowie über Aushänge rekrutiert. Im Anschluss fand ein Telefonscreening statt, um im Vorfeld einige der oben genannten Kriterien zu überprüfen.

Ließ sich bis zu diesem Punkt kein Ausschlusskriterium feststellen, fand die klinische Untersuchung statt, bei der die Probanden körperlich untersucht wurden, also Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz gemessen wurden, sowie ein kleines Blutbild erstellt wurde. Zudem wurde ein Fragebogen vom Probanden ausgefüllt, um dessen psychische Belastung zu erfassen. Dieser Symptom Checklist-90-R Fragebogen (SCL-90-R) misst die vom Probanden subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen durch körperliche oder psychische Symptome. Dabei wurde dem Probanden eine Liste vorgelegt, die 90 Schlagworte enthält, die jeweils in neun Kategorien psychischen Leidens eingeteilt werden können. Bei diesen 90 Schlagworten konnte der Proband auf einer fünfstufigen Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 4 = sehr stark) ankreuzen, inwiefern das betreffende

Schlagwort auf ihn zutraf (Derogatis 1986). Psychiatrische, neurologische, kardi-ovaskuläre, pulmonale, endokrine und gastrointestinale Auffälligkeiten, die bekannt waren oder im Zuge der Untersuchung aufgefallen sind, führten zum Ausschluss der Teilnehmer.

Schlussendlich wurden in die Studie 12 männliche Probanden mit einem durchschnittlichen BMI von $23,24 \pm 0,62 \text{ kg/m}^2$ (Mittelwert MW \pm Standardabweichung des Mittelwerts SEM) und einem durchschnittlichen Alter von $22,3 \pm 0,64$ Jahren eingeschlossen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen mit Bescheid vom 28.08.2014 unter der Projektnummer 340/2014BO1 ohne Einwände gegen die Durchführung begutachtet. Alle Versuchsteilnehmer gaben nach der Voruntersuchung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und erhielten nach Studienabschluss eine Aufwandsentschädigung von bis zu 360 €.

3.2 Versuchsablauf

Die Probanden besuchten im Abstand von mindestens vier Wochen jeweils zweimal das Schlaflabor, da der Wirkstoff Mefloquin eine Eliminationszeit von etwa drei Wochen aufweist. Am Tag des Versuchs traf der Proband um 15.45 Uhr im Schlaflabor ein und verließ es gegen 16.00 Uhr am Folgetag wieder. Er sollte am Tag des Versuchs sowie am Folgetag auf koffein- oder alkoholhaltige Getränke verzichten. Zu Beginn der Gedächtnistests wurde ein Probandenblatt zu Gesundheit, Stress und Schläfrigkeit ausgefüllt (s. Anhang). Im Anschluss wurden die Gedächtnistests durchgeführt. Zuerst wurden die deklarativen und im Anschluss die prozeduralen Inhalte erlernt. Im Anschluss füllte der Proband mehrere Befindlichkeitsfragebögen (EWL-K, SSS, VAS, MDBF; Details siehe unten) aus. Um die Bioverfügbarkeit sowie die Verträglichkeit des im Anschluss verabreichten Medikaments zu erhöhen, gab es um 17.41 Uhr eine kleine Mahlzeit in Form einer Brezel. Um 18 Uhr bekam der Proband das Medikament oder das Placebo. Weder der Versuchsteilnehmer noch die Versuchsleiterin wusste, ob es sich um das Medikament oder ein Placebo handelte; die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Das Abendessen wurde standardisiert und um 19.00 Uhr vom Probanden

zu sich genommen. Es bestand aus zwei Scheiben Brot, jeweils zwei Scheiben Wurst und Käse, Butter und einer Tomate. Vegetarier erhielten vier Scheiben Käse.

Um die Wartezeit zwischen 19 und 22 Uhr zu überbrücken, wurden BBC-Tierdokumentationsfilme „Vögel“, „Planet Erde“ und „Meereswelten“ gezeigt. Um 22.15 Uhr wurden erneut die Befindlichkeitsfragebögen ausgefüllt und im Anschluss, um 22.25 Uhr, wurde dem Probanden das erste Mal Blut abgenommen. Da die Studie unter Schlafentzugsbedingungen stattfand, durfte nachts nicht geschlafen werden. Um dies zu erleichtern, wurden weitere wie die oben genannten Tierdokumentationsfilme gezeigt. Außerdem fanden in regelmäßigen Abständen Spaziergänge statt oder es wurde „Snood“ (www.snood.com) am Computer gespielt. Um 2.30 Uhr wurde dem Probanden das Nachtmahl, welches dem standardisierten Abendessen entsprach, gereicht. Am nächsten Morgen um 7.00 Uhr füllte der Proband erneut die Befindlichkeitsfragebögen aus und es wurde um 7.25 Uhr erneut Blut abgenommen. Danach hatte der Proband Zeit, sich unter Aufsicht der Versuchsleiterin selbst zu beschäftigen, jedoch waren Tagesschlaf, extreme körperliche Anstrengungen oder intensives Lernen untersagt. Um 14.30 Uhr wurde mit der Durchführung der Gedächtnis- und übrigen Tests begonnen und im Anschluss noch einmal Blut abgenommen. Auch die Befindlichkeitsfragebögen wurden erneut ausgefüllt, bevor der Proband dann gegen 16.00 Uhr das Schlaflabor verließ. Der Ablauf des Experiments ist in Tabelle 1 in der Übersicht dargestellt.

Tab. 1 Übersicht Studienablauf

Uhrzeit	Ereignis
07:00	Proband erwacht (gemäß Instruktion).
15:45	Proband trifft im Schlaflabor ein und füllt ein Probandenblatt zu Gesundheit, Stress und Schläfrigkeit aus.
15:50	Proband bearbeitet die 1. deklarative Aufgabe (Memory-Spiel).
16:30	Proband bearbeitet die 2. deklarative Aufgabe (Wortpaare).
17:10	Proband bearbeitet die prozedurale Aufgabe (Fingertapping).

- 17:25 Proband bearbeitet den Psychomotorischen Vigilanztest (PVT).
- 17:31 Proband füllt die Stanford Sleepiness Scale (SSS), die visuelle Analogskala (VAS), den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) und die Eigenschaftswörterliste, Kurzfassung (EWL-K), aus.
- 17:41 Snack (Butterbrezel)
- 18:00 Das Präparat wird oral verabreicht.
- 19:00 Standardisiertes Abendessen
- 22:15 Proband füllt die Stanford Sleepiness Scale (SSS), die visuelle Analogskala (VAS), den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) und die Eigenschaftswörterliste, Kurzfassung (EWL-K), aus.
- 22:25 Blutentnahme 1
- 2:30 Nachtmahl (wie standardisiertes Abendessen)
- 7:00 Proband füllt die Stanford Sleepiness Scale (SSS), die visuelle Analogskala (VAS), den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) und die Eigenschaftswörterliste, Kurzfassung (EWL-K), aus.
- 07:25 Blutentnahme 2
Pause zur freien Verfügung unter Aufsicht der Versuchsleiterin
- 14.30 Proband füllt Probandenblatt aus.
- 14:35 Abruf der 1. deklarativen Aufgabe (Memory-Spiel)
- 14:45 Abruf der 2. deklarativen Aufgabe (Wortpaare)
- 14:55 Abruf prozeduraler Inhalte (Fingertapping)
- 15.06 Wortflüssigkeitstest (WFT)
- 15.12 Merkfähigkeitstest
- 15:17 Proband bearbeitet den Psychomotorischen Vigilanztest (PVT).
- 15.23 Proband füllt die Stanford Sleepiness Scale (SSS), die visuelle Analogskala (VAS), den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) und die Eigenschaftswörterliste, Kurzfassung (EWL-K), aus.

	Nachbefragung I, und nach der zweiten Experimentalsitzung zusätzlich Nachbefragung II
15:42	Blutentnahme 3
16:00	Nach der zweiten Experimentalsitzung: Entlassung des Probanden

3.3 Gedächtnisaufgaben

Die Gedächtnisaufgaben umfassten zwei deklarative und eine prozedurale Aufgabe, welche in der Lernsitzung am Nachmittag des ersten Versuchstages gelernt wurden und in der Abrufsitzung am Nachmittag des darauffolgenden Tages abgefragt wurden.

3.3.1 Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory

Die erste Aufgabe entsprach dem gemeinhin bekannten Memory-Spiel. Diese Aufgabe wurde bisher für die Erforschung der Reaktivierung von Gedächtnisinhalten während des Schlafs eingesetzt (Rasch et al. 2007). Dabei wurde dem Probanden auf einem Computerbildschirm eine 5 x 6 Matrix mit 15 verdeckten Bild-Paaren angezeigt. Im Lerndurchgang wurde zuerst für eine Sekunde ein Bild alleine angezeigt und anschließend für drei Sekunden das komplette Paar. Zwischen den Stimuli erfolgte eine Pause von ebenfalls drei Sekunden. Alle Paare wurden insgesamt zweimal in unterschiedlicher randomisierter Reihenfolge gezeigt. Im Anschluss wurde sequentiell (in randomisierter Abfolge) jeweils eines der beiden Felder aufgedeckt, woraufhin der Proband den Ort des entsprechenden, identischen Bildes durch Anklicken des entsprechenden Feldes identifizieren musste. Unabhängig davon, ob das richtige oder das falsche Bild angeklickt wurde, wurde die korrekte Karte danach für zwei Sekunden angezeigt. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis der Proband 60% der Positionen richtig zugeordnet hatte. Der Abruf erfolgte analog, wobei nur ein Durchlauf stattfand. Die Differenz zwischen Abruf und letztem Durchgang in der Lernsitzung bildete das Maß für Gedächtnisretention.

3.3.2 Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaar-Lernen

Bei diesem Test handelt es sich ebenfalls um eine deklarative Gedächtnisaufgabe, die eine hohe Sensitivität für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zeigt (Plihal und Born 1997). Dem Probanden wurde sequentiell eine Liste von 40 Wortpaaren präsentiert, die er sich einprägen sollte (Feld et al. 2014). Jedes Paar wurde vier Sekunden angezeigt mit einer Pause von einer Sekunde zwischen verschiedenen Paaren. Im direkten Anschluss wurde ihm nur das erste Wort gezeigt und er sollte das passende Wort dazu nennen. Unabhängig von der Antwort wurde das richtige Wort für zwei Sekunden gezeigt. Auch hier wurden 60% richtig ergänzte Wortpaare benötigt, um das Lernkriterium zu erfüllen; der Vorgang wurde wiederholt, bis dieses erreicht wurde. Beim Abruf wurden wieder die ersten Wörter eines nach dem anderen angezeigt und der Proband vervollständigte die Wortpaare. Allerdings erhielt er hier kein Feedback. Als Retentionsmaß wurde die Differenz richtig ergänzter Worte beim Abruf und im letzten Durchgang des Lernens berechnet.

3.3.3 Prozedurale Aufgabe: Fingertapping

Bei dieser Aufgabe musste der Proband eine fünfstellige Zahlenkombination mit der nicht-dominanten Hand auf der Computertastatur mehrfach hintereinander eintippen (Walker et al. 2003). In zwölf Durchgängen von 30 Sekunden, die von 30-sekündigen Erholungspausen unterbrochen wurden, lernte der Proband, diese Zahlenkombination möglichst schnell und fehlerfrei zu tippen. Dabei wurde die Zahlenfolge permanent auf dem Bildschirm angezeigt, um die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses zu minimieren. Nach jedem Block wurden dem Teilnehmer seine Geschwindigkeit und seine Fehlerrate angezeigt. Die Lernleistung wurde aus den letzten drei Durchgängen gemittelt. Beim Abruf sollte der Proband dann die bereits gelernte Zahlenkombination in drei 30-sekündigen Durchgängen (mit ebenfalls 30-sekündigen Pausen dazwischen) eintippen und das Mittel wurde als Abrufleistung gewertet. Die Differenz aus Abruf- und Lernleistung bildet das Retentionsmaß. Im Anschluss tippte er in drei entsprechenden Abschnitten eine neue, unbekannte Zahlenkombination, womit Effekte des

Medikaments auf seine generelle Fingerfertigkeit gemessen wurden (Kontroll-Aufgabe).

3.4 Kontrollparameter

3.4.1 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)

Diese Aufgabe dient der objektiven Erfassung der Wachsamkeit (Dinges et al. 1997). Sie wurde pro Versuchsnacht zweimal durchgeführt, jeweils am Ende der Lernphase zu Beginn der Versuchsnacht und beim Abruf am Ende der nachmittäglichen Versuchssitzung. Sie diente dazu, die Aufmerksamkeit des Probanden zu erfassen. Dazu erschien auf einem schwarzen Bildschirm eine rote Stoppuhr, die zu einem unvorhersehbaren Zeitpunkt anfang, die verstrichene Zeit in Millisekunden darzustellen. Der Proband musste so schnell wie möglich auf die Leertaste drücken, um den Zähler zu stoppen. Dies geschah mehrfach und nach unterschiedlich langen Intervallen über einen Zeitraum von fünf Minuten. Die durchschnittliche Dauer bis zur Unterbrechung der Stoppuhr entsprach der Reaktionszeit und wurde als Indikator der Wachsamkeit angesehen.

3.4.2 Wortflüssigkeitstest (WFT)

Der Wortflüssigkeits-Test (WFT) diente dazu, die allgemeine Abruffähigkeit von bereits komplett konsolidierten Inhalten des Probanden zu erfassen (Aschenbrenner et al. 2000). Hierzu wurde dem Probanden ein bestimmter Buchstabe (M oder P, phonologischer WFT) oder eine bestimmte Kategorie (Hobby oder Beruf, semantischer WFT) vorgegeben, zu dem oder zu der er binnen zwei Minuten möglichst viele Begriffe mit dem entsprechenden Anfangsbuchstaben oder der entsprechenden Kategorienzugehörigkeit notieren sollte. Der Test wurde nur beim Abruf durchgeführt.

3.4.3 Merkfähigkeitstest

Dieser Test diente der Erfassung, ob Mefloquin die Lernleistung beeinflusst. Er bestand aus 16 dreistelligen Zahlenfolgen, die dem Probanden dreimal nacheinander in randomisierter Folge auf dem Computerbildschirm für zwei Sekunden gezeigt wurden, die Zeit zwischen den Stimuli betrug 500 ms. Davon sollte er

sich so viele wie möglich merken. Nach einer Pause von einer Minute fand der Abruf statt, welcher in zwei Teile gegliedert wurde: in einem ersten Teil sollten die Probanden die Zahlen, die ihnen zuvor gezeigt wurden, frei auf ein Blatt Papier schreiben (freier Abruf). Die Zeit war in diesem Teil unbegrenzt. In einem zweiten Teil wurden ihnen die bereits gezeigten Zahlen sowie 16 unbekannte Zahlen gemischt gezeigt und die Teilnehmer sollten entscheiden, ob die jeweilige Zahl unter den bereits bekannten war oder nicht (Wiedererkennung). Die allgemeine Abruffähigkeit wurde im freien Abruf durch die Anzahl der notierten Zahlen gemessen. Anhand der „Hits“ (relative Anzahl der richtig als „bekannt“ erkannten Zahlen unter den 16 bekannten Zahlen) und der „False Alarms“ (relative Anzahl der richtig als „unbekannt“ erkannten Zahlen unter den 16 unbekanntem Zahlen) wurde die Sensitivität (d-prime) als Lernleistung bestimmt. Da die gelernten Inhalte unmittelbar nach dem Lerndurchgang abgefragt wurden, stellte dieser Test ein Maß für die Enkodierungsfähigkeit des Probanden dar.

3.4.4 Befindlichkeitsfragebögen

Insgesamt wurden zu vier Zeitpunkten Fragebögen ausgehändigt, die der Proband ausfüllen sollte, um seine Befindlichkeit zum jeweiligen Zeitpunkt anzugeben. Diese Fragebögen umfassten zum einen die Stanford Sleepiness Scale (SSS) (Hoddes et al. 1973), bei welcher es sich um eine Skala handelt, auf der der Proband ankreuzen muss, wie schläfrig er sich im Moment fühlt. Durch eine Skala von 1 („sehr wach“) bis 8 („schlafend“) wurde die subjektive Schläfrigkeit der Teilnehmer festgestellt

Zum anderen wurde die visuelle Analogskala (VAS) (Wewers und Lowe 1990) eingesetzt, auf der der Proband durch ein Kreuz, das er auf einer Linie setzte, das gegenwärtige Ausmaß eines Verlangens oder eines Gefühls abschätzte. Die Einschätzung war dann relativ zu den Enden der Linie zu bewerten. In dieser Studie wurde das Verlangen nach Essen (generell, herzhaft, süß) und Trinken abgefragt. Die Enden der Linie gaben die Extremzustände (überhaupt nicht stark - sehr stark) der gefragten Aspekte wieder.

Des Weiteren sollte der Proband eine Kurzform des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) ausfüllen. Auf einer Skala von 1 bis 5 (1 =

überhaupt nicht zutreffend; 5 = sehr zutreffend) sollten 12 Items aus 3 Dimensionen bewertet werden: Stimmung (zufrieden, schlecht, gut, unwohl; hoher Punktwert bedeutet positive Stimmung), Schläfrigkeit (ausgeruht, schlapp, müde, munter; niedriger Punktwert bedeutet Müdigkeit) und Ruhe (ruhelos, gelassen, unruhig, entspannt; hoher Punktwert bedeutet innere Ruhe) (Steyer et al. 1997).

Außerdem wurde eine Eigenschaftswörterliste (EWL-K) (Janke und Debus 1978) zur Erfassung der aktuellen Befindlichkeit der Probanden eingesetzt. Hierbei wurden dem Probanden 123 Eigenschaftswörter vorgelegt und er entschied durch ein Kreuz bei „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“, ob das Adjektiv auf seine momentane Stimmung zutraf. Die einzelnen Adjektive lassen sich in 14 Kategorien einteilen (Aktiviertheit, Desaktiviertheit, Müdigkeit, Benommenheit; Extravertiertheit, Introvertiertheit; Selbstsicherheit, gehobene Stimmung; Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger; Ängstlichkeit, Deprimiertheit, Verträumtheit), welche sich wiederum zu sechs übergeordneten Bereichen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extraversion/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit, Angst) zusammenfassen lassen. Die bei dieser Studie verwendete EWL-K ist eine Kurzform der von Janke und Debus 1978 entwickelten Eigenschaftswörterliste (EWL).

3.5 Blutentnahme und Mefloquinbestimmung

Während einer Versuchssitzung wurde dem Probanden dreimal venöses Blut aus der Ellenbeuge über eine Flügelkanüle (Safety-Multifly-Kanüle, 0,8 × 19 mm, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) abgenommen: um 22.30 Uhr, um 7.25 Uhr und am Ende der Sitzung gegen 15.40 Uhr. Bei jeder Blutentnahme wurden 15,4 ml Blut abgenommen, d.h. 2,7 ml für die Bestimmung von Adrenocorticotropin (ACTH) in einer EDTA-Plasma-Monovette (Sarstedt Monovette EDTA K 2,7 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure), 2,7 ml für die Bestimmung von Norepinephrin und Epinephrin in einem Recipe-Plasma-Röhrchen (Recipe Chemicals + Instruments, München, Deutschland), 9 ml für die Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Cortisol, Wachstumshormon und des Wirkstoffs Mefloquin in einer Serum-Monovette (Sarstedt Monovette Serum Gel Z/9ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht,

Deutschland, Inhalt: Granulat, Gerinnungsaktivator), sowie 1 ml in einer Einmalspritze zur sofortigen Bestimmung des Blutzuckerwertes durch das Stat Strip-Blutzuckermessgerät zusammen mit den GLU-Test Strips“ (nova biomedical, Waltham, U.S.A.). Dies ergab eine Gesamtmenge von 46,2 ml Vollblut pro Sitzung.

Die EDTA-Plasma-Monovette sowie das Recipe-Plasma-Röhrchen wurden bei -80 °C zu Versuchsbeginn gekühlt. Die Serum-Monovette sowie die Einmalspritze wurden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach der Blutentnahme wurden die Serum- und EDTA-Monovette zehn Minuten stehend bei Zimmertemperatur gelagert. Das Recipe-Plasma-Röhrchen wurde zehn Minuten bei 4°C gekühlt. Anschließend wurde die Serum-Monovetten für zehn Minuten bei 4°C, 3112 g und einem Radius von 141 mm zentrifugiert (Universal 320 R, Hettich Zentrifugen Tuttlingen, Deutschland). Die EDTA-Plasma-Monovetten und die Recipe-Plasma-Röhrchen wurden ebenfalls zehn Minuten lang bei 4°C, 3112 g und einem Radius von 144 mm zentrifugiert. Der dadurch entstandene Überstand wurde dann in 1,5 ml fassende Reaktionsgefäße („Eppendorfgefäße“; Reaktionsgefäß 1,5ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) pipettiert und sofort bei -80°C eingefroren. Die Konzentration von Mefloquin wurde durch das Labor Dr. Eberhard & Partner (Dortmund, Deutschland) per Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einem Grenzwert von 20 ng/ml bestimmt. Alle Werte unter diesem Grenzwert wurden als Null angenommen. Alle übrigen Blutwerte wurden bisher nicht ermittelt, die Bestimmung kann aber nachträglich aus den eingefrorenen Plasma- und Serum-Proben erfolgen.

3.6 Nachbefragungsbögen

Die Probanden wurden nach jeder Versuchssitzung gebeten, einen Nachbefragungsbogen (Nachbefragungsbogen I) auszufüllen. Sie sollten einschätzen, ob sie in der jeweiligen Versuchssitzung das Medikament oder ein Placebo erhalten hatten und wie sicher sie sich dessen waren. Außerdem sollten sie einschätzen, ob bestimmte Adjektive (motiviert, überfordert, vergnügt, müde) für das Lernen und den Abruf der Gedächtnistests zutrafen (gar nicht, mittel, sehr). Des Weiteren

ren wurde abgefragt, ob die Probanden die Verhaltensregeln während der Versuchstage einhielten. Zuletzt wurde nach unerwarteten Ereignissen am Tag des Versuches gefragt.

Nach der zweiten Experimentalsitzung wurde in einem weiteren Nachbefragungsbogen (Nachbefragungsbogen II) nach Strategien für das Lernen der Gedächtnistests gefragt. Falls die Probanden Strategien anwendeten, wurden sie gebeten, diese zu erläutern. Die letzte Frage zielte auf das bewusste Wiederholen der Gedächtnisinhalte zwischen dem Lern- und dem Abrufdurchgang ab (s. Anhang).

3.7 Statistische Auswertung

MW und SEM wurden für die Gedächtnistests und Fragebögen ermittelt und in Abbildungen und Tabellen dargestellt (s. Kapitel 4). Die statistischen Analysen beruhten im Allgemeinen auf Kovarianz-Analysen (ANCOVA) mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor Bedingung (Mefloquin vs. Placebo) und ggf. Innerhalb-Subjekt-Faktor Zeit. Da bei einigen Teilnehmern, die ihre Placebo-Sitzung nach der Mefloquin-Bedingung durchliefen, trotz eines Intervalls von mindestens vier Wochen zwischen den Versuchsterminen noch nachweisbare Mefloquin-Serumkonzentrationen gemessen wurden, wurden die Serum-Mefloquinwerte während der Lernphase der Placebo-Sitzung als Kovariaten verwendet. Die hauptsächlichen Schlussfolgerungen der Studie blieben auch dann erhalten, wenn die statistischen Analysen ohne diese Kovariate durchgeführt wurden. Greenhouse-Geisser-Korrekturen der Freiheitsgrade wurden durchgeführt, wann immer dies notwendig war. Kontrollmaße wurden zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels paarweiser t-Tests verglichen, um intraexperimentelle Unterschiede zu erfassen, sofern dies nicht anders angegeben wird. Um die Verblindung der beiden Versuchszeitpunkte zu vergleichen, wurden die Ergebnisse durch exakte McNemar-Tests berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Mefloquin-Serumkonzentrationen

Die Konzentrationen von Mefloquin wurden abends, morgens und bei Abruf bestimmt, wobei abends und morgens die Stichprobenanzahl $n=12$ und bei Abruf aufgrund einer verlorenen Probe $n=11$ betrug. Die Differenz zwischen Mefloquin- und Placebobedingung war zu allen Messzeitpunkten signifikant (abends $t_{(11)} = 7.85$, $p \leq 0.001$, morgens $t_{(11)} = 11.95$, $p \leq 0.001$ und bei Abruf 11.86 , $p \leq 0.001$; s. Abb. 4). In drei von sechs Placebo-Sitzungen, die auf eine erste Sitzung mit Gabe von Mefloquin folgten, konnte der Wirkstoff Mefloquin noch nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde der Rest-Mefloquinspiegel für die statische Auswertung in eine ANCOVA als Kovariate miteinbezogen.

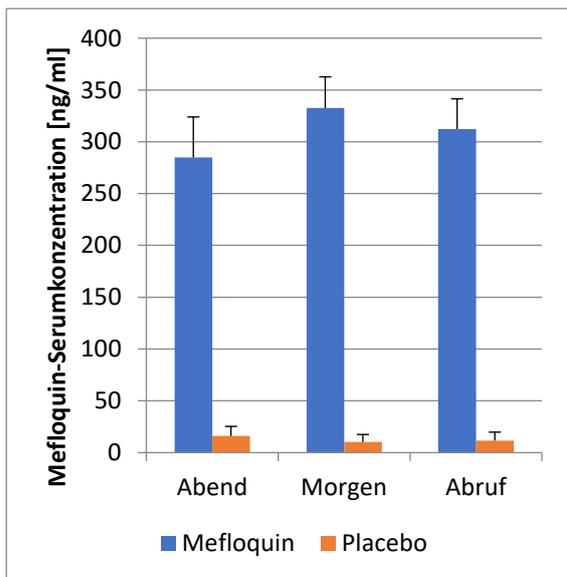


Abb. 4 Wirkstoffserumkonzentrationen [ng/ml] \pm SEM in der Mefloquin- und Placebobedingung.

4.2 Gedächtnisaufgaben

4.2.1 Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory

Die Retention, also das Ergebnis der Gedächtniskonsolidierung, wurde als Ergebnis des Abrufs abzüglich des Ergebnisses des Lerndurchgangs definiert. Es gab keinen Effekt von Mefloquin auf die Retention der Bildpaare (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 0.37$, $p = 0.56$, $\eta_p^2 = 0.04$; Abb. 5, 6). Auch auf das Lernen der Bildpaare war kein Effekt von Mefloquin festzustellen. Um im Lerndurchgang mindestens 60% korrekte Antworten zu erhalten, benötigten die Probanden in der Mefloquinbedingung $2,25 \pm 0,30$ (MW \pm SEM) und in der Placebobedingung $2,42 \pm 0,43$ Durchgänge. Der Unterschied zwischen den beiden Bedingungen war dabei statistisch nicht signifikant und die Bedingungen waren vor der Medikamentengabe vergleichbar (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 3.05$, $p = 0.11$, $\eta_p^2 = 0.23$; Abb. 5). Vergleicht man über beide Bedingungen hinweg die Differenz zwischen Lernen und Abruf miteinander, so stellt man allgemein eine Gedächtnisverschlechterung fest (Intercept: $F_{(1,10)} = 24.74$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.71$; Abb. 6).

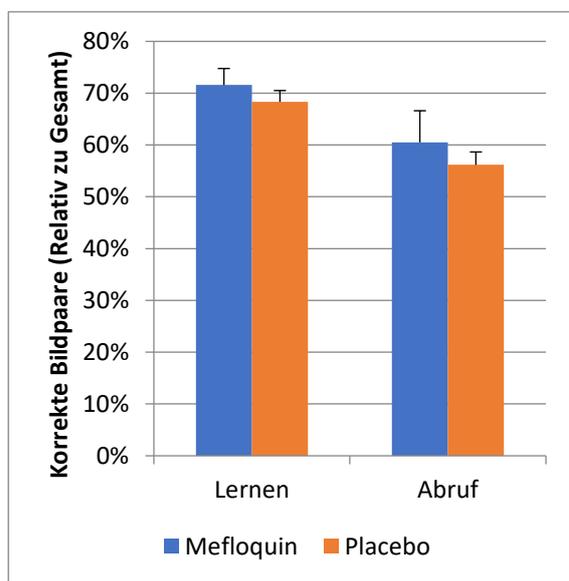


Abb. 5 Prozentsatz \pm SEM der korrekt erinnerten Bildpaare [relativ zur Lernleistung].

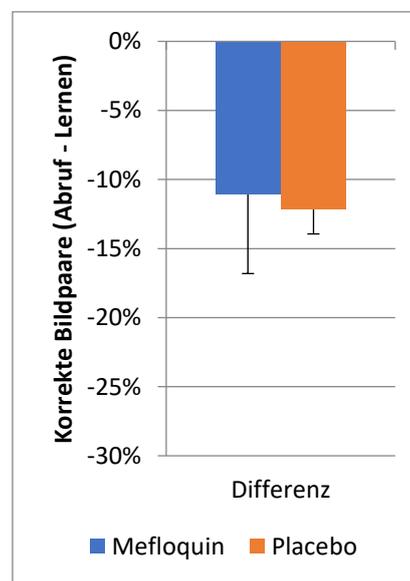


Abb. 6 Prozentuale Veränderung \pm SEM im Abruf der gelernten Bildpaare [Abruf - Lernen].

4.2.2 Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaar-Lernen

Hier wurden die korrekt erinnerten Wortpaare zum Zeitpunkt des Lernens und des Abrufs unter Medikamentengabe und unter Placebogabe miteinander verglichen. Die Leistung im Lerndurchgang wurde von der Leistung des Abrufes abgezogen und ergab somit die Wortpaarretention. Es ergab sich kein Effekt von Mefloquin auf das Wortpaarlernen (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 0.92$, $p = 0.36$, $\eta_p^2 = 0.08$, Abb. 7) und somit auch kein Effekt auf die Retention der Wortpaare (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 0.24$, $p = 0.15$, $\eta_p^2 = 0.20$; Abb. 8). Die Teilnehmer sollten beim Lernen mindestens 60% der Wortpaare richtig wiedergeben. Dazu benötigten sie in der Mefloquinbedingung $1,75 \pm 0,18$ und unter Placebobedingungen $1,67 \pm 0,14$ Durchgänge (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 0.01$, $p = 0.91$, $\eta_p^2 = 0.001$).

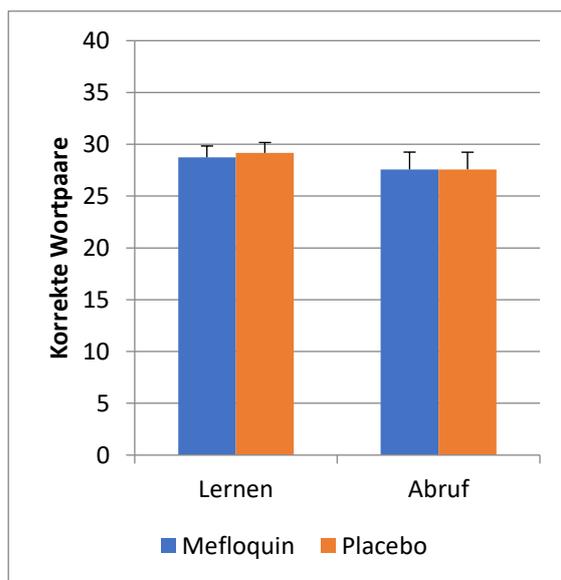


Abb. 7 Anzahl \pm SEM korrekt wiedergegebener Wortpaare bei Lernen und Abruf.

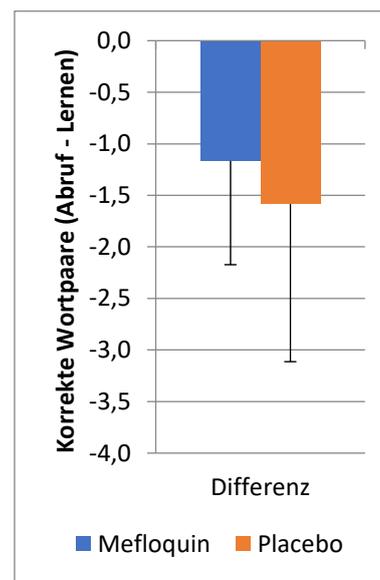


Abb. 8 Veränderung im Abruf der Wortpaare [Abruf – Lernen] \pm SEM.

4.2.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping

Hier wurden nur die Daten von 11 Probanden ausgewertet, da die Leistung eines Probanden in den letzten drei Blöcken des Lerndurchgangs verglichen mit dem Rest des Lerndurchganges zu gering war. Die Leistung des Lerndurchgangs bei

dieser prozeduralen Gedächtnisaufgabe wurde durch die letzten drei Blöcke (Block 10 – 12) bestimmt, die Leistung des Abrufs wurde durch den Mittelwert von drei Durchgängen festgelegt. Zudem wurden die Antworten nach Schnelligkeit und Genauigkeit bemessen. Die Schnelligkeit wurde durch die Gesamtmenge an richtig eingetippten Sequenzen und die Genauigkeit durch die Fehlerrate in einem Durchgang bestimmt. Die Leistung des Abrufs minus der Leistung im Lerndurchgang stellt die Retention der gelernten Fingersequenzen dar. Nach dem Abruf wurde dem Probanden eine neue Sequenz gezeigt, die er in drei Durchgängen nach denselben Kriterien wie zuvor eintippen sollte, um gedächtnisunabhängige Effekte auf die Leistung auszuschließen.

Betrachtet man die korrekt getippten Sequenzen als absolute Zahlen, lässt sich ein Effekt von Mefloquin feststellen, der sich in einer höheren Anzahl an korrekt getippten Sequenzen, d.h. einer verbesserten Fingersequenzretention äußert (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} = 7.44$, $p = 0.02$, $\eta_p^2 = 0.45$; Abb. 9, 10 nächste Seite). Es lässt sich aber auch ein Verbesserungseffekt vom Lern- zum Abrufdurchgang innerhalb der einzelnen Bedingungen feststellen (Intercept: $F_{(1,9)} = 28.35$, $p \leq 0.001$, $\eta_p^2 = 0.76$; Abb. 9 nächste Seite). Vergleicht man jedoch nur die Lernbedingungen, lässt sich kein Unterschied im Fingersequenzlernen zwischen den Bedingungen feststellen; die Bedingungen waren also vor der Gabe des Medikaments gleich (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} = 2.61$, $p = 0.14$, $\eta_p^2 = 0.23$). Auch auf die Fingerkontrollsequenz gab es keinen Effekt, womit unspezifische Effekte ausgeschlossen werden können (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} = 0.10$, $p = 0.76$, $\eta_p^2 = 0.01$).

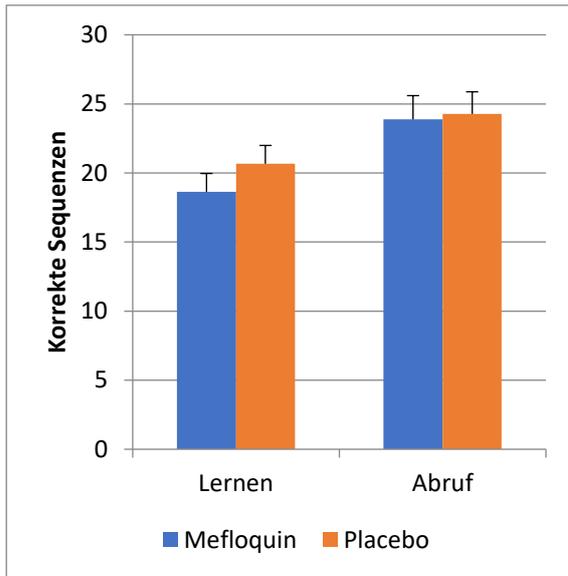


Abb. 9 Anzahl \pm SEM der korrekt getippten Fingertapping-Sequenzen.

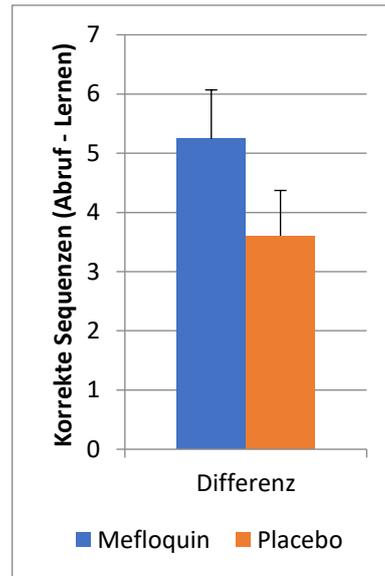


Abb. 10 Anzahl \pm SEM der korrekt getippten Sequenzen [Abruf – Lernen].

Die Zahlenwerte der entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2 Fingertapping: I. Anzahl der korrekt eingegebenen Sequenzen im Lern- und Abrufdurchgang und Anzahl der korrekt eingegebenen Kontrollsequenzen sowie Differenz zwischen Abruf und Lernen in der Anzahl der korrekten Sequenzen; II. Fehlerrate (Anteil der falschen an allen Sequenzen) in %.

	Mefloquin		Placebo	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
I. Korrekte Sequenzen				
Lernen Blöcke 10-12	18.64	1.33	20.67	1.32
Abruf Blöcke 1-3	23.88	1.72	24.27	1.60
Differenz	5.24	0.83	3.61	0.77
Kontrollsequenz	16.30	1.13	15.70	1.21
II. Fehlerrate				
Kontrollsequenz	5.18%	1.24%	11.74%	2.25%

Betrachtet man die Fehlerrate, also den Anteil an falschen Sequenzen an allen Sequenzen, lässt sich ebenfalls eine Tendenz zu einer Verbesserung der Fingertapping-Sequenzretention durch Mefloquin feststellen (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} =$

3.8 , $p = 0.08$, $\eta_p^2 = 0.30$, Abb. 11). Entsprechend zeigte sich eine Verbesserung vom Lern- zum Abrufdurchgang durch Mefloquin (Intercept: $F_{(1,9)} = 17.33$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.30$; Abb. 12). Beim Lernen der Fingersequenzen zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Fehlerrate zwischen den beiden Bedingungen (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} = 0.78$, $p = 0.40$, $\eta_p^2 = 0.08$). Bei der Betrachtung der Leistung in der Kontrollsequenz ergab sich kein Einfluss von Mefloquin auf die Fehlerrate (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,9)} = 2.90$, $p = 0.12$, $\eta_p^2 = 0.24$; Tab. 2, II).

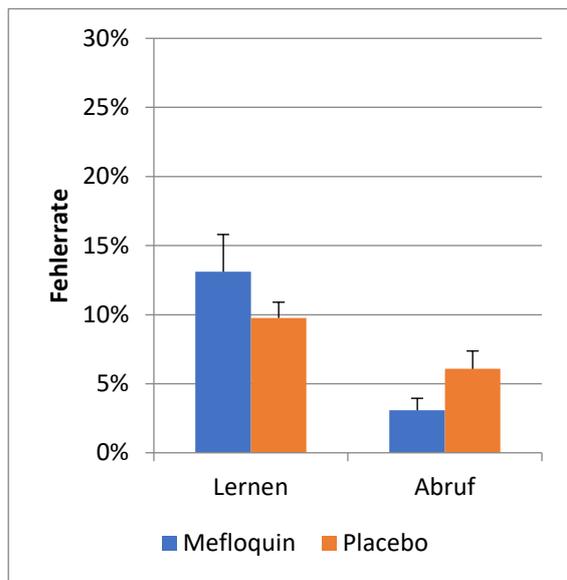


Abb. 11 Fehlerrate \pm SEM bei Lernen und Abruf der Fingertapping-Sequenz.

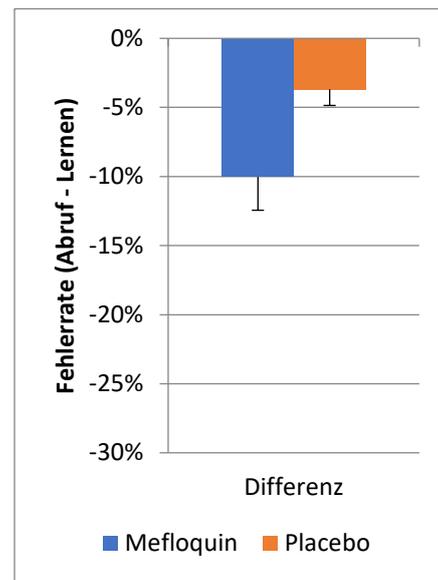


Abb. 12 Prozentuale Veränderung der Fehlerrate \pm SEM [Abruf – Lernen].

4.3 Kontrollparameter

4.3.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)

In der Mefloquin- im Vergleich zur Placebobedingung konnte man eine Tendenz zu einer subjektiv geringeren Schläfrigkeit bei Abruf erkennen ($t_{(11)} = -1.83$, $p = 0.095$). Bei den restlichen Ergebnissen ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen in Bezug auf die aktuelle Schläfrigkeit (Lernen: $t_{(11)} = 1.73$; Abend: $t_{(11)} = 0.84$, Morgen: $t_{(11)} = 0.00$, alle $p > 0,11$; Abb. 13 nächste Seite).

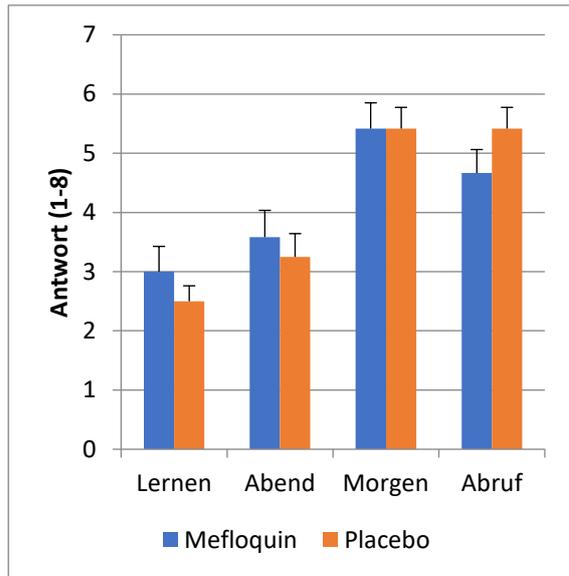


Abb. 13 Subjektive Schläfrigkeit [1 = sehr wach, 8 = schlafend] \pm SEM gemäß Stanford-Schläfrigkeitsskala.

4.3.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Beim Vergleich der beiden Versuchsbedingungen zeigten sich in der Mefloquin- vs. Placebobedingung eine leicht schlechtere Stimmung am Morgen ($t_{(11)}=-2.24$, $p=0,05$; Abb. 14 nächste Seite), eine geringere Müdigkeit zum Zeitpunkt Abruf ($t_{(11)}=2.36$, $p=0,04$; Abb. 15 nächste Seite) sowie eine geringere subjektiv empfundene Ruhe zu den beiden Zeitpunkten Lernen ($t_{(11)}=-3.53$, $p<0,01$) und Morgen ($t_{(11)}=-2.28$, $p=0,04$; Abb. 16 nächste Seite). Die mit MDBF ermittelte Müdigkeit stieg über die Abfragezeitpunkte hinweg erwartungsgemäß in beiden Versuchsbedingungen an, während die Stimmung sich eintrübte (Abb. 14, 15 nächste Seite). In den übrigen Kategorien und Zeitpunkten ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Bedingungen (alle $p>0,07$).

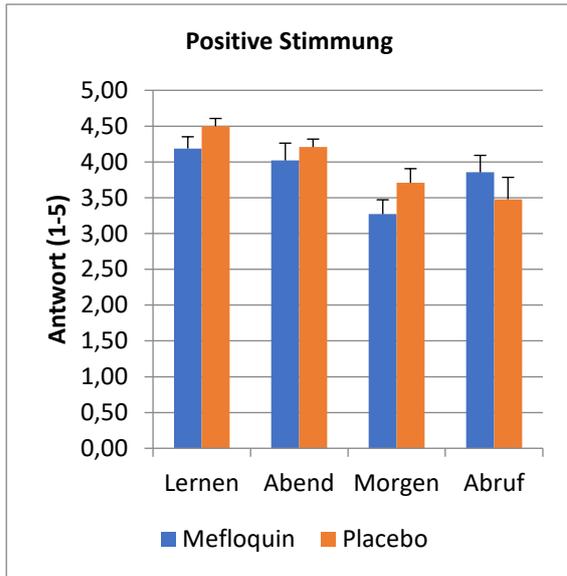


Abb. 14 MDBF-Score \pm SEM „Gute-Schlechte Stimmung“ [1 = Missbefinden, 5 = gute Stimmung].

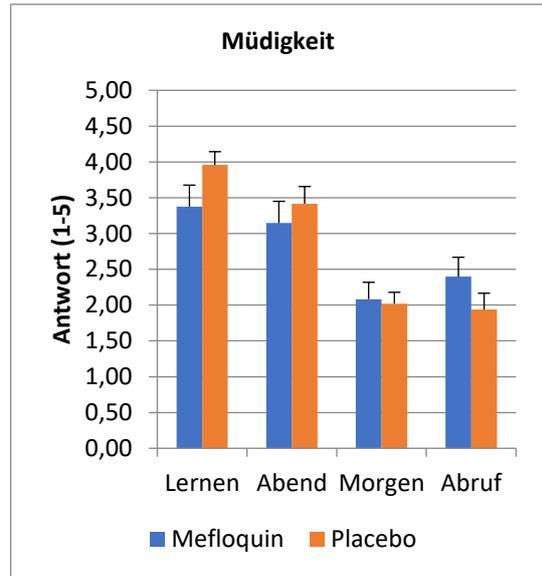


Abb. 15 MDBF-Score \pm SEM „Wachheit-Müdigkeit“ [1 = schläfrig, 5 = wach].

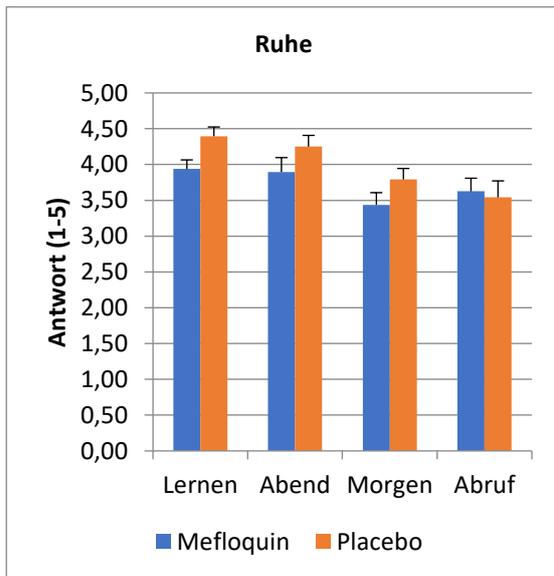


Abb. 16 MDBF-Score \pm SEM „Ruhe-Unruhe“ [1 = angespannt, 5 = ruhig].

4.3.3 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)

Die objektive Wachsamkeit wurde durch den Kehrwert der Reaktionszeit im PVT bestimmt. Die Leistung während des Lernvorgangs unterschied sich nicht zwischen den beiden Bedingungen ($t_{(10)} = -1,27$, $p = 0.23$). Dagegen zeigte sich beim Abruf eine Mefloquin-induzierte Verbesserung der Reaktionszeit verglichen mit der Placebobedingung ($t_{(10)} = 2.30$, $p = 0.04$; Abb.17).

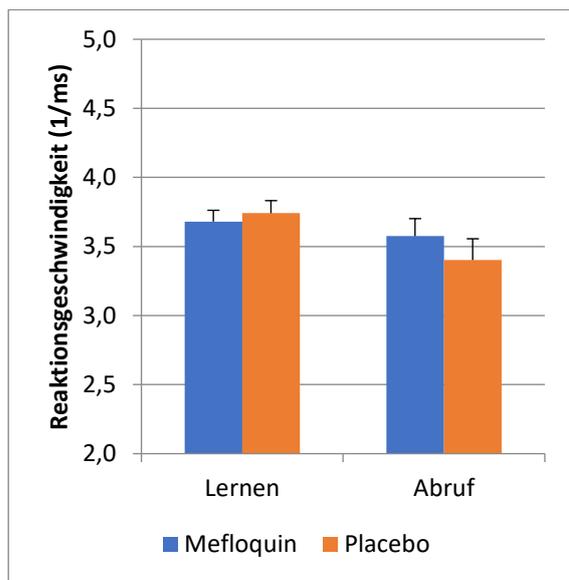


Abb. 17 Reaktionsgeschwindigkeit in [1/ms] \pm SEM.

4.3.4 Wortflüssigkeitstest (WFT)

Das Maß für die Abruffähigkeit von bereits konsolidierten Inhalten wurde durch die Anzahl an notierten Wörtern festgelegt. Der Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen war statistisch nicht signifikant ($t_{(11)} = 1,79$, $p = 0,10$; Abb. 18).

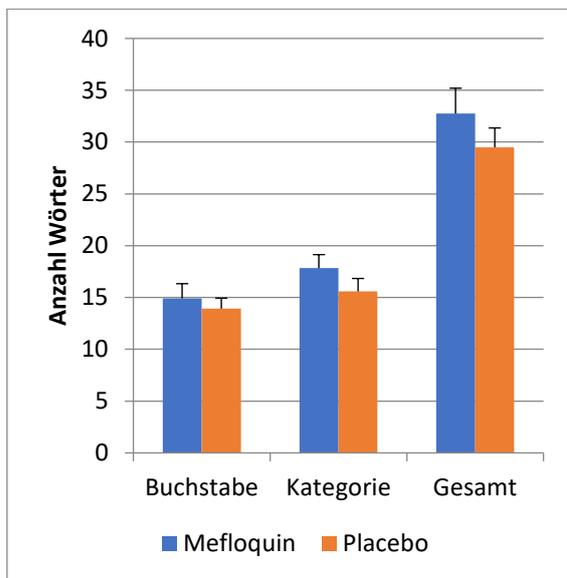


Abb. 18 Leistung im Wortflüssigkeitstest [Anzahl der notierten Wörter] \pm SEM.

4.3.5 Merkfähigkeitstest

Im freien Abruf im Merkfähigkeitstest konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen festgestellt werden (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 3.27$, $p = 0.10$, $\eta_p^2 = 0.25$; Abb. 19 nächste Seite). Für das Wiedererkennen von bereits bekannten Zahlen ergab sich jedoch ein positiver Effekt von Mefloquin, so dass in dieser Bedingung mehr Zahlen richtig erkannt wurden (Haupteffekt Bedingung: $F_{(1,10)} = 7.20$, $p = 0.023$, $\eta_p^2 = 0.41$; Abb. 20 nächste Seite).

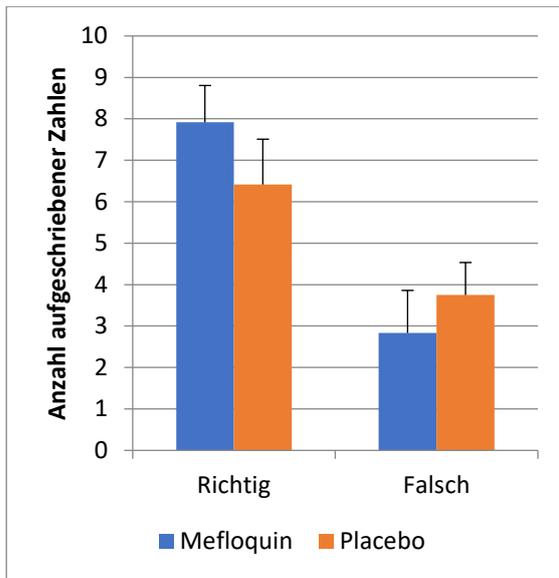


Abb. 19 Anzahl \pm SEM der richtig wiedergegebenen Zahlen im freien Abruf.

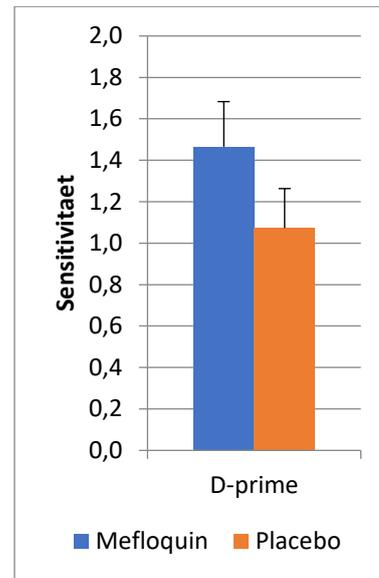


Abb. 20 Sensitivitaet [relative Anzahl *hits* – relative Anzahl *false alarms*] \pm SEM bei der Wiedererkennung von bekannten und unbekanntem Zahlen im Merkfähigkeitstest.

4.4 Verblindung der Studie

Der Erfolg der Verblindung der Studie wurde gemessen, indem am Ende jeder Sitzung die Probanden um ihre Einschätzung gebeten wurden, ob sie Mefloquin oder ein Placebo erhalten hätten. In der Mefloquinbedingung wurden nur die Daten von 11 Probanden ausgewertet, da eine Antwort unterblieb. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Teilnehmer in der Lage waren, die Substanz, die sie bekommen hatten, richtig zu identifizieren (exakter McNemar Test, $p = 0,73$; Tab. 3).

Tab. 3 Verblindung: Einschätzungen der Teilnehmer nach jeder Sitzung, ob sie Mefloquin oder ein Placebo erhalten hatten (Anzahl der jeweiligen Antworten).

	Mefloquin		Placebo	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
„Mefloquin“	4	33.3	6	50.0
„Placebo“	7	58.3	6	50.0

5 Diskussion

Tragen Gap Junctions essentiell zum positiven Effekt des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung bei? In einer vorangegangenen Studie, welche im Folgenden als „Schlafstudie“ bezeichnet wird, wurde der Wirkstoff Mefloquin vor dem Nachtschlaf an junge, gesunde Versuchspersonen verabreicht. Mefloquin blockiert selektiv Gap Junctions, die das Transmembranprotein Connexin 36 enthalten, so dass in der Schlafstudie untersucht werden konnte, inwiefern die Blockade dieser Gap Junctions die schlafabhängige Gedächtnisbildung beeinflusst. Hierbei konnte eine Beeinträchtigung der Retention von deklarativen Gedächtnisinhalten beim Abruf festgestellt werden (Feld & Hallschmid, unveröffentlichte Daten). In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb über die erwähnte Schlafstudie hinaus die Rolle der elektrischen Synapsen bei *schlafunabhängigen* Prozessen der Gedächtniskonsolidierung, d.h. Prozessen, die im Wachzustand ablaufen, untersucht werden. Im Gegensatz zur Wirkung von Mefloquin während des Schlafs verschlechterte die Gabe vor nächtlicher Wachheit in der vorliegenden Studie die deklarative Gedächtniskonsolidierung nicht. Deshalb ist anzunehmen, dass elektrische Synapsen nur bei schlafabhängigen Prozessen der Gedächtnisbildung eine wichtige Funktion erfüllen. Im Gegensatz dazu wurde beobachtet, dass die Gabe von Mefloquin die Bildung von prozeduralem Gedächtnis unabhängig davon, ob Schlaf im Konsolidierungsintervall stattfindet oder nicht, unterstützt.

5.1 Auswirkungen auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte

Die Wirkung von Mefloquin auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte wurde in der Schlafstudie wie auch in der vorliegenden Studie mit denselben deklarativen Gedächtnisaufgaben untersucht. Die in dieser Studie eingesetzten deklarativen Gedächtnisaufgaben bestanden zum einen aus einer Gedächtnisaufgabe mit räumlichem Aspekt („Memory“) (Rasch et al. 2007) und zum anderen aus dem Erlernen von Wortpaaren (Feld et al. 2013). Bei den deklarativen Gedächtnisaufgaben ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Mefloquin- und der Placebobedingung in Bezug auf das Retentionsmaß feststellen. Dies lässt darauf schließen, dass Gap Junctions keine Rolle

für die Gedächtniskonsolidierung bei Schlafentzug, jedoch während des Schlafs spielen, und bestätigt die Annahme, dass im Schlaf Prozesse der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten ablaufen, die sich von Prozessen, die im Wachzustand stattfinden, unterscheiden (Diekelmann und Born 2010; Feld und Diekelmann 2015).

Diese Beobachtung ließe sich auf den ersten Blick damit erklären, dass das Gehirn während des Schlafs eine höhere Empfindlichkeit für äußere Reize als während Wachheit aufweist. Neu aufgenommene Gedächtnisinhalte können entweder in einem aktiven Stadium vorliegen, in dem sie instabil und anfällig für störende Einflüsse sind, oder in einem inaktiven und stabilen Stadium (Diekelmann et al. 2011). Durch den Prozess der Reaktivierung der Gedächtnisinhalte, welcher während des Tiefschlafs stattfindet, werden die neuen Gedächtnisinhalte von hippocampalen zu neokortikalen Strukturen umverteilt und gelangen so von dem instabilen in das stabile Stadium (Rasch und Born 2007). Es wurde jedoch gezeigt, dass bereits konsolidierte, stabile Inhalte nach einer Reaktivierung wieder zurück in das aktive, instabile Stadium gelangen können (Diekelmann et al. 2011). Gerüche beispielsweise führen zu einer verbesserten Gedächtnisleistung bei Abruf, wenn sie zuvor ebenfalls beim Lernen und im nachfolgenden Tiefschlaf präsentiert werden, als wenn sie während nachfolgender Wachheit präsentiert werden. Dies deutet darauf hin, dass das hippocampale Netzwerk während des Tiefschlafs sensibel für Reize ist, welche eine Reaktivierung auslösen können (Rasch und Born 2007). Somit könnten die Ergebnisse dieser Studie darauf hindeuten, dass unter Schlafentzug eine höhere Dosis des Medikaments erforderlich gewesen wäre, um ein ähnliches Ergebnis wie in der Schlafstudie zu erzielen. Dieser Annahme widerspricht jedoch, dass eine Destabilisierung von Gedächtnisinhalten primär während Wachheit stattfindet und beispielsweise durch das Lernen einer ähnlichen, aber neuen Information nach der Reaktivierung ausgelöst wird. Dagegen stabilisiert die Reaktivierung der Gedächtnisinhalte während des Tiefschlafs die Gedächtnisinhalte sofort und erhöht deren Resistenz gegen Interferenzen (Diekelmann et al. 2011). Somit sind es mit großer Wahrscheinlichkeit die speziellen Gegebenheiten während des Tiefschlafs, die unter anderem

durch Oszillationen wie die *sharp wave ripples* und Neuromodulatoren beeinflusst werden, welche die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte ermöglichen (Feld und Diekelmann 2015). Deshalb ist das Ergebnis dieser Studie nicht durch die Dosis des Medikaments zu begründen.

Über beide Bedingungen hinweg ist jedoch anhand des Abschneidens in der Memory-Aufgabe eine Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisses festzustellen. Dies kann sowohl durch den Entzug des REM-Schlafs als auch durch den Entzug des Tiefschlafs begründet werden, da in beiden Fällen eine Minderung der Erinnerungsleistung nachgewiesen wurde (Empson und Clarke 1970). Vor allem durch die Deprivation des REM-Schlafs wurden Beeinträchtigungen sowohl des deklarativen als auch des prozeduralen Gedächtnisses beobachtet (Tilley und Empson 1978; Karni et al. 1994). Es gibt Belege dafür, dass Prozesse der LZP vorzugsweise im REM-Schlaf angestoßen werden und so zu einer besseren Retention gelernter Inhalte führen (Ravassard et al. 2015).

Retentionsintervalle, die in den Tiefschlaf fielen, führten vor allem bei deklarativen Inhalten zu einer verbesserten Gedächtnisleistung gegenüber Retentionsintervallen, die in den REM-Schlaf fielen (Plihal und Born 1997). Dieses Erkenntnis mag sich durch eine Reaktivierung neuronaler Aktivität im Hippokampus erklären lassen, die vor allem während des Tiefschlafs stattfindet (Diekelmann und Born 2010). Eine Reaktivierung lässt sich zwar auch während Wachheit feststellen, sie unterscheidet sich jedoch von der Reaktivierung während des Schlafs in ihrer Reihenfolge (Foster und Wilson 2006). Auch bei Mäusen wurden entsprechende Ergebnisse festgestellt: bereits ein fünfstündiger Schlafentzug führte zu einer verringerten Anzahl an synaptischen Verbindungen und damit einer verschlechterten Gedächtniskonsolidierung (Havekes et al. 2016). Das Ergebnis dieser Studien unterstützt also die Annahme, dass Schlaf zu einer verbesserten Gedächtniskonsolidierung im Vergleich zu Schlafentzug beiträgt (Diekelmann 2014).

5.2 Auswirkungen auf die Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte

Zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisinhalte wurde analog zur Schlafstudie die motorische Aufgabe Fingertapping eingesetzt (Walker et al. 2003).

Hierbei konnte ein fördernder Effekt von Mefloquin auf die Retention der Gedächtnisinhalte festgestellt werden. Bezieht man die Ergebnisse des Kontrollparameters Müdigkeit mit ein, lässt sich ein unspezifisch aktivierender Effekt von Mefloquin vermuten, welcher sich positiv auf die Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten auswirken könnte.

Die hier erbrachten Ergebnisse sollten zur besseren Interpretation mit den Befunden der oben erwähnten Schlafstudie verglichen werden. In Bezug auf deklarative Gedächtnisinhalte konnte in der vorliegenden Studie kein Effekt von Mefloquin auf die Gedächtniskonsolidierung festgestellt werden, in der Schlafstudie wurde eine verschlechterte Konsolidierung der deklarativen Gedächtnisinhalte nach Mefloquingabe beobachtet. Im Gegensatz dazu deuten beide Studien unisono auf eine – mithin schlafunabhängige – Verbesserung der Verarbeitung prozeduraler Gedächtnisinhalte durch Mefloquin hin. Diese im Hinblick auf die beiden Gedächtnistypen unterschiedlichen Muster könnten durch verschiedene Gehirnareale, auf die sich die beiden Gedächtnissysteme stützen, zu erklären sein. Wie bereits in den Abschnitten 1.1.1 und 1.1.2 erwähnt, greift das deklarative Gedächtnis auf hippocampale und das prozedurale Gedächtnis unter anderem auf striatale Gehirnstrukturen zurück (Squire und Zola 1996). Diese beiden Strukturen arbeiten nicht völlig getrennt voneinander. In einer Verhaltensstudie beobachtete man bereits bei Ratten, welche eine Läsion im Bereich des Hippocampus aufwiesen, verbesserte Ergebnisse bezüglich der Funktion des Nucleus caudatus. Moderne Bildgebungsverfahren zeigten bei Menschen ebenfalls, dass hippocampale und striatale Strukturen während des Lernens kompetitiv miteinander interagieren (Poldrack und Packard 2003). Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen die Theorie, dass es ein Gegenspiel von Hippocampus und Striatum gibt, wodurch sich beide Gehirnareale gegenseitig blockieren können. Die verbesserten prozeduralen Gedächtnisleistungen könnten durch eine Blockade des Hippocampus durch Mefloquin zu erklären sein, wodurch striatale Strukturen besser arbeiten und prozedurale Gedächtnisinhalte besser konsolidiert werden.

Gegen diese Schlussfolgerung spricht jedoch, dass es keinen förderlichen Effekt von Mefloquin auf die Kontrollsequenz gab, welcher jedoch durch diesen aktivierenden Effekt ebenfalls zu erwarten gewesen wäre. Die Beobachtungen

dieser Studie sind somit nicht eindeutig, jedoch ist der verbessernde Effekt auf das motorische Gedächtnis nicht zu vernachlässigen und sollte Anreiz zu weiteren Forschungen bezüglich des kompetitiven Arbeitens der unterschiedlichen Gehirnstrukturen geben.

5.3 Auswirkungen auf die Abruf- und Enkodierungsfähigkeit

Durch den Wortflüssigkeitstest (WFT) (Aschenbrenner et al. 2000) wurde in der Abrufsituation die Fähigkeit zum Abruf hochgradig konsolidierter Gedächtnisinhalte getestet, wodurch die allgemeine Abruffähigkeit überprüft werden konnte. Dabei konnte zwischen den beiden Versuchsbedingungen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Somit scheint der Abrufvorgang nicht durch Mefloquin und die damit verbundene Blockade der Gap Junctions beeinflussbar zu sein.

Der Merkfähigkeitstest wurde nur am Abrufnachmittag durchgeführt und diente zur Erfassung der Enkodierungsfähigkeit. Auch hier konnte im freien Abruf kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen festgestellt werden. Im Wiedererkennungsteil hingegen konnte ein deutlicher Effekt der Mefloqingabe beobachtet werden, insofern die Probanden neue und alte Zahlen besser unterscheiden konnten. Somit funktioniert die Wiedererkennung von Gedächtnisinhalten durch die Blockade der Gap Junctions bei Schlafentzug besser. Mäuse, die einen Gendefekt des Connexin 36 aufwiesen, waren in einer Tierstudie nicht in der Lage, Objekte nach nur 15 Minuten wiederzuerkennen. Auch komplexe räumliche Umgebungen wurden nach 24 Stunden nicht mehr wiedererkannt (Frisch et al. 2005). Dieses Ergebnis kann mit der durchgeführten Studie also nicht bestätigt werden, da die Lernleistung unter Mefloquineinwirkung im Vergleich zur Placebobedingung deutlich verbessert war. Laut den Ergebnissen der Kontrollparameter empfanden die Probanden durch Mefloquin subjektiv eine geringere Müdigkeit und die Reaktionszeit verkürzte sich. Durch diesen aktivierenden Effekt von Mefloquin könnte man also auch die verbesserte Enkodierungsleistung erklären. Die anderen beiden deklarativen Gedächtnisaufgaben ergaben jedoch keinen Effekt von Mefloquin auf die Gedächtnisleistung, daher ist dieses Ergebnis mit Vorbehalt zu betrachten. Man müsste in weiteren Studien

untersuchen, ob die Blockade der Gap Junctions unter Schlafentzug die Wiedererkennung von gelernten Inhalten wirklich verbessert.

5.4 Auswirkungen auf Stimmung und Müdigkeit

Durch die Kontrollparameter wurden wichtige Faktoren, die Auswirkungen auf die Lern- und Abrufvorgänge haben können, erfasst. Die Stimmung wurde über die Versuchssitzung hinweg subjektiv immer schlechter eingeschätzt. Umgekehrt wurde die Müdigkeit über die Abfragezeitpunkte hinweg immer höher eingeschätzt. Die Befindlichkeit der Probanden sank damit mit dem Voranschreiten des Experiments. Die niedrigsten Werte wurden zum Zeitpunkt morgen gemessen, hier schätzten die Probanden ihre Befindlichkeit in Bezug auf die Stimmung am geringsten ein und es ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Mefloquin- und Placebobedingung feststellen. Auf der Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) wurde die Schläfrigkeit in beiden Versuchsbedingungen zu den Zeitpunkten Lernen, Abend und Morgen zunächst zunehmend eingeschätzt. Zum Zeitpunkt des Abrufes schätzten sich die Probanden hingegen in der Mefloquinbedingung verglichen mit der Placebobedingung subjektiv als weniger schläfrig ein. Durch den Psychomotorischen Vigilanztest lassen sich die durch die Probanden subjektiv erfassten Ergebnisse in der Kategorie Schläfrigkeit objektivieren, da in der Mefloquinbedingung eine Verbesserung der Reaktionszeit im Abruf festgestellt wurde. Somit hatte Mefloquin einen unspezifischen aktivierenden Effekt auf unsere Probanden, der so bisher noch nicht beobachtet wurde und vermutlich erst unter Schlafentzugsbedingungen evident wird. Es wurde bisher nur von einem erhöhten Schlafbedürfnis bei einer Einnahme von Mefloquin über einen längeren Zeitraum berichtet (Schlagenhauf et al. 1997).

Die Beobachtung einer schlechteren Stimmung und stärkeren Müdigkeit in beiden Bedingungen lässt sich bündig mit dem Effekt des Schlafentzugs erklären, da dieser zu einer Verschlechterung von Stimmungs- und Befindlichkeitsmaßen führen kann (Mikulincer et al. 1989). Am Morgen wurde die Stimmung unter Mefloquin- verglichen mit Placeboeinfluss schlechter eingeschätzt, während die Anzeichen einer Verbesserung der Stimmung durch Mefloquin zum Zeitpunkt des Abrufs nicht signifikant waren. Letztere könnten vor dem Hintergrund einer Studie

von Schlagenhauf und Mitarbeitern interpretiert werden, da diese bei Piloten der Fluggesellschaft SwissAir eine bessere Stimmung nach Gabe des Medikaments beobachteten (Schlagenhauf et al. 1997). Eine andere Studie untersuchte den Mefloquineinfluss bei Frauen mit einem geringen Body Mass Index von ≤ 20 kg/m². Bei den Probandinnen beeinträchtigte Mefloquin die Stimmung und verlängerte die Reaktionszeit (van Riemsdijk et al. 2004). Somit bleibt vorerst unklar, ob sich Mefloquin positiv auf die Stimmung auswirkt, und es sollte systematisch untersucht werden, inwiefern Geschlecht und BMI die Wirkung beeinflussen. Die Frage, ob und wie sich der hier beobachtete aktivierende Effekt von Mefloquin auf die Ausführung prozeduraler Gedächtnisaufgaben auswirkt, sollte ebenso durch weitere Forschungen beantwortet werden.

5.5 Abschließende Bewertung, Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Studie wurde auf der Grundlage von Beobachtungen durchgeführt, die in der vorangegangenen Schlafstudie gemacht worden waren. Hier wurde Mefloquin zum gleichen Zeitpunkt wie in der durchgeführten Studie eingenommen, der Unterschied lag jedoch darin, dass die Probanden die Möglichkeit hatten, ihre gelernten Inhalte während eines achtstündigen Nachtschlafs zu verarbeiten. In jener Studie konnte eine Beeinträchtigung der Retention der deklarativen Inhalte durch Mefloquin beobachtet werden (Feld & Hallschmid, unveröffentlichte Daten). Um die Schlafspezifität der Gap Junctions für die Gedächtniskonsolidierung zu ermitteln, wurde in der vorliegenden Studie der Schlaf unterbunden und so die Reaktivierung der Gedächtnisinhalte stark eingeschränkt. Durch die Reaktivierung der Gedächtnisinhalte wird ein Transfer vom KZG ins LZG, also von Hippocampus in den Neokortex, ermöglicht (Diba und Buzsáki 2007; Girardeau et al. 2009). Unterdrückt man diesen Vorgang, ist die Gedächtnisretention beeinträchtigt (van de Ven et al. 2016). Im Gegensatz zur Schlafstudie konnte die vorliegende Wachstudie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Mefloquin- und der Placebobedingung in der Konsolidierung von deklarativen Inhalten feststellen. Da die Prozesse der Gedächtniskonsolidierung besonders im Tiefschlaf auftreten und dieser in diesem Experiment verhindert wurde, fanden sie nach aller Wahrscheinlichkeit nicht oder

verändert statt und die Blockierung der elektrischen Synapsen konnte, so ist zu vermuten, keine Auswirkung auf die Gedächtnisbildung zeitigen. Diese Studie legt also nahe, dass Gap Junctions keine Rolle bei der schlafunabhängigen Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten spielen und demnach nur bei schlafabhängigen Prozessen von Bedeutung sind.

In beiden Experimenten konnte eine verbesserte Leistung hinsichtlich prozeduraler Gedächtnisinhalte beobachtet werden. Ob diese Verbesserung auf die Blockierung der Gap Junctions allein zurückzuführen ist oder ob andere Wirkungen wie die erhöhte Wachsamkeit zu dieser Verbesserung führen, bleibt durch unsere Studie unbeantwortet. Daher geben unsere Ergebnisse einen Anreiz dazu, weitere Forschungen bezüglich der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Mefloquin mit einem größeren Stichprobenumfang durchzuführen und dabei auch auf Kontrollparameter wie beispielsweise die Verfassung der Probanden ein Augenmerk zu richten.

Die Schlafstudie sowie die hier beschriebene Studie machen zudem keine Aussage darüber, wie sich die Blockade der Gap Junctions durch Mefloquin auf die Gedächtniskonsolidierung bei Frauen auswirkt. Da der circadiane Rhythmus menstruationsabhängig ist und somit der Menstruationszyklus der Frauen und Schlaf miteinander interagieren, wählte man für die Schlafstudie männliche Probanden aus, um eine individuelle Varianz der Probanden möglichst gering zu halten (Baker und Driver 2007). Um beide Studien vergleichbar zu machen, wählte man auch für die vorliegende Studie männliche Probanden aus. Wie bereits angedeutet, können die Ergebnisse daher geschlechterspezifisch sein und sollten im Ausblick auf die Zukunft mit weiblichen Probanden überprüft werden. Des Weiteren kann durch die hier durchgeführten Studien keine Aussage über andere prozedurale Gedächtnissysteme wie beispielsweise Priming oder Konditionierung getroffen werden (s. Abschnitt 1.1). Durch weitere Testverfahren, wie beispielsweise das Erkennen von unbekanntem Regeln in Buchstabenfolgen oder die Konditionierung des Lidschlussreflexes könnte das prozedurale Gedächtnis weiter untersucht werden (Squire und Zola 1996; van Essen et al. 2010).

Abschließend lässt sich feststellen, dass elektrische Synapsen keine besondere Rolle für die schlaf*unabhängige* Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten sowie für das Neu-Lernen im Wachzustand spielen. Die Ergebnisse dieser sowie der Schlafstudie liefern aber Anhaltspunkte für eine Beteiligung der Gap Junctions an der schlaf*abhängigen* Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten. Diese Beobachtung sollte ein Anreiz für weitere Forschungen bezüglich der Bedeutung von Gap Junctions in diesem Zusammenhang sein.

6 Zusammenfassung

Schlaf unterstützt die Verfestigung von Gedächtnisspuren, aber die zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig bekannt. Während neurochemische Transmission für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung nicht von herausragender Relevanz zu sein scheint, erbrachte eine im Vorfeld der vorliegenden Dissertation durchgeführte Studie Anhaltspunkte für eine Beteiligung von Gap Junctions (elektrischen Synapsen) an der Verfestigung von deklarativen Gedächtnisinhalten im Schlaf; allerdings blieb offen, ob Schlaf während des Konsolidierungsintervalls eine notwendige Voraussetzung für den Beitrag der Gap Junctions ist. Vor diesem Hintergrund beschäftigte sich diese Studie mit der Frage, ob die pharmakologische Blockade von Gap Junctions, die das Transmembranprotein Connexin 36 enthalten, durch den Wirkstoff Mefloquin die Verarbeitung von deklarativen und prozeduralen Gedächtnisinhalten im Wachzustand beeinflusst.

Für die Studie wurden zwölf männliche, gesunde und normalgewichtige Probanden rekrutiert. Sie verbrachten zwei Nächte im Schlaflabor, bei welchen sie jeweils entweder ein Placebo oder das Medikament Mefloquin einnahmen. Zu Versuchsbeginn am Nachmittag lernten sie zwei deklarative (Memory und Wortpaar-Lernen) und eine prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping). Das Placebo bzw. das Medikament wurde abends vor einer Nacht mit Schlafentzug verabreicht. Am darauffolgenden Nachmittag erfolgte der Abruf der Gedächtnisinhalte.

Im Anschluss an die wach verbrachte Versuchsnacht wurde in der Mefloquin- im Vergleich zur Placebobedingung eine verbesserte Retention der prozeduralen Gedächtnisinhalte festgestellt (gemessen als Abrufleistung mit Bezug auf die Leistung beim Lernen), wie sie auch in der Vorläuferstudie beobachtet wurde, die regelhaften Nachtschlaf beinhaltete. Die Retention der deklarativen Gedächtnisinhalte zeigte jedoch keine Unterschiede zwischen den Bedingungen. In den Kontrollparametern subjektive Müdigkeit und Reaktionszeit stellten sich zum Zeitpunkt des Abrufs in der Mefloquin- verglichen mit der Placebobedingung verbesserte Ergebnisse ein. Der Merkfähigkeitstest, der die Enkodierungsfähigkeit

überprüfte, erbrachte im Wiedererkennungsteil, jedoch nicht im freien Abruf, verbesserte Leistungen unter der Mefloquinbedingung.

Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Beteiligung der Gap Junctions an schlafunabhängigen Mechanismen der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Während des Schlafes laufen wichtige Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung wie die Reaktivierung gelernter Inhalte ab, die vermutlich auf neurophysiologischen Phänomenen wie *sharp wave ripples* basieren. Da der hier implementierte Schlafentzug diese Phänomene weitgehend unterbindet, lässt dies auf eine entsprechende Beteiligung von Gap Junctions schließen. Sie sind somit für die Reaktivierung erlernter Inhalte möglicherweise von essentieller Bedeutung und sollten zukünftig weiter untersucht werden. Die sowohl hier als auch in der Schlafstudie beobachtete verbesserte Retention der prozeduralen Gedächtnisinhalte durch Mefloquin deutet im Kontext mit der gesteigerten Wachheit darauf hin, dass die Blockade der Gap Junctions einen unspezifisch aktivierenden Effekt ausübt, der sich in diesem Gedächtnisparameter niederschlägt. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Blockade elektrischer Synapsen beim Menschen einen vom Gedächtnissystem abhängigen und mit Schlaf interagierenden Effekt auf die Gedächtnisbildung ausübt.

7 Literaturverzeichnis

- Aschenbrenner, Steffen; Tucha, Oliver; Lange, Klaus W. (2000): Regensburger Wortflüssigkeits-Test : RWT. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Atkinson, R. C.; Shiffrin, R. M. (1968): Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In:., Bd. 2: Elsevier (Psychology of Learning and Motivation), S. 89–195.
- Baddeley, Alan D.; Hitch, Graham (1974): Working Memory. In:., Bd. 8: Elsevier (Psychology of Learning and Motivation), S. 47–89.
- Bahrami, Shahram; Drabløs, Finn (2016): Gene regulation in the immediate-early response process. In: *Advances in biological regulation* 62, S. 37–49. DOI: 10.1016/j.jbior.2016.05.001.
- Baker, Fiona C.; Driver, Helen S. (2007): Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. In: *Sleep medicine* 8 (6), S. 613–622. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.09.011.
- Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; Ehmke, Heimo; Frings, Stephan; Grissmer, Stephan et al. (2017): Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Behrens, C. J.; Ul Haq, R.; Liotta, A.; Anderson, M. L.; Heinemann, U. (2011): Nonspecific effects of the gap junction blocker mefloquine on fast hippocampal network oscillations in the adult rat in vitro. In: *Neuroscience* 192, S. 11–19. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.015.
- Benson, K.; Feinberg, I. (1975): Sleep and memory: retention 8 and 24 hours after initial learning. In: *Psychophysiology* 12 (2), S. 192–195.
- Bliss, T. V.; Collingridge, G. L. (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. In: *Nature* 361 (6407), S. 31–39. DOI: 10.1038/361031a0.
- Born, Jan; Gais, Steffen (2000): REM sleep deprivation: The wrong paradigm leading to wrong conclusions. In: *Behav Brain Sci* 23 (6), S. 912–913. DOI: 10.1017/S0140525X00264029.
- Born, Jan; Pietrowsky, Reinhard; Plihal, Werner; Fehm, Horst-Lorenz (1995): Neuroendokrine Funktionen des Schlafs. In: *Becker-Carus C: Forum Streß- und Schlafforschung. Aktuelle psychophysiologische Schlafforschung. Beiträge zur Stress- und Schlafforschung.* (Band 1), S. 68–96.
- Born, Jan; Rasch, Björn; Gais, Steffen (2006): Sleep to remember. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 12 (5), S. 410–424. DOI: 10.1177/1073858406292647.
- Buzsáki, G. (1989): Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. In: *Neuroscience* 31 (3), S. 551–570.

- Cirelli, Chiara; Gutierrez, Christina M.; Tononi, Giulio (2004): Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. In: *Neuron* 41 (1), S. 35–43.
- Cirelli, Chiara; Tononi, Giulio (2008): Is sleep essential? In: *PLoS biology* 6 (8), e216. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060216.
- Condorelli, D. F.; Parenti, R.; Spinella, F.; Trovato Salinaro, A.; Belluardo, N.; Cardile, V.; Cicirata, F. (1998): Cloning of a new gap junction gene (Cx36) highly expressed in mammalian brain neurons. In: *The European journal of neuroscience* 10 (3), S. 1202–1208.
- Connors, Barry W.; Long, Michael A. (2004): Electrical synapses in the mammalian brain. In: *Annual review of neuroscience* 27, S. 393–418. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131128.
- Cruikshank, Scott J.; Hopperstad, Matthew; Younger, Meg; Connors, Barry W.; Spray, David C.; Srinivas, Miduturu (2004): Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (33), S. 12364–12369. DOI: 10.1073/pnas.0402044101.
- Dash, Michael B.; Douglas, Christopher L.; Vyazovskiy, Vladyslav V.; Cirelli, Chiara; Tononi, Giulio (2009): Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (3), S. 620–629. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5486-08.2009.
- DAZ.online: Malariamittel Lariam in Zukunft nur noch als Import erhältlich. 02/2016
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/24/lariam-bald-nur-noch-als-einzelimport>
 [Zugriff 16.06.2019]
- Dere, Ekrem; Zlomuzica, Armin (2012): The role of gap junctions in the brain in health and disease. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 36 (1), S. 206–217. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.05.015.
- Dermietzel, R.; Meier, C.; Zoidl, G. (2003): „Aschenputtel“ unter den Zellkontakten: Elektrische Synapse. In: *NEUROrubin*, S. 35–39.
- Derogatis, L. R. (1986): SCL 90 R Administration, Scoring and Procedures Manual II for the Revised Version and Other Instruments of the Psychopathology Rating Scale Series: Clinical Psychometric Research. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=PRUBPAAACAAJ>.
- Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2010): The memory function of sleep. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (2), S. 114–126. DOI: 10.1038/nrn2762.
- Diekelmann, Susanne; Büchel, Christian; Born, Jan; Rasch, Björn (2011): Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during

- waking and sleep. In: *Nature neuroscience* 14 (3), S. 381–386. DOI: 10.1038/nn.2744.
- Diekelmann, Susanne; Wilhelm, Ines; Born, Jan (2009): The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. In: *Sleep medicine reviews* 13 (5), S. 309–321. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.08.002.
- Dinges, D. F.; Pack, F.; Williams, K.; Gillen, K. A.; Powell, J. W.; Ott, G. E. et al. (1997): Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. In: *Sleep* 20 (4), S. 267–277.
- Draguhn, A.; Traub, R. D.; Bibbig, A.; Schmitz, D. (2000): Ripple (approximately 200-Hz) oscillations in temporal structures. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 17 (4), S. 361–376.
- Draguhn, A.; Traub, R. D.; Schmitz, D.; Jefferys, J. G. (1998): Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. In: *Nature* 394 (6689), S. 189–192. DOI: 10.1038/28184.
- Dudai, Yadin (2004): The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? In: *Annual Review of Psychology* 55, S. 51–86. DOI: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142050.
- Ebbinghaus, Hermann (1885): Über das gedächtnis: untersuchungen zur experimentellen psychologie: Duncker & Humblot.
- Ellenbogen, Jeffrey M.; Hulbert, Justin C.; Stickgold, Robert; Dinges, David F.; Thompson-Schill, Sharon L. (2006): Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. In: *Current biology : CB* 16 (13), S. 1290–1294. DOI: 10.1016/j.cub.2006.05.024.
- Fachinformation Lariam® (2014): Roche Pharma AG. Grenzach-Wyhlen, Deutschland.
- Feld, Gordon B.; Besedovsky, Luciana; Kaida, Kosuke; Münte, Thomas F.; Born, Jan (2014): Dopamine D2-like Receptor Activation Wipes Out Preferential Consolidation of High over Low Reward Memories during Human Sleep. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* (26), S. 2310–2320.
- Feld, Gordon B.; Diekelmann, Susanne (2015): Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. In: *frontiers in Psychology* 6, S. 622. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00622.
- Feld, Gordon B.; Lange, Tanja; Gais, Steffen; Born, Jan (2013): Sleep-dependent declarative memory consolidation--unaffected after blocking NMDA or AMPA receptors but enhanced by NMDA coagonist D-cycloserine. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38 (13), S. 2688–2697. DOI: 10.1038/npp.2013.179.

- Fischer, Stefan; Drosopoulos, Spyridon; Tsen, Jim; Born, Jan (2006): Implicit learning -- explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (3), S. 311–319.
- Fischer, Stefan; Hallschmid, Manfred; Elsner, Anna Lisa; Born, Jan (2002): Sleep forms memory for finger skills. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (18), S. 11987–11991. DOI: 10.1073/pnas.182178199.
- Forest, G.; Godbout, R. (2000): Effects of sleep deprivation on performance and EEG spectral analysis in young adults. In: *Brain and cognition* 43 (1-3), S. 195–200.
- Foster, David J.; Wilson, Matthew A. (2006): Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. In: *Nature* 440 (7084), S. 680–683. DOI: 10.1038/nature04587.
- Frankland, Paul W.; Bontempi, Bruno (2005): The organization of recent and remote memories. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (2), S. 119–130. DOI: 10.1038/nrn1607.
- Gais, S.; Plihal, W.; Wagner, U.; Born, J. (2000): Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. In: *Nature neuroscience* 3 (12), S. 1335–1339. DOI: 10.1038/81881.
- Gais, Steffen; Born, Jan (2004): Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (7), S. 2140–2144. DOI: 10.1073/pnas.0305404101.
- Gillund, G.; Shiffrin, R. M. (1984): A retrieval model for both recognition and recall. In: *Psychological review* 91 (1), S. 1–67.
- Golgi, C. (1879): Di una nuova reazione apparentemente nera della cellule nervose cerebrali ottenuta col bichloruro di mercurio. In: *Arch. Sci. Med.* 3, S. 1–7.
- Greenberg, R.; Pearlman, C.; Schwartz, W. R.; Grossman, H. Y. (1983): Memory, emotion, and REM sleep. In: *Journal of abnormal psychology* 92 (3), S. 378–381.
- Gros, D. B.; Jongsma, H. J. (1996): Connexins in mammalian heart function. In: *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 18 (9), S. 719–730. DOI: 10.1002/bies.950180907.
- Hasselmo (1999): Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. In: *Trends in cognitive sciences* 3 (9), S. 351–359.
- Hasselmo, Michael E.; McGaughy, Jill (2004): High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. In: *Progress in brain research* 145, S. 207–231. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)45015-2.

- Hebb, Donald (1949): *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.
- Hoddes, E.; Zarcone, V.; Smythe, H.; Phillips, R.; Dement, W. C. (1973): Quantification of sleepiness: a new approach. In: *Psychophysiology* 10 (4), S. 431–436.
- Horne, Jim (2002): Why sleep? In: *Biologist (London, England)* 49 (5), S. 213–216.
- Hu, Peter; Stylos-Allan, Melinda; Walker, Matthew P. (2006): Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. In: *Psychological science* 17 (10), S. 891–898. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2006.01799.x.
- Huber, Reto; Ghilardi, M. Felice; Massimini, Marcello; Ferrarelli, Fabio; Riedner, Brady A.; Peterson, Michael J.; Tononi, Giulio (2006): Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. In: *Nature neuroscience* 9 (9), S. 1169–1176. DOI: 10.1038/nn1758.
- Huber, Reto; Ghilardi, M. Felice; Massimini, Marcello; Tononi, Giulio (2004): Local sleep and learning. In: *Nature* 430 (6995), S. 78–81. DOI: 10.1038/nature02663.
- Huppelsberg, Jens; Walter, Kerstin (2013): *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Jäncke, Lutz (2013 // 2017): *Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften*. 2., überarbeitete Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; Hogrefe Verlag.
- Janke, W.; Debus, G. (1978): *Die Eigenschaftswörterliste: EWL ; eine mehrdimensionale Methode zur Beschreibung von Aspekten des Befindens: Verlag für Psychologie Hogrefe (Bd. 1)*. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?id=_cKhSQAACAAJ.
- Jenkins, John G.; Dallenbach, Karl M. (1924): Obliviscence during Sleep and Waking. In: *The American Journal of Psychology* 35 (4), S. 605. DOI: 10.2307/1414040.
- Karni, A.; Tanne, D.; Rubenstein, B. S.; Askenasy, J. J.; Sagi, D. (1994): Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. In: *Science (New York, N.Y.)* 265 (5172), S. 679–682.
- Kistler, W. M.; Jeu, M. T. G. de; Elgersma, Y.; van der Giessen, R. S.; Hensbroek, R.; Luo, C. et al. (2002): Analysis of Cx36 knockout does not support tenet that olivary gap junctions are required for complex spike synchronization and normal motor performance. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 978, S. 391–404.
- Kleberg, Florence I.; Kitajo, Keiichi; Kawasaki, Masahiro; Yamaguchi, Yoko (2014): Ongoing theta oscillations predict encoding of subjective memory type. In: *Neuroscience research* 83, S. 69–80. DOI: 10.1016/j.neures.2014.02.010.

- Konopacki, Jan; Kowalczyk, Tomasz; Gołbiewski, Henryk (2004): Electrical coupling underlies theta oscillations recorded in hippocampal formation slices. In: *Brain research* 1019 (1-2), S. 270–274. DOI: 10.1016/j.brain-res.2004.05.083.
- Landisman, Carole E.; Long, Michael A.; Beierlein, Michael; Deans, Michael R.; Paul, David L.; Connors, Barry W. (2002): Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (3), S. 1002–1009.
- Lewis, Penelope A.; Durrant, Simon J. (2011): Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (8), S. 343–351. DOI: 10.1016/j.tics.2011.06.004.
- Long, Michael A.; Deans, Michael R.; Paul, David L.; Connors, Barry W. (2002): Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (24), S. 10898–10905.
- Maier, Nikolaus; Güldenagel, Martin; Söhl, Goran; Siegmund, Herbert; Willecke, Klaus; Draguhn, Andreas (2002): Reduction of high-frequency network oscillations (ripples) and pathological network discharges in hippocampal slices from connexin 36-deficient mice. In: *The Journal of physiology* 541 (Pt 2), S. 521–528.
- Mander, Bryce A.; Santhanam, Sangeetha; Saletin, Jared M.; Walker, Matthew P. (2011): Wake deterioration and sleep restoration of human learning. In: *Current biology : CB* 21 (5), R183-4. DOI: 10.1016/j.cub.2011.01.019.
- Marshall, Lisa; Born, Jan (2007): The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. In: *Trends in cognitive sciences* 11 (10), S. 442–450. DOI: 10.1016/j.tics.2007.09.001.
- Massimini, Marcello; Huber, Reto; Ferrarelli, Fabio; Hill, Sean; Tononi, Giulio (2004): The sleep slow oscillation as a traveling wave. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (31), S. 6862–6870. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004.
- McCracken, Clinton B.; Roberts, David C. S. (2006): Neuronal gap junctions: expression, function, and implications for behavior. In: *International review of neurobiology* 73, S. 125–151. DOI: 10.1016/S0074-7742(06)73004-5.
- McGinty, D.; Szymusiak, R. (1990): Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. In: *Trends in neurosciences* 13 (12), S. 480–487.
- Mendoza, Jorge; Vanotti, Guillaume (2019): Circadian neurogenetics of mood disorders. In: *Cell and tissue research*. DOI: 10.1007/s00441-019-03033-7.

- Milner, Brenda (2005): The medial temporal-lobe amnesic syndrome. In: *The Psychiatric clinics of North America* 28 (3), 599-611, 609. DOI: 10.1016/j.psc.2005.06.002.
- Müller, Georg Elias; Pilzecker, Alfons (1900): Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. In: *Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane*, S. 1–300.
- Myers, David G. (2008): Psychologie. 2., erw. und aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Oudiette, Delphine; Antony, James W.; Creery, Jessica D.; Paller, Ken A. (2013): The role of memory reactivation during wakefulness and sleep in determining which memories endure. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (15), S. 6672–6678. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5497-12.2013.
- Plihal, W.; Born, J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (4), S. 534–547. DOI: 10.1162/jocn.1997.9.4.534.
- Poldrack, R. A.; Clark, J.; Paré-Blagoev, E. J.; Shohamy, D.; Creso Moyano, J.; Myers, C.; Gluck, M. A. (2001): Interactive memory systems in the human brain. In: *Nature* 414 (6863), S. 546–550. DOI: 10.1038/35107080.
- Poldrack, Russell A.; Packard, Mark G. (2003): Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. In: *Neuropsychologia* 41 (3), S. 245–251.
- Ralph, M. R.; Foster, R. G.; Davis, F. C.; Menaker, M. (1990): Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. In: *Science (New York, N.Y.)* 247 (4945), S. 975–978.
- Ramón y Cajal, Santiago (1888): Estructura de los centros nerviosos de las aves.
- Rasch, Björn; Born, Jan (2007): Maintaining memories by reactivation. In: *Current opinion in neurobiology* 17 (6), S. 698–703. DOI: 10.1016/j.conb.2007.11.007.
- Rasch, Björn; Büchel, Christian; Gais, Steffen; Born, Jan (2007): Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. In: *Science (New York, N.Y.)* 315 (5817), S. 1426–1429. DOI: 10.1126/science.1138581.
- Rasch, Björn; Pommer, Julian; Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2009): Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. In: *Nature neuroscience* 12 (4), S. 396–397. DOI: 10.1038/nn.2206.

- Rasch, Björn H.; Born, Jan; Gais, Steffen (2006): Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (5), S. 793–802. DOI: 10.1162/jocn.2006.18.5.793.
- Rauchs, Géraldine; Bertran, Françoise; Guillery-Girard, Bérengère; Desgranges, Béatrice; Kerrouche, Nacer; Denise, Pierre et al. (2004): Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. In: *Sleep* 27 (3), S. 395–401.
- Rauchs, Géraldine; Desgranges, Béatrice; Foret, Jean; Eustache, Francis (2005): The relationships between memory systems and sleep stages. In: *Journal of sleep research* 14 (2), S. 123–140. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x.
- Ravassard, Pascal; Hamieh, Al Mahdy; Malleret, Gaël; Salin, Paul-Antoine (2015): Paradoxical sleep: A vigilance state to gate long-term brain plasticity? In: *Neurobiology of learning and memory* 122, S. 4–10. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.11.013.
- Rechtschaffen, A.; Kales, A. (1968): A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles Brain Information Service. Bethesda, MD.
- Rodenbeck, A. (2013): Manual der American Academy of Sleep Medicine. In: *Somnologie* 17 (2), S. 122–130. DOI: 10.1007/s11818-013-0611-3.
- Sánchez, Alejandro; Castro, Carlos; Flores, Dora-Luz; Gutiérrez, Everardo; Baldi, Pierre (2019): Gap Junction Channels of Innexins and Connexins: Relations and Computational Perspectives. In: *International journal of molecular sciences* 20 (10). DOI: 10.3390/ijms20102476.
- Sara, Susan J.; Deweer, Bernard (1982): Memory retrieval enhanced by amphetamine after a long retention interval. In: *Behavioral and Neural Biology* 36 (2), S. 146–160. DOI: 10.1016/S0163-1047(82)90145-5.
- Sirota, Anton; Buzsáki, György (2005): Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. In: *Thalamus & related systems* 3 (4), S. 245–259. DOI: 10.1017/S1472928807000258.
- Sousa, Jason C.; Milner, Erin; Carroll, Dustin; McCalmont, William; Gardner, Sean; Moon, Jay et al. (2014): The use of a prodrug approach to minimize potential CNS exposure of next generation quinoline methanols while maintaining efficacy in in vivo animal models. In: *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 39 (4), S. 231–236. DOI: 10.1007/s13318-013-0162-9.
- Spruston, Nelson (2001): Axonal Gap Junctions Send Ripples through the Hippocampus. In: *Neuron* 31 (5), S. 669–671. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00426-3.

- Squire, L. R.; Knowlton, B.; Musen, G. (1993): The structure and organization of memory. In: *Annual Review of Psychology* 44, S. 453–495. DOI: 10.1146/annurev.ps.44.020193.002321.
- Squire, L. R.; Zola, S. M. (1996): Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (24), S. 13515–13522.
- Steriade, M.; McCormick, D. A.; Sejnowski, T. J. (1993): Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. In: *Science (New York, N.Y.)* 262 (5134), S. 679–685.
- Steyer, Rolf; Schwenkmezger, Peter; Notz, Peter; Eid, Michael (1997): MDBF–Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen. In: *Göttingen, Germany: Hogrefe*.
- Tilley, A. J.; Empson, J. A. (1978): REM sleep and memory consolidation. In: *Biological psychology* 6 (4), S. 293–300.
- Tononi, Giulio; Cirelli, Chiara (2003): Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. In: *Brain research bulletin* 62 (2), S. 143–150.
- Tononi, Giulio; Cirelli, Chiara (2006): Sleep function and synaptic homeostasis. In: *Sleep medicine reviews* 10 (1), S. 49–62. DOI: 10.1016/j.smr.2005.05.002.
- Traub, R. D.; Schmitz, D.; Jefferys, J. G.; Draguhn, A. (1999): High-frequency population oscillations are predicted to occur in hippocampal pyramidal neuronal networks interconnected by axoaxonal gap junctions. In: *Neuroscience* 92 (2), S. 407–426.
- Tucker, Matthew A.; Hirota, Yasutaka; Wamsley, Erin J.; Lau, Hiuyan; Chaklader, Annie; Fishbein, William (2006): A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. In: *Neurobiology of learning and memory* 86 (2), S. 241–247. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.03.005.
- Tulving, Endel (1985): How many memory systems are there? In: *American psychologist* 40 (4), S. 385–398. DOI: 10.1037/0003-066X.40.4.385.
- van der Giessen, Ruben S.; Koekkoek, Sebastiaan K.; van Dorp, Stijn; Gruijl, Jornt R. de; Cupido, Alexander; Khosrovani, Sara et al. (2008): Role of olivary electrical coupling in cerebellar motor learning. In: *Neuron* 58 (4), S. 599–612. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.03.016.
- van Essen, Thomas A.; van der Giessen, Ruben S.; Koekkoek, Sebastiaan K. E.; Vanderwerf, Frans; Zeeuw, Chris I. De; van Genderen, Perry J. J. et al. (2010): Anti-malaria drug mefloquine induces motor learning deficits in humans. In: *Frontiers in neuroscience* 4, S. 191. DOI: 10.3389/fnins.2010.00191.

- Vivo, Luisa de; Bellesi, Michele; Marshall, William; Bushong, Eric A.; Ellisman, Mark H.; Tononi, Giulio; Cirelli, Chiara (2017): Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. In: *Science (New York, N. Y.)* 355 (6324), S. 507–510. DOI: 10.1126/science.aah5982.
- Vyazovskiy, V. V.; Cirelli, C.; Tononi, G.; Tobler, I. (2008a): Cortical metabolic rates as measured by 2-deoxyglucose-uptake are increased after waking and decreased after sleep in mice. In: *Brain research bulletin* 75 (5), S. 591–597. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.10.040.
- Vyazovskiy, Vladyslav V.; Cirelli, Chiara; Pfister-Genskow, Martha; Faraguna, Ugo; Tononi, Giulio (2008b): Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. In: *Nature neuroscience* 11 (2), S. 200–208. DOI: 10.1038/nn2035.
- Wagner, Ullrich; Born, Jan (2008): Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 11 (1), S. 28–41. DOI: 10.1080/10253890701408822.
- Wagner, Ullrich; Kashyap, Naveen; Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2007): The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. In: *Neurobiology of learning and memory* 87 (4), S. 679–687. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.01.004.
- Walker, Matthew P.; Brakefield, Tiffany; Seidman, Joshua; Morgan, Alexandra; Hobson, J. Allan; Stickgold, Robert (2003): Sleep and the time course of motor skill learning. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)* 10 (4), S. 275–284. DOI: 10.1101/lm.58503.
- Walker, Matthew P.; Stickgold, Robert (2006): Sleep, memory, and plasticity. In: *Annual Review of Psychology* 57, S. 139–166. DOI: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070307.
- Weinke, T.; Trautmann, M.; Held, T.; Weber, G.; Eichenlaub, D.; Fleischer, K. et al. (1991): Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 45 (1), S. 86–91.
- Wewers, M. E.; Lowe, N. K. (1990): A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. In: *Research in nursing & health* 13 (4), S. 227–236.
- Wilson, M.; McNaughton, B. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. In: *Science (New York, N. Y.)* 265 (5172), S. 676–679. DOI: 10.1126/science.8036517.
- Winocur, Gordon; Moscovitch, Morris; Bontempi, Bruno (2010): Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. In: *Neuropsychologia* 48 (8), S. 2339–2356. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016.

- Yaroush, R.; Sullivan, M. J.; Ekstrand, B. R. (1971a): Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. In: *Journal of experimental psychology* 88 (3), S. 361–366.
- Yaroush, Rita; Michael J. Sullivan; Bruce R. Ekstrand (1971b): Effect of sleep on memory: II. Differential effect of the first and second half of the night. In: *Journal of experimental psychology* (88.3), S. 361.
- Zoidl, Georg; Dermietzel, Rolf (2002): On the search for the electrical synapse: a glimpse at the future. In: *Cell and tissue research* 310 (2), S. 137–142. DOI: 10.1007/s00441-002-0632-x.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Hallschmid durchgeführt. Sie wurde durch Herrn Dr. Feld (praktischer Betreuer) und Herrn Prof. Dr. Hallschmid (erster Berichterstatter) konzipiert.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Feld, Herrn Haberstroh-Hess und Frau Alizadeh-Asfestani in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Kerstin Brugger durchgeführt, deren Dissertation den Titel „Die Rolle elektrischer Synapsen beim Abruf im Schlaf konsolidierter Gedächtnisinhalte“ trägt.

Die Ergebnisse der Gedächtnistests und Fragebögen wurden von Herrn Dr. Feld statistisch ausgewertet, der auch Hilfestellung bei der Erstellung der Abbildungen und Tabellen leistete.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hallschmid sowie Herrn Dr. Feld verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 27.06.2019

Lisa Kleist

9 Anhang

9.1 Fragebögen

Probandenblatt

Gesundheit heute?

Medikamente/Drogen heute?

Wann zum letzten Mal Kaffee, Cola, Red Bull (oder ähnliches) oder Tee getrunken?

Heute besonderen Stress gehabt?

Hatten Sie in letzter Zeit besonderen Stress (z.B. Prüfungen)? Wenn ja, wann?

Werden Sie in nächster Zukunft besonderen Stress haben? Wenn ja, wann?

Zu welcher Uhrzeit gingen Sie letzte Nacht schlafen?

Wann sind Sie heute aufgestanden?

Wie viele Stunden schliefen Sie letzte Nacht?

Haben Sie heute tagsüber geschlafen?

Wenn ja, wann und wie viel?

Besonderheiten:

Nachbefragungsbogen 1

1. Glauben Sie, dass Sie letzte Nacht das Placebo oder das Medikament erhalten haben?

- Medikament
 Placebo

2. Wie sicher sind Sie sich, dass Sie in Ihrer obigen Einschätzung richtig liegen?

	Gar nicht		Mittel		Sehr
Sicher	<input type="radio"/>				

3. Wie haben Sie sich gestern gefühlt, als Sie die Gedächtnistests lernen mussten?

Gefühl	Gar nicht		Mittel		Sehr
Motiviert	<input type="radio"/>				
Überfordert	<input type="radio"/>				
Vergnügt	<input type="radio"/>				
Müde	<input type="radio"/>				

Anderes:

4. Wie haben Sie sich heute gefühlt, als Sie die Gedächtnistests wiedergeben mussten?

Gefühl	Gar nicht		Mittel		Sehr
Motiviert	<input type="radio"/>				
Überfordert	<input type="radio"/>				
Vergnügt	<input type="radio"/>				
Müde	<input type="radio"/>				

Anderes:

5. Sie sollten bestimmte Verhaltensregeln vor und während der Versuchstage beachten. Haben Sie folgendes Verhalten in den letzten 2 Tagen durchgeführt?

	Ja	Nein	Kommentar
Geschlechtsverkehr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Koffeinkonsum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Rauchen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Alkoholkonsum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tagsüber schlafen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Medikamente nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Stresssituationen vermeiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Leichtes fettarmes Essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Ist Ihnen heute etwas Unerwartetes passiert (z.B. Autounfall oder Beförderung)?

Nachbefragungsbogen 2 (Wichtig: Erst nach der zweiten Experimentalsitzung!)

Zuerst geht es nur um die erste Experimentalnacht! D.h. es geht um die Nacht, die mindestens 4 Wochen her ist.

1. Haben Sie irgendwelche Strategien angewendet, um die Gedächtnisinhalte besser zu lernen (z.B. Assoziationen: Krokodil – Zigarre → Vorstellung: ein Krokodil raucht eine Zigarre)?

Ja Nein

2. Wenn „Ja“ welche Lernstrategien haben Sie angewendet?

Wortpaare lernen: _____

Sequenz mit den Fingern tippen: _____

Memory lernen: _____

3. Haben Sie sich nach dem Lernen und/oder tagsüber irgendwann bemüht, die gelernten Gedächtnisinhalte zu wiederholen?

Ja Nein

4. Wenn „Ja“, wie sind Sie vorgegangen?

Wortpaare: _____

Sequenz mit den Fingern tippen: _____

Memory: _____

Als nächstes geht es nur um die zweite Experimentalnacht!

5. Haben Sie irgendwelche Strategien angewendet, um die Gedächtnisinhalte besser zu lernen (z.B. Assoziationen: Krokodil – Zigarre → Vorstellung ein Krokodil raucht eine Zigarre)?

Ja Nein

6. Wenn „Ja“ welche Lernstrategien haben Sie angewendet?

Wortpaare lernen: _____

Sequenz mit den Fingern tippen: _____

Memory lernen: _____

7. Haben Sie sich nach dem Lernen und/oder tagsüber irgendwann bemüht, die gelernten Gedächtnisinhalte zu wiederholen?

Ja Nein

8. Wenn „Ja“, wie sind Sie vorgegangen?

Wortpaare: _____

Sequenz mit den Fingern tippen: _____

Memory: _____

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Einteilung der Gedächtnissysteme	11
Abb. 2 Schlafstadien im Verlauf einer Nacht.....	16
Abb. 3 Strukturformel von Mefloquin	28
Abb. 4 Wirkstoffserumkonzentration	41
Abb. 5 Memory: Prozentsatz der korrekt erinnerten Bildpaare	42
Abb. 6 Memory: Prozentuale Veränderung der gelernten Bildpaare.....	42
Abb. 7 Wortpaare: Anzahl korrekt wiedergegebener Wortpaare.....	43
Abb. 8 Wortpaare: Veränderung im Abruf.....	43
Abb. 9 Fingertapping: Anzahl der korrekt getippen Sequenzen.....	45
Abb. 10 Fingertapping: Anzahl der korrekt getippten Sequenzen [Abruf – Lernen].....	45
Abb. 11 Fingertapping: Fehlerrate	46
Abb. 12 Fingertapping: Prozentuale Veränderung der Fehlerrate	46
Abb. 13 SSS	47
Abb. 14 MDBF: „Gute-Schlechte Stimmung“	48
Abb. 15 MDBF: „Wachheit-Müdigkeit“	48
Abb. 16 MDBF: „Ruhe-Unruhe“	48
Abb. 17 PVT: Reaktionsgeschwindigkeit	49
Abb. 18 WFT.....	50
Abb. 19 Merkfähigkeitstest: richtig wiedergegebene Zahlen.....	51
Abb. 20 Merkfähigkeitstest: Sensitivität der Wiedererkennung.....	51

9.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht Studienablauf	32
Tab. 2 Fingertapping	45
Tab. 3 Verblindung.....	51

10 Danksagung

Ich möchte mich im Besonderen bei Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Dr. Gordon Feld bedanken, da sie mit ihren Forschungen vorab interessante Ergebnisse erzielten, die mein Interesse weckten, und ich ebenfalls Teil dieser Studie sein durfte. Während und auch nach dem Experiment zeichneten sie sich durch eine bemerkenswerte Betreuung und Unterstützung aus.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Kerstin Brugger bedanken, da sie ebenfalls an der Studie mitgearbeitet hat und auf ihre Unterstützung stets Verlass war. Auch an Mario Haberstroh-Hess und João Santiago, welche die Studie medizinisch betreuten, ist mein Dank gerichtet.

Zudem wäre diese Studie nicht ohne die Mitarbeit der Probanden möglich gewesen, die sich sehr engagierten und vollen Einsatz zeigten. Zuletzt gilt mein Dank natürlich dem ganzen Team des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, in welchem kollegial zusammengearbeitet wird und mit dem sich auch in schwierigen Situationen stets eine Lösung finden ließ.

Schließlich gilt mein Dank meinen Eltern, meinem Opa, meiner lieben Freundin Rahel und meinem Freund Jan, da sie mich während der Promotionszeit immer unterstützt haben, so dass ich mein Ziel nie aus den Augen verloren habe.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lisa Kleist
Geburtsdatum: 12.10.1991
Geburtsort: Böblingen

Schulbildung

09/2002 – 06/2011 Schickhardt-Gymnasium Herrenberg

Studium

04/2012 – 12/2017 Studium der Zahnmedizin an der Eberhard
Karls Universität Tübingen
28/11/2017 Zahnärztliche Prüfung
08/12/2017 Approbation als Zahnärztin

Dissertation

12/2014 – 07/2016 Durchführung der Experimente

24/02/2016 Aufnahme als Doktorandin am Institut für
Medizinische Psychologie und Verhal-
tensneurobiologie des Universitätsklini-
kums in Tübingen

Berufliche Tätigkeit

Seit 05/2018 Zahnärztin
Zahnarztpraxis DieZAHNÄRZTE, Stuttgart